

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

EPSICAPROM 25, 2500 mg/10 ml, solução para perfusão

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ácido aminocapróico 2,50 g por ampola de 10 ml.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução para perfusão.

Solução límpida, incolor e inodora, contida em ampolas de vidro âmbar.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

O ácido aminocapróico é indicado para utilização em doentes de todas as idades na hemorragia causada por fibrinólise local ou generalizada, incluindo em:

Hemorragias pós-cirúrgicas em:

- Urologia (cirurgia da bexiga e próstata)
- Ginecologia (cirurgia do colo cervical), em doentes quando o ácido tranexâmico não está disponível ou não é tolerado
- Obstetrícia (hemorragias pós-parto e pós-aborto) após correção do defeito de coagulação
- Cirurgia cardíaca (com ou sem colocação de *bypass*)
- Gastroenterologia
- Odontostomatologia (extrações dentárias em hemofílicos, doentes submetidos a terapêutica anticoagulante)

Hemorragias com risco de vida induzidas por trombolíticos (estreptoquinase, etc.).

Hemorragias associadas a trombocitopenia, púrpura trombopénica, leucemia.

Hematúria não cirúrgica do trato urinário inferior (secundárias a cistite, etc.).

Menstruações intensas, menorragia e metropatias hemorrágicas.

Edema angioneurótico.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Adultos

Via intravenosa: O nível sanguíneo desejado é atingido com uma dose inicial de 4 a 5 g por perfusão intravenosa lenta (durante uma hora), seguida de uma perfusão contínua de 1 g/hora.

Se for necessário prolongar o tratamento, a dose máxima no período de 24 horas não deve exceder normalmente 24 g.

População pediátrica

A segurança e eficácia do EACA em crianças com 0 a 17 anos não foram ainda estabelecidas. Contudo, as seguintes doses foram utilizadas em doentes com menos de 18 anos:

Via intravenosa: 100 mg/kg ou 3 g/m^2 por perfusão intravenosa lenta durante a primeira hora, seguida de uma perfusão contínua a uma taxa de 33,3 mg/kg por hora ou de 1 g/m^2 por hora. A dose total não deve exceder 18 g/m^2 (600 mg/kg) em 24 horas.

Doentes idosos

Não são necessárias diminuições da dose, exceto em casos de insuficiência renal.

Compromisso renal

Uma dose mais moderada de ácido aminocapróico está indicada em doentes com insuficiência renal, juntamente com monitorização frequente.

Modo de administração

Via intravenosa: EPSICAPROM 25 deve ser administrado numa injeção intravenosa lenta com soro glicosilado, glucosalina ou dextrose.

EPSICAPROM 25 não deve ser administrado por via intramuscular, em circunstância alguma, por se tratar de uma solução altamente hipertónica.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

O ácido aminocapróico não deve ser utilizado quando existe evidência de um processo de coagulação intravascular ativo (ver secção 4.4).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Efeito trombogénico

Numerosos estudos clínicos indicam que o ácido aminocapróico não tem efeito trombogénico. Contudo, deve ser administrado com precaução em casos nos quais se suspeita da presença de trombose ou embolia, e na insuficiência renal.

A inibição da fibrinólise pelo ácido aminocapróico pode teoricamente resultar em coagulação ou trombose. Contudo, não há evidência clara de que a administração de ácido aminocapróico fosse responsável pelos poucos casos descritos de coagulação intravascular após o tratamento. Em seu lugar, parece que a dita coagulação intravascular foi provavelmente devida a uma situação clínica pré-existente, isto é, a presença de coagulação intravascular disseminada (CID). Foi sugerido que os coágulos extravasculares formados *in vivo* podem não sofrer lise espontânea como os coágulos normais.

Estabelecimento da causa de hemorragia

Nos casos em que existem dúvidas, deve esclarecer-se se a etiologia da hemorragia para controlo da qual está a ser utilizado EPSICAPROM 25, é a fibrinólise primária ou a coagulação intravascular disseminada (CID), antes de se administrar ácido aminocapróico. Podem realizar-se os seguintes testes para diferenciar as duas afeções:

- Contagem de plaquetas: está geralmente diminuída na CID mas não na fibrinólise primária.
- Teste de paracoagulação com protamina: positivo na CID; forma-se um precipitado quando se adiciona uma gota de sulfato de protamina ao plasma “citratado”. Este teste é negativo na fibrinólise primária.
- Teste do coágulo com euglobulina: anormal na fibrinólise primária e normal na CID.
- O ácido aminocapróico não deve ser utilizado na CID sem a administração concomitante de heparina.

Hemorragia do trato urinário superior

Em doentes com hemorragia no trato urinário superior, a administração de ácido aminocapróico produziu obstrução intrarrenal sob a forma de trombose capilar glomerular ou coágulos no bacinete ou ureteres. Portanto, o ácido aminocapróico não deve ser administrado no caso de hematúria com origem no trato urinário superior a menos que os benefícios previstos excedam os riscos.

Efeitos no músculo esquelético

Em casos raros, foi descrita fraqueza do músculo esquelético com necrose das fibras musculares após administração prolongada. A manifestação clínica pode variar desde mialgia ligeira com fraqueza e fadiga até miopatia proximal grave com rbdomiólise, mioglobinúria e insuficiência renal aguda. As enzimas musculares, especialmente a creatina fosfocinase (CPK), estão elevadas. A CPK deve ser monitorizada em doentes submetidos a tratamento prolongado. A administração de ácido aminocapróico deve ser descontinuada caso se observe um aumento da CPK. A condição sofre remissão após suspensão da administração; contudo, a síndrome pode recorrer se a administração de ácido aminocapróico for reiniciada.

Quando ocorre miopatia esquelética, também deve considerar-se a possibilidade de lesão do músculo cardíaco. Foi descrito um caso de lesão cardíaca e hepática no ser humano. O doente recebeu 2 g de ácido aminocapróico em intervalos de 6 horas até perfazer uma dose total de 26 g. O doente morreu devido a hemorragia vascular cerebral prolongada. Observaram-se alterações necróticas do coração e fígado na autópsia.

Inibição da atividade da plasmina

O ácido aminocapróico inibe o efeito dos ativadores do plasminogénio e, num menor grau, a atividade da plasmina. Este medicamento não deve ser administrado sem um diagnóstico definitivo e/ou resultados laboratoriais que indiquem hiperfibrinólise (hiperplasminemia).

Perfusão rápida

A administração intravenosa rápida deve ser evitada porque pode causar hipotensão, bradicardia e/ou arritmias.

Efeitos neurológicos

A literatura contém publicações sobre um aumento da incidência de certas deficiências neurológicas como hidrocefalia, isquemia cerebral e vasospasmo cerebral, associadas com a utilização de antifibrinolíticos no tratamento da hemorragia subaracnoideia (HSA). Todos estes acontecimentos também foram descritos como parte da evolução natural da HSA, em consequência de procedimentos de diagnóstico como a angiografia.

Tromboflebite

A tromboflebite, uma possibilidade com todos os tratamentos intravenosos, deve ser evitada, tomando especial atenção à inserção apropriada da agulha e à sua fixação.

Administração com concentrado de complexo de Fator IX ou com concentrados de coagulantes anti-inibidores

O ácido aminocapróico não deve ser administrado com concentrado de complexo de Fator IX ou com concentrados de coagulantes anti-inibidores, porque esta administração pode aumentar o risco de trombose.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

A administração concomitante de fatores da coagulação (Fator IX) e estrogénios pode aumentar o risco de trombose.

Exames laboratoriais: a administração de ácido aminocapróico pode alterar os resultados dos testes da função plaquetária.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

A quantidade de dados sobre a utilização do ácido épsilon-aminocapróico em mulheres grávidas, é limitada ou inexistente. Estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). O ácido aminocapróico não é recomendado durante a gravidez.

Mulheres com potencial para engravidar

O ácido aminocapróico não é recomendado em mulheres com potencial para engravidar que não utilizam métodos contraceptivos.

Amamentação

Desconhece-se se o ácido épsilon-aminocapróico é excretado no leite humano. Tem de ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a descontinuação/abstenção da terapêutica com o ácido aminocapróico tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mulher.

Fertilidade

Não existem dados clínicos no ser humano sobre o efeito de EPSICAPROM 25 na fertilidade.

A administração de uma dose equivalente à dose terapêutica máxima humana na dieta de ratos causou perturbações da fertilidade nos dois sexos. Desconhece-se qual é a relevância clínica destas observações (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não se estudaram os efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

No caso de tonturas ou sonolência, não se recomenda a condução de veículos e a utilização de máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

a. Resumo do perfil de segurança

As reações adversas notificadas com mais frequência durante o tratamento são tonturas, hipotensão e cefaleias; a ocorrência de hipotensão é mais provável com a perfusão rápida. Foram notificados casos graves de miopatia e de rabdomiólise; estes são geralmente reversíveis após descontinuação do tratamento, mas a CPK deve ser monitorizada em doentes submetidos a tratamento prolongado, e o tratamento interrompido se ocorrerem elevações da CPK.

b. Lista tabelada de reações adversas

As seguintes reações adversas foram notificadas com base em ensaios clínicos, estudos de segurança após autorização e notificações espontâneas de casos, com as seguintes frequências: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raros ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); muito raros ($< 1/10.000$), desconhecido:

Classe de sistemas de órgãos	Frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)	Raros ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)	Muito raros ($< 1/10.000$)	Desconhecido*
<i>Doenças do sangue e do sistema linfático</i>		Agranulocitose, doenças da coagulação			Leucopenia, trombocitopenia
<i>Doenças do sistema imunitário</i>		Reações alérgicas e anafilactóides, anafilaxia			Eritema maculopapular
<i>Doenças do sistema nervoso</i>	Tonturas			Confusão, convulsões, delírio, alucinações, hipertensão intracraniana, acidente vascular cerebral, síncope	
<i>Afeções oculares</i>			Visão diminuída, olhos lacrimejantes		

Classe de sistemas de órgãos	Frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)	Raros ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)	Muito raros ($< 1/10.000$)	Desconhecido*
<i>Afeções do ouvido e do labirinto</i>	Acufeno				
<i>Cardiopatias</i>	Hipotensão	Bradicardia	Isquemia periférica		Trombose
<i>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino</i>	Congestão nasal	Dispneia	Embolia pulmonar		
<i>Doenças gastrointestinais</i>	Dor abdominal, diarreia, náuseas, vômitos				
<i>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</i>		Prurido, erupção cutânea			
<i>Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos</i>		Fraqueza muscular, mialgia	Elevação da CPK, miosite		Miopatia aguda, rabdomiólise
<i>Doenças renais e urinárias</i>					Insuficiência renal, aumento do azoto da ureia sanguínea, cólicas nefríticas e perturbações da função renal
<i>Doenças dos órgãos genitais e da mama</i>					Ejaculação seca
<i>Perturbações gerais e alterações no local de administração</i>	Cefaleias, mal-estar; dor, necrose e reações no local de injeção	Edema			

* frequência desconhecida (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)

4.9 Sobredosagem

O ácido aminocapróico não é muito tóxico, portanto, a intoxicação só pode ocorrer em casos muito excepcionais, tais como casos de sobredosagem relativa com insuficiência renal. Neste caso, o medicamento deve ser ajustado ao grau de insuficiência renal ou, eventualmente, deve ser descontinuado.

Foram descritos alguns casos de sobredosagem aguda após a administração intravenosa de ácido aminocapróico. As consequências variaram desde a ausência de efeitos e hipotensão transitória a insuficiência renal aguda que resultou em morte. Um doente com antecedentes de tumor cerebral e crises convulsivas teve convulsões após lhe ter sido administrada uma injeção por bólus de 8 g de ácido aminocapróico. Desconhece-se qual é a dose única de ácido aminocapróico que produz sintomas de sobredosagem ou considerada como potencialmente fatal. Alguns doentes toleraram doses até 100 g, enquanto que foram descritos casos de insuficiência renal aguda após uma dose de 12 g.

Não se conhece tratamento para a sobredosagem, embora haja evidência de que o ácido aminocapróico é eliminado por hemodiálise e pode ser eliminado por diálise peritoneal. Os estudos farmacocinéticos demonstram que a depuração corporal total de ácido aminocapróico está muito diminuída em doentes com insuficiência renal aguda.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Subgrupo terapêutico: Anti-hemorrágicos
Grupo farmacoterapêutico: Antifibrinolíticos
Código ATC: B02AA01.

O ácido aminocapróico é um aminoácido que é estruturalmente semelhante a outros aminoácidos fisiológicos, especialmente a dois aminoácidos fundamentais, a lisina e a arginina. A maior parte dos seus efeitos são provavelmente devidos a esta semelhança estrutural.

O ácido aminocapróico tem vários efeitos farmacológicos. O mais importante afeta o sistema das enzimas fibrinolíticas, que é o mecanismo responsável pela dissolução das redes de fibrina e, por conseguinte, dos coágulos. O ácido aminocapróico tem um efeito inibidor sobre este sistema, que se realiza em dois níveis: por um lado, em concentrações relativamente baixas, inibe a ação dos ativadores de plasminogénio através de um mecanismo competitivo; por outro lado, em concentrações mais elevadas inibe a atividade da plasmina. Embora os dois efeitos tenham efetivamente os mesmos resultados, o primeiro é o mais importante.

Em consequência destes efeitos, o ácido aminocapróico previne a destruição do coágulo pela plasmina, impedindo assim o aparecimento de hemorragias devido à atividade excessiva do sistema fibrinolítico. Contudo, o efeito anti-hemorrágico do ácido aminocapróico não está necessariamente ligado à presença de fibrinólise no sangue, o que é demonstrado pelos respetivos testes. De facto, o aparecimento ou persistência de uma hemorragia poderá ser e em

muitos casos é devida à hiperfibrinólise local, especialmente quando a hemorragia ocorre em órgãos ricos em ativadores do plasminogénio, como o útero, próstata, pulmões, trato urinário, etc. Por outro lado, demonstrou-se que o ácido aminocapróico tem um efeito benéfico sobre as hemorragias gerais, como as de origem hematológica, nas quais não se deteta hiperfibrinólise no sangue circulante.

A plasmina pode atuar sobre outros componentes do sistema de coagulação como os fatores V e VIII e, em particular, sobre o fibrinogénio. Demonstrou-se que existem relações evidentes entre a atividade proteolítica da plasmina e o sistema que forma as cininas, polipéptidos com efeitos biológicos diferentes basicamente relacionados com a inflamação e alergia.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

O ácido aminocapróico é rapidamente absorvido quando administrado por via oral e as suas concentrações plasmáticas máximas são atingidas após duas horas. Distribui-se amplamente (dissemina-se facilmente pelos tecidos, aparecendo no sémen, fluido sinovial e tecido fetal) e é excretado na urina, principalmente na forma inalterada, com uma semivida de eliminação terminal de aproximadamente 2 horas.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

A dose letal mediana (50) oral e intravenosa do ácido aminocapróico foi respetivamente de 3 e 12 g/kg em ratinhos e de 3,2 e 16,4 g/kg em ratos. Uma dose intravenosa de 2,3 g/kg foi fatal em cães. Após administração intravenosa, observaram-se crises tónico-clónicas em cães e ratinhos.

Observou-se que o ácido aminocapróico aumenta os efeitos teratogénicos em ratos.

Perturbações da carcinogénese, mutagénese e fertilidade: não se realizaram estudos a longo prazo em animais para avaliar o potencial carcinogénico ou mutagénico do ácido aminocapróico. A administração de uma dose equivalente à dose terapêutica máxima humana na dieta de ratos causou perturbações da fertilidade nos dois sexos.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Hidróxido de sódio (para ajuste do pH).
Água para preparações injetáveis.

6.2 Incompatibilidades

EPSICAPROM 25 não deve ser utilizado com soluções de levulose, soluções contendo penicilina ou com sangue.

O ácido aminocapróico é incompatível com a frutose por perfusão.

6.3 Prazo de validade

5 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar a temperatura inferior a 25°C.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Cada embalagem contém 6 ampolas de vidro âmbar tipo I, de 10 ml acondicionadas num tabuleiro de material plástico.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Não existem requisitos especiais.

Os produtos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

BIAL - Aristegui, Produtos Farmacêuticos, S.A.

À Avenida da Siderurgia Nacional

4745-457 S. Mamede do Coronado

Portugal

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Nº de registo: 9108803 – 6 unidades, solução para perfusão, 2500 mg/10 ml, ampolas de vidro âmbar tipo I.

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 29 de setembro de 1964

Data da última renovação: 15 de novembro de 2002

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO