

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	ÁCIDO AMINOCAPROICO
Forma farmacéutica:	Solución para infusión IV
Fortaleza:	250 mg/mL
Presentación:	Estuche por un frasco de vidrio ámbar con 20 mL.
Titular del Registro Sanitario, país:	SGPHARMA PVT. LTD., Mumbai, India.
Fabricante, país:	SGPHARMA PVT. LTD., Mumbai, India.
Número de Registro Sanitario:	M-15-070-B02
Fecha de Inscripción:	13 de abril de 2015
Composición:	
Cada mL contiene:	
Ácido aminocaproico *	250,0 mg
Alcohol bencílico	0,9 % v/v (0,009 mL)
Ácido clorhídrico	
Hidróxido de sodio	
Agua para inyección	
Plazo de validez:	24 meses
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar por debajo de 30 °C. Protéjase de la luz. No refrigerar.

Indicaciones terapéuticas:

ÁCIDO AMINOCAPROICO INYECCIÓN es útil en la mejora de la hemostasia cuando la fibrinólisis contribuye a la hemorragia. En situaciones que pelagra la vida, pueden ser necesario transfusiones de sangre entera fresca, infusiones de fibrinógeno y otras medidas de emergencia.

La hemorragia fibrinolítica con frecuencia puede estar asociada con complicaciones quirúrgicas después de la cirugía cardíaca (con o sin los procedimientos de bypass cardíaco), y derivación portocava; alteraciones hematológicas como la anemia aplásica, desprendimiento prematuro de placenta aguda y potencialmente mortal; cirrosis hepática y enfermedad neoplásica como el carcinoma de la próstata, pulmón, estómago, y el cuello uterino.

La fibrinólisis urinaria por lo general un fenómeno fisiológico normal, puede estar asociado frecuentemente a complicaciones que amenazan la vida después de un trauma severo, anoxia y shock. Un síntoma de este tipo de complicaciones es la hematuria quirúrgica (después de la prostatectomía y nefrectomía) o hematuria no quirúrgica (que acompaña las enfermedades neoplásicas o poliquísticas del sistema genitourinario).

Contraindicaciones:

ÁCIDO AMINOCAPROICO INYECCIÓN no debe utilizarse cuando exista evidencia de un proceso de coagulación intravascular activo.

Cuando existen dudas en cuanto a si la causa de la hemorragia es la fibrinólisis primaria o la coagulación intravascular diseminada (CID), esta distinción debe realizarse antes de la administración de ÁCIDO AMINOCAPROICO INYECCIÓN.

Las siguientes pruebas se pueden aplicar para diferenciar las dos condiciones:

El recuento de plaquetas por lo general está disminuido en la CID, pero es normal en la fibrinólisis primaria.

La prueba de paracoagulación de protamina es positiva en la CID, se forma un precipitado cuando se deja caer sulfato de protamina en el plasma con citrato. La prueba es negativa en la presencia de fibrinólisis primaria.

La prueba de lisis del coágulo euglobulina es anormal en la fibrinólisis primaria, pero normal en la CID.

ÁCIDO AMINOCAPROICO INYECCIÓN no debe ser utilizado en presencia de CID sin la administración concomitante de heparina.

Precauciones:**General**

ÁCIDO AMINOCAPROICO INYECCIÓN, inhibe tanto la acción de los activadores del plasminógeno y en un menor grado, la actividad de la plasmina

La droga NO debe ser administrada sin un diagnóstico definitivo y/o hallazgo de laboratorio indicativos de hiperfibrinólisis (hiperplasminemia).

Se debe evitar la administración rápida intravenosa del fármaco ya que esto puede inducir hipotensión, bradicardia y/o arritmia.

La inhibición de la fibrinólisis por el ácido aminocaproico, teóricamente, puede resultar en coagulación o trombosis. Sin embargo, no existe prueba definitiva de que la administración de ácido aminocaproico ha sido responsable de los pocos casos reportados de coagulación intravascular que siguieron este tratamiento. Más bien, parece que dicha coagulación intravascular era más probable debido a la condición clínica pre - existente del paciente, por ejemplo, la presencia de la CID. Se ha postulado que los coágulos extravasculares formados *in vivo* no pueden experimentar lisis espontánea como hacen los coágulos normales.

Han aparecido en la literatura reportes de una incidencia aumentada de ciertos déficits neurológicos, tales como hidrocefalia, isquemia cerebral, o vasoespasma cerebral asociado con el uso de agentes antifibrinolíticos en el tratamiento de la hemorragia subaracnoidea (HSA).

Todos estos eventos también se han descrito como parte del curso natural de la HSA, o como consecuencia de los procedimientos de diagnóstico tales como la angiografía. La relación con fármacos permanece sin esclarecer.

La tromboflebitis, es una posibilidad con todos los tratamientos por vía intravenosa, por lo que se debe ser cauteloso por la estricta atención a la inserción correcta de la aguja y la fijación de su posición.

No se debe administrar Ácido aminocaproico Epsilon con concentrados del Complejo Factor IX o Coagulante Anti-inhibidor, ya que puede aumentar el riesgo de trombosis

En pacientes con insuficiencia renal debe utilizarse una dosis menor.

Pruebas de laboratorio

El uso de ÁCIDO AMINOCAPROICO INYECCIÓN debe ir acompañado de ensayos diseñados para determinar la cantidad de fibrinólisis presente. En la actualidad están disponibles:

Ensayos generales tales como aquellos para la determinación de la lisis de un coágulo de sangre o plasma y;

Ensayos más específicos para el estudio de diversas fases de mecanismos fibrinolíticos. Estos últimos ensayos incluyen tanto técnicas cuantitativas y semi cuantitativas para la determinación de profibrinolisisina, fibrinolisisina, y antifibrinolisisina.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

En pacientes con hemorragia del tracto urinario superior, es conocido que ÁCIDO AMINOCAPROICO INYECCIÓN puede causar obstrucción intrarrenal en forma de trombosis capilar glomerular o coágulos en la pelvis renal y los uréteres. Por esta razón, ÁCIDO AMINOCAPROICO INYECCIÓN no se debe utilizar en la hematuria de origen del tracto urinario superior, a menos que los posibles beneficios superan los riesgos. Se han observado hemorragias subendocárdicas en perros que recibieron infusiones intravenosas de 0,2 veces la dosis terapéutica humana máxima de ácido aminocaproico y en monos administrados con 8 veces la dosis terapéutica humana máxima de ácido aminocaproico.

La degeneración grasa del miocardio ha sido reportada en perros que recibieron dosis intravenosas de ácido aminocaproico en 0,8 a 3,3 veces la dosis máxima terapéutica humana y en monos que recibieron dosis intravenosas de ácido aminocaproico en 6 veces la dosis máxima terapéutica humana.

En raras ocasiones, se ha reportado debilidad del músculo esquelético con necrosis de las fibras musculares después de la administración prolongada. La presentación clínica puede variar de mialgias leves con debilidad y fatiga a una miopatía severa proximal con rabdomiolisis, mioglobinuria, e insuficiencia renal aguda. Las enzimas musculares, especialmente la creatina fosfoquinasa (CFQ) se elevan. Los niveles de CFQ deben ser controlados en pacientes con tratamiento a largo plazo. Debe suspenderse la administración de ÁCIDO AMINOCAPROICO INYECCIÓN si se observa un aumento de la CFQ. La resolución sigue a la interrupción del ÁCIDO AMINOCAPROICO INYECCIÓN; sin embargo, el síndrome puede reaparecer si se restablece el tratamiento con ÁCIDO AMINOCAPROICO INYECCIÓN.

La posibilidad de daño muscular cardíaco también debe ser considerada cuando se produce miopatía esquelética. Se ha reportado un caso de lesiones cardíacas y hepáticas que fueron observadas en un hombre. El paciente recibió 2 g de ácido aminocaproico cada 6 horas para una dosis total de 26 g. La muerte fue debido a la hemorragia cerebrovascular continua. No se observaron cambios necróticos en el corazón y el hígado en la autopsia.

ÁCIDO AMINOCAPROICO INYECCIÓN contiene alcohol bencílico como conservante. Se ha informado que el alcohol bencílico se asocia con un " Síndrome de jadeo " fatal en los recién nacidos prematuros. Los síntomas incluyen un inicio sorprendente del síndrome de jadeo, hipotensión, bradicardia y colapso cardiovascular.

Uso Pediátrico:

Aunque los estudios sobre la relación de la edad con los efectos del ácido aminocaproico no se han realizado en la población pediátrica, no se han documentado hasta la fecha problemas - pediátricos específicos atribuidos al ácido aminocaproico. Sin embargo, las inyecciones de ácido aminocaproico que contienen alcohol bencílico no deben ser administradas a los recién nacidos prematuros debido a que este conservante se ha asociado con un síndrome tóxico fatal consistente en acidosis metabólica, depresión del sistema nervioso central (SNC), problemas respiratorios, insuficiencia renal, hipotensión, y posiblemente convulsiones y hemorragias intracraneales en estos pacientes .

Efectos indeseables:

ÁCIDO AMINOCAPROICO INYECCIÓN es generalmente bien tolerado. Se han reportado las siguientes reacciones adversas:

General:

Edema, dolor de cabeza, malestar general.

Reacciones de Hipersensibilidad:

Reacciones alérgicas y anafilactoides, anafilaxia.

Reacciones Locales:

Reacciones en el lugar de inyección, dolor y necrosis.

Cardiovascular:

Bradicardia, hipotensión, isquemia periférica, trombosis.

Gastrointestinal:

Dolor abdominal, diarrea, náuseas, vómitos.

Hematológico:

Agranulocitosis, trastorno de la coagulación, leucopenia, trombocitopenia.

Musculoesquelético:

Incremento de CFQ, debilidad muscular, mialgia, miopatía, miositis, rabdomiolisis.

Neurológico:

Confusión, convulsiones, delirio, mareo, alucinaciones, hipertensión intracraneal, accidente cerebrovascular, síncope.

Respiratorio:

Disnea, congestión nasal, embolia pulmonar.

Piel:

Prurito, erupción.

Órganos de los sentidos:

Tinitas, disminución de la visión, ojos llorosos.

Urogenital:

Aumento de BUN, la insuficiencia renal. Existen algunos informes de eyaculación seca durante el período de tratamiento con ácido aminocaproico inyección. Estos, sólo se han reportado hasta la fecha, en los pacientes con hemofilia que recibieron el medicamento después de someterse a procedimientos quirúrgicos dentales. Sin embargo, este síntoma se resolvió en todos los pacientes dentro de 24 a 48 horas de la terminación de la terapia.

INFORMACIÓN PARA LOS PACIENTES:

El paciente de tener cautela para evitar los cambios súbitos de posición para evitar la hipotensión ortostática.

Asesorar a los pacientes a usar el cepillo de dientes suave o una esponja para el cuidado dental.

Instruir al paciente para informar los siguientes síntomas a un profesional médico: sangrado gingival, epistaxis, hematuria, alteraciones de la piel (por ejemplo, equimosis, petequias), dificultad para orinar, orina de color marrón rojizo, dolor en el pecho o las piernas o dificultad para respirar.

Posología y método de administración:

Administración:

Para Infusión Intravenosa.

DILUIR ANTES DE USAR.

ÁCIDO AMINOCAPROICO INYECCIÓN se administra por infusión, utilizando los vehículos intravenosos compatibles habituales (por ejemplo, Agua Estéril para Inyección, Cloruro de Sodio para Inyección, Dextrosa al 5% o Inyección de Ringer). Aunque el Agua Estéril para Inyección es compatible para la inyección intravenosa, la solución resultante es hiposmolar.

LA INYECCIÓN RÁPIDA DE ÁCIDO AMINOCAPROICO INYECCIÓN SIN DILUIR EN UNA VENA NO ESTÁ RECOMENDADA

No administrar a menos que la solución este transparente y el cierre intacto. Desechar la porción no utilizada.

Dosis:

Para el tratamiento de síndromes de hemorragia aguda debido a la actividad fibrinolítica elevada, se sugiere que sea administrado de 16 a 20 ml (4 a 5 g) de ácido aminocaproico en 250 ml de diluyente por infusión durante la primera hora de tratamiento, seguido por una infusión continua a velocidad de 4 ml (1 g) por hora en 50 ml de diluyente. Este método de tratamiento normalmente se continua durante aproximadamente 8 horas o hasta que la hemorragia ha sido controlada.

No administrar a menos que la solución este transparente y el cierre intacto. Desechar la porción no utilizada.

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

Se ha reportado prolongación en el tiempo de hemorragia establecido durante la infusión intravenosa continua de ÁCIDO AMINOCAPROICO INYECCIÓN a dosis superiores de 24 g/día. Los estudios de la función plaquetaria en estos pacientes no han demostrado ninguna disfunción plaquetaria significativa.

Sin embargo, los estudios *in vitro* han demostrado que a concentraciones altas (7,4 mmol/l o 0,97 mg/ml y mayores) AACE inhibe ADP, la agregación plaquetaria inducida por colágeno, la liberación de ATP y serotonina, y la unión del fibrinógeno a las plaquetas en un modo de concentración-respuesta. Después de un bolo de 10 g de ÁCIDO AMINOCAPROICO INYECCIÓN se han obtenido concentraciones plasmáticas máximas transitorios de 4,6 mmol/l o 0,60 mg/ml. La concentración de ácido aminocaproico necesaria para mantener la inhibición de la fibrinólisis es 0,99 mmol/l o 0,13 mg/ml. La administración de un bolo de 5 g seguido de 1 a 1,25 g/h debe lograr y mantener niveles plasmáticos de 0,13 mg/ml. Por lo tanto, las concentraciones que han sido obtenidas clínicamente *in vivo* en pacientes con función renal normal son considerablemente más bajas que las concentraciones *in vitro* encontradas para inducir anormalidades en las pruebas de función plaquetaria. Sin embargo, las concentraciones plasmáticas más altas de ácido aminocaproico pueden ocurrir en pacientes con insuficiencia renal grave.

La administración concomitante de factores de coagulación (Factor IX) y de estrógenos puede aumentar el riesgo de trombosis.

Pruebas de laboratorio: la administración de ácido aminocaproico puede alterar los resultados de las pruebas de función plaquetaria.

Uso en Embarazo y lactancia:

Embarazo: Categoría C

No se han llevado a cabo estudios de reproducción en animales con ácido aminocaproico. Tampoco se conoce si el ácido aminocaproico puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada o si puede afectar la capacidad reproductiva. El ÁCIDO AMINOCAPROICO INYECCIÓN USP debe administrarse a mujeres embarazadas sólo si es claramente necesario.

Lactancia:

No se conoce si el ácido aminocaproico se distribuye en la leche materna. Sin embargo, los problemas en los seres humanos no se han documentado.

Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:

No procede.

Sobredosis:

Se ha reportado algunos casos de sobredosis aguda con ÁCIDO AMINOCAPROICO INYECCIÓN administrado por vía intravenosa. Los efectos van desde ninguna reacción a la hipotensión transitoria y hasta la insuficiencia renal aguda grave con resultado de muerte. Un paciente con antecedentes de tumor cerebral y convulsiones experimentó en las últimas después de recibir una inyección de un bolo de 8 g de ÁCIDO AMINOCAPROICO INYECCIÓN. La dosis única de ÁCIDO AMINOCAPROICO INYECCIÓN causa síntomas de sobredosis o y no se conoce si puede ser potencialmente mortal. Los pacientes han tolerado dosis de hasta 100 gramos, mientras ha sido reportado insuficiencia renal aguda después de una dosis de 12 gramos.

La DL₅₀ oral e intravenosa de ácido aminocaproico fueron 3 y 12 g/ kg, respectivamente, en el ratón y 3,2 y 16,4 g / kg respectivamente, en la rata. Una dosis de infusión intravenosa de 2,3 g / kg fue letal en el perro. En la administración intravenosa, se observaron convulsiones tónico-clónicas en perros y ratones.

TRATAMIENTO DE LA SOBREDOSIS:

No existe tratamiento conocido para la sobredosis, aunque existe evidencia de que el ácido aminocaproico se elimina por hemodiálisis y puede ser eliminado por diálisis peritoneal. Los estudios farmacocinéticos han demostrado que el aclaramiento total del ácido aminocaproico está notablemente disminuido en los pacientes con insuficiencia renal grave.

Propiedades farmacodinámicas:

Ácido aminocaproico inhibe competitivamente la activación de plasminógeno, reduciendo de este modo la conversión de plasminógeno en plasmina (fibrinolisis), una enzima que degrada los coágulos de fibrina, así como el fibrinógeno y otras proteínas del plasma incluyendo los factores procoagulantes V y VIII.

Ácido aminocaproico también inhibe directamente la actividad de la plasmina, pero se requieren dosis más altas que las necesarias para reducir la formación de plasmina.

In vitro, la potencia de antifibrinolítica del ácido aminocaproico es aproximadamente un quinto a un décimo la del ácido tranexámico.

Propiedades farmacocinéticas (Absorción, distribución, biotransformación, eliminación):

Los efectos inhibitorios sobre la fibrinólisis del ácido aminocaproico parecen ser ejercidos principalmente a través de la inhibición de los activadores del plasminógeno y en menor grado a través de la actividad antiplasmina.

En los adultos, la absorción oral parece ser un proceso de orden cero con una velocidad de absorción de 5,2 g/h. El tiempo medio de retraso en la absorción es de 10 minutos. Después de una dosis oral única de 5 g, la absorción fue completa (F=1). La media de las

concentraciones plasmáticas máximas $\pm$ SD (164 ± 28 mcg/ml) se alcanzaron a las $1,2 \pm 0,45$ horas.

Después de la administración oral, el volumen aparente de distribución fue estimado en $23,1 \pm 6,6$ L (media $\pm$ DE). En consecuencia, se ha reportado el volumen de distribución después de la administración intravenosa de $30,0 \pm 8,2$ L. Después de la administración prolongada, se ha encontrado Ácido aminocaproico distribuido a lo largo de los compartimientos intravasculares y extravasculares del cuerpo, penetrando en las células rojas de la sangre humana, así como en otros tejidos celulares.

La excreción renal es la vía principal de eliminación, si el Ácido aminocaproico se administra por vía oral o intravenosamente. El sesenta y cinco por ciento de la dosis es recuperada en la orina como fármaco inalterado y el 11 % de la dosis aparece como el metabolito ácido adípico. El aclaramiento renal (116 ml/min) se aproxima al aclaramiento de creatinina endógeno. El aclaramiento corporal total es de 169 ml/min. La vida media de eliminación terminal de Ácido aminocaproico es de aproximadamente 2 horas.

Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:

Desechar cualquier remanente no utilizado.

Fecha de aprobación/ revisión del texto: 13 de abril de 2015.