

ANEXO I

**LISTA DAS DENOMINAÇÕES, FORMA(S) FARMACÊUTICA(S),
DOSAGEM(NS), VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO DO(S) MEDICAMENTO(S),
TITULAR(ES) DA(S) AUTORIZAÇÃO(ÕES) DE INTRODUÇÃO NO MERCADO
NOS ESTADOS-MEMBROS**

Medicamentos contendo ácido tranexâmico com Autorização de Introdução no Mercado na União Europeia

Estado Membro (EU/EEA)	Titular da Autorização no Mercado	Nome do medicamento	Dosagem	Forma Farmacêutica	Via de administração
AT - Áustria	Pfizer Corporation Austria GmbH Floridsdorfer Hauptstraße 1 A-1210 Wien Áustria	Cyklokapron - Ampullen	0,5 g/5 ml	Solução para injeção	uso intravenoso
BE - Bélgica	PFIZER S.A.N.V. Bld de la Plaine 17 1050 Brussels Bélgica	Cyklokapron	100 mg/5 ml	Solução para injeção	uso intravenoso
BE - Bélgica	Eumedica S.A. Winston Churchilllaan 67 1180 Brussels Bélgica	Exacyl 500	500 mg/5 ml	Solução para injeção	uso intravenoso
CY - Chipre	MEDOCHEMIE LTD, 1-10 CONSTANTINOUPOLEOS STREET, P.O.BOX 51409, 3505 LEMESOS, CHIPRE	AZEPTIL INJECTION 500MG/5ML	500MG/5ML	INJEÇÃO	uso intravenoso
CY - Chipre	MEDOCHEMIE LTD, 1-10 CONSTANTINOUPOLEOS STREET, P.O.BOX 51409, 3505 LEMESOS, CHIPRE	AZEPTIL INJECTION 250MG/5ML	250MG/5ML	INJEÇÃO	uso intravenoso

Estado Membro (EU/EEA)	Titular da Autorização no Mercado	Nome do medicamento	Dosagem	Forma Farmacêutica	Via de administração
CZ - República Checa	Sanofi-Aventis, s.r.o., Evropská 846/176a, 160 00 Praha 6, República Checa	Exacyl	100 mg/ml	Solução para injeção	uso intravenoso
DE - Alemanha	Pharmacia GmbH Linkstr. 10 D-10785 Berlin	Cyklokapron- Injektionslösung	500mg /5ml	Solução para injeção	uso intravenoso
DK - Dinamarca	Pfizer ApS, Lautrupvang 8, DK-2750 Ballerup, Dinamarca	Tranexamsyre "Pfizer"	100 mg/ml	Solução para injeção	uso intravenoso
EL - Grécia	A. NIKOLAKOPOULOS A.E. GALATSIU AVENUE 115, Athens 11146	TRANSAMIN	500MG/5ML	Solução para injeção ou perfusão	uso intravenoso

Estado Membro (EU/EEA)	Titular da Autorização no Mercado	Nome do medicamento	Dosagem	Forma Farmacêutica	Via de administração
ES - Espanha	ROTTAPHARM S.L. Avda. Diagonal 67-69 08019 Barcelona Espanha	AMCHAFIBRIN 500 mg SOLUCIÓN INYECTABLE	500mg/5 ml	solução para injeção	uso intravenoso
ET - Estónia	Pfizer Enterprises SARL Round-Point du Kirchberg 51, Avenue J.F. Kennedy L-1855 Luxemburgo	CYKLOKAPRON	100mg/ml	solução para injeção	uso intravenoso
FI - Finlândia	Oy Leiras Finland Ab Paciuksenkatu 21 PL 1406 00101 Helsinki Finlândia	CAPRILON	100 mg/ml	Solução para injeção	uso intravenoso
FR - França	Sanofi Aventis France 1-13, bd Romain Rolland 75014 Paris França	Exacyl 0,5 g/5 ml I.V., solution injectable	0,5 g/5 ml	solução para injeção	uso intravenoso

Estado Membro (EU/EEA)	Titular da Autorização no Mercado	Nome do medicamento	Dosagem	Forma Farmacêutica	Via de administração
HU - Hungria	sanofi-aventis Zrt. Tó u. 1-5. 1045 Budapest, Hungria	Exacyl	0,5g/5ml	solução para injeção	uso intravenoso
IE - Irlanda	Pharmacia Ireland Ltd, 9 Riverwalk, National Digital Park, Citywest Business Campus, Dublin 24 Irlanda	Cyklokapron 500mg/5ml solution for injection or infusion	100mg/ml	Solução para injeção	uso intravenoso
IS - Islândia	Pfizer ApS, Lautrupvang 8, DK-2750 Ballerup, Dinamarca	Tranexamsyre "Pfizer"	100 mg/ml	Solução para injeção	uso intravenoso
IT - Itália	Rottapharm S.p.A. Via Valosa di Sopra, 9 20052 Monza - Itália	UGUROL	500 mg/5 ml	solução para injeção	uso intravenoso
IT - Itália	Istituto Farmacobiologico Malesci S.p.A. Via Lungo l'Enza 7 50015 Bagno a Ripoli (Firenze) Itália	TRANEX	500 mg/5 ml	solução para injeção	uso intravenoso

Estado Membro (EU/EEA)	Titular da Autorização no Mercado	Nome do medicamento	Dosagem	Forma Farmacêutica	Via de administração
IT – Itália	Bioindustria Laboratorio Italiano Medicinali spa Via De Ambrosiis, 2 15067 Novi Ligure Alessandria Itália	ACIDO TRANEXAMICO BIOINDUTRIA L.I.M.	500 mg/5 ml	solução para injeção	uso intravenoso
LU – Luxemburgo	Eumédica SA 67, Avenue Winston Churchill B- 1180 Bruxelles	EXACYL	500mg/5ml	solução para injeção	uso intravenoso
LU – Luxemburgo	PFIZER S.A.N.V. Bld de la Plaine 17 1050 Brussels Bélgica	Cyklokapron	100 mg/ml	Solução para injeção	uso intravenoso
NL – Holanda	Pfizer B.V. Rivium Westlaan 142 2909 LD, Capelle a/d IJssel	Cyklokapron, oplossing voor injectie 100 mg/ml	100 mg/ml	solução para injeção	uso intravenoso
NO – Noruega	Pfizer AS Postboks 3 1324 Lysaker Noruega	CYKLOKAPRON	100mg/ml	Injeção para solução	uso intravenoso

Estado Membro (EU/EEA)	Titular da Autorização no Mercado	Nome do medicamento	Dosagem	Forma Farmacêutica	Via de administração
PL - Polónia	Warszawskie Zakłady Farmaceutyczne POLFA S.A. 22/24 karolkowa st. 01-207 Warsaw, Polónia	Exacyl	100 mg/ml	Solução para perfusão	uso intravenoso
PL - Polónia	Sanofi-Aventis France Boulevard Romain Rolland 1-13, F-75014 Paris, França	Exacyl	100 mg/ml	solução para perfusão	uso intravenoso
SE - Suécia	Pfizer AB 191 90 Sollentuna Suécia	Cyklokapron	100mg/ml	Solução para injeção	uso intravenoso
UK – Reino Unido	Pharmacia Limited Walton Oaks, Dorking Road, Tadworth Surrey KT20 7NS Reino Unido	CYKLOKAPRON INJECTION 500MG/ML	500mg/ml	Solução para Injeção	uso intravenoso

Anexo II

Conclusões científicas e fundamentos para a alteração dos termos das Autorizações de Introdução no Mercado dos medicamentos contendo ácido tranexâmico apresentados pela EMA

Conclusões científicas

Resumo da avaliação científica da consulta sobre medicamentos contendo antifibrinolíticos

Medicamentos contendo ácido tranexâmico (ver Anexo I)

Os antifibrinolíticos (por exemplo, a aprotinina, o ácido aminocaproico e o ácido tranexâmico) são uma classe de agentes hemostáticos utilizados para impedir a perda excessiva de sangue. A aprotinina - um polipéptido natural - é um inibidor de enzimas proteolíticas. Tem uma ampla ação sobre enzimas proteolíticas como a plasmina, a tripsina e a calicreína. Os análogos da lisina ácido épsilon aminocaproico (AEAC, também denominado ácido aminocaproico) e ácido tranexâmico (TXA) inibem mais especificamente a conversão de plasminogénio em plasmina.

Em março de 2010, a Alemanha desencadeou uma consulta ao abrigo do artigo 31.º para avaliar os benefícios e riscos dos medicamentos antifibrinolíticos aprotinina, AEAC e TXA em todas as respetivas indicações aprovadas. As Autorizações de Introdução no Mercado da aprotinina foram suspensas quando se levantaram preocupações relativas à sua segurança numa revisão anterior realizada em 2007. Os resultados preliminares de um ensaio clínico controlado aleatorizado, o estudo "Blood conservation using antifibrinolytics: a randomised trial in a cardiac surgery population" (Conservação do sangue com antifibrinolíticos: um ensaio aleatorizado numa população submetida a cirurgia cardíaca - BART), tinham mostrado que, apesar de o uso de aprotinina estar associado a hemorragia menos grave do que com qualquer outro medicamento de comparação, tinha-se observado um aumento da mortalidade total a 30 dias entre os doentes que recebiam aprotinina, em comparação com os doentes que tomavam outros medicamentos. Estas preocupações refletiam as que estavam patentes nalguns estudos observacionais publicados. As Autorizações de Introdução no Mercado do AEAC e do TXA não foram afetadas pela revisão inicial de 2007.

Várias fontes de dados contribuíram para o parecer do Comité, incluindo dados disponíveis de estudos clínicos, literatura publicada, notificações espontâneas e outros dados apresentados por titulares de Autorizações de Introdução no Mercado (AIM) de medicamentos contendo aprotinina, AEAC ou TXA. Em outubro de 2011, o grupo consultivo científico (SAG) do CHMP reuniu-se e os seus pareceres foram considerados pelo CHMP no âmbito desta revisão.

O CHMP emitiu pareceres e conclusões separados para os três antifibrinolíticos (a aprotinina, AEAC e TXA). Este documento apresenta as conclusões relativas ao ácido tranexâmico.

Ácido tranexâmico

O perfil de segurança do TXA evoluiu desde a sua Autorização de Introdução no Mercado e os dados de segurança têm-se acumulado ao longo dos anos. Foi notificada a ocorrência de acontecimentos tromboembólicos, incluindo a interação com estrogénios. A trombose venosa ou arterial aguda deve constituir uma contra-indicação. Aplica-se o mesmo aos estados fibrinolíticos após uma coagulopatia de consumo, exceto naqueles com ativação predominante do sistema fibrinolítico com hemorragia grave aguda. A hematúria e o risco de obstrução uretral devem ser também incluídos como advertências. Além disso, informações sobre convulsões e perturbações visuais, incluindo daltonismo, são acontecimentos adversos que podem ser graves e que têm sido notificados, embora esses riscos não tenham sido tidos em conta na atual informação do medicamento autorizada. O ácido tranexâmico tem sido também associado a acontecimentos gastrointestinais adversos, tais como náuseas, diarreia e vômitos. Foi notificada a ocorrência de dermatite alérgica, vasculopatias, como mal estar com hipotensão, com ou sem perda de consciência e trombose arterial ou venosa, e reações de hipersensibilidade, incluindo anafilaxia. Os resultados do ensaio BART não tiveram um impacto negativo no perfil risco-benefício do TXA. O ácido tranexâmico não tinha sido anteriormente associado a um aumento do risco de mortalidade, o que se manteve inalterado após a publicação do estudo BART. O CHMP identificou que as informações sobre coagulação intravascular disseminada, perturbações visuais incluindo daltonismo, tromboembolia, hematúria e convulsões devem estar devidamente refletidas em advertências e recomendações na informação do medicamento.

O ácido tranexâmico é um análogo da lisina autorizado para diversas indicações desde 1969. Foram tidos em conta dados disponibilizados por ensaios clínicos aleatorizados e estudos observacionais, incluindo a meta-análise. Além da cirurgia cardíaca, o CHMP considerou que havia evidências suficientes sobre a segurança e eficácia do TXA noutras indicações, incluindo em doentes submetidos a procedimentos dentários ou cirúrgicos ou em risco de sofrer complicações devido a hemorragia. No caso de algumas patologias, foram propostas modificações à redação, por forma a colocá-las em consonância com os conhecimentos científicos atuais relativos à utilização do TXA. Tendo em conta, por um lado, as graves limitações identificadas a nível dos dados da

eficácia, as novas evidências disponíveis e/ou os conhecimentos médicos atuais referentes à utilização do TXA e, por outro lado, o perfil de reações adversas (algumas das quais graves) associadas à utilização do TXA, o CHMP considerou necessário eliminar algumas dessas indicações. É apresentada de seguida uma lista das indicações relativamente às quais o CHMP considerou que a relação risco-benefício se mantém positiva.

A informação do medicamento foi modificada para garantir a atualização das informações fornecidas aos profissionais de saúde e aos doentes. Mais especificamente, foram atualizadas as indicações terapêuticas para refletir os conhecimentos científicos atuais relativos à utilização do TXA; outras alterações na informação do medicamento consistiram na inclusão de informações sobre coagulação intravascular disseminada, perturbações visuais incluindo daltonismo, tromboembolia, hematúria e convulsões como advertências e recomendações. Os mais recentes modelos de controlo da qualidade de documentos foram tidos em consideração durante esta revisão.

Tendo em consideração todas as informações disponíveis sobre segurança e eficácia, o Comité aprovou a alteração dos termos de Autorização de Introdução no Mercado, com a relação risco-benefício considerada positiva nas seguintes indicações revistas para o TXA:

Prevenção e tratamento de hemorragias devido a fibrinólise geral ou local em adultos e crianças a partir de um ano de idade.

As indicações específicas incluem:

- Hemorragia causada por fibrinólise geral ou local, por exemplo:
- Menorragia e metrorragia;
- Hemorragia gastrointestinal;
- Perturbações urinárias hemorrágicas, na sequência de cirurgia à próstata ou procedimentos cirúrgicos que afetem o trato urinário;
- Cirurgia otorrinolaringológica (adenoidectomia, amigdalectomia, extrações dentárias);
- Cirurgia ginecológica ou perturbações de origem obstétrica;
- Cirurgia torácica e abdominal e outras grandes intervenções cirúrgicas, como cirurgia cardiovascular;
- Tratamento de hemorragia devido à administração de um agente fibrinolítico.

Fundamentos detalhados para a reexaminação submetidos pelo titular da Autorização de Introdução no Mercado

Um titular da AIM para os medicamentos contendo ácido tranexâmico expressou o seu desacordo relativamente ao parecer do CHMP, baseando os seus fundamentos para a reexaminação nos seguintes pontos:

- O titular da AIM não se mostrou convencido de que o cumprimento de uma condição, como a realização de um estudo farmacocinético em crianças, fosse uma condição fundamental para a utilização segura e eficaz do ácido tranexâmico IV em adultos. Este estudo farmacocinético fora solicitado pelo CHMP de acordo com o procedimento de consulta realizado nos termos do artigo 31.º relativo a antifibrinolíticos contendo aprotinina, ácido aminocaproico e ácido tranexâmico.
- O titular da AIM informou que, no caso das crianças, alguns recentes estudos farmacocinéticos realizados com o ácido tranexâmico na população pediátrica devem fornecer informações relevantes.

Depois de considerar os dados apresentados, o CHMP registou existirem estudos farmacocinéticos em curso em crianças que poderiam fornecer informações importantes. Os resultados finais do estudo desses ensaios clínicos devem ser tidos em conta antes de se recomendar a necessidade de estudos adicionais. Por conseguinte, o CHMP concluiu que, para já, um estudo farmacocinético não deve ser definido como uma condição.

Os titulares das AIM são recordados de que as eventuais novas informações relativas à utilização do TXA em crianças são consideradas importantes. Os estudos em curso poderão fornecer alguns dados farmacocinéticos relevantes em diferentes faixas etárias e alguns dados farmacodinâmicos, o que é considerado de interesse. Os titulares das AIM devem apresentar essas informações às autoridades nacionais competentes quando forem disponibilizados os resultados finais relativos aos estudos.

Fundamentos para a alteração das Autorizações de Introdução no Mercado dos medicamentos contendo ácido tranexâmico listados no Anexo I

Considerando que

- O Comité teve em conta o procedimento realizado ao abrigo do artigo 31.º da Diretiva 2001/83/CE relativamente à aprotinina, ácido aminocaproico e ácido tranexâmico (ver Anexo I).
- O Comité considerou todos os dados fornecidos pelos titulares das AIM por escrito, incluindo os dados disponíveis de revisões da literatura.
- O Comité considerou que as evidências de ensaios clínicos aleatorizados e estudos observacionais apoiam a utilização de ácido tranexâmico em doentes submetidos a procedimentos dentários ou cirúrgicos ou em risco de sofrer complicações devido a hemorragia.
- O Comité considerou os dados científicos disponíveis, incluindo as evidências de novos estudos, relativos à eficácia do TXA. O CHMP considerou também o perfil de reações adversas, incluindo novos acontecimentos adversos (alguns dos quais graves) associados à utilização do TXA.
- Tendo em conta, por um lado, as graves limitações identificadas a nível dos dados de eficácia, as novas evidências disponíveis e/ou os conhecimentos médicos atuais referentes à utilização do TXA e, por outro lado, o perfil de reações adversas (algumas das quais graves) associadas à utilização do TXA, o CHMP considerou que, no caso de algumas das indicações terapêuticas, os benefícios deixaram de ser superiores aos riscos e, por conseguinte, deveriam ser eliminadas.
- O Comité considerou que a informação do medicamento deveria ser atualizada. Mais especificamente, foram atualizadas as indicações terapêuticas para refletir os conhecimentos científicos atuais relativos à utilização do TXA; outras alterações na informação do medicamento consistiram na inclusão de informações sobre coagulação intravascular disseminada, perturbações visuais incluindo daltonismo, tromboembolia, hematúria e convulsões como advertências e recomendações.

Por conseguinte, o CHMP concluiu que a relação risco-benefício do ácido tranexâmico é positiva em condições normais de utilização, sujeita à revisão das indicações do seguinte modo:

prevenção e tratamento de hemorragias devido a fibrinólise geral ou local em adultos e crianças a partir de um ano de idade.

As indicações específicas incluem:

- Hemorragia causada por fibrinólise geral ou local, por exemplo:
- Menorragia e metrorragia;
- Hemorragia gastrointestinal;
- Perturbações urinárias hemorrágicas, na sequência de cirurgia à próstata ou procedimentos cirúrgicos que afetem o trato urinário;
- Cirurgia otorrinolaringológica (adenoidectomia, amigdalectomia, extrações dentárias);
- Cirurgia ginecológica ou perturbações de origem obstétrica;
- Cirurgia torácica e abdominal e outras grandes intervenções cirúrgicas, como cirurgia cardiovascular;
- Tratamento de hemorragia devido à administração de um agente fibrinolítico.

Com base no descrito acima, o Comité recomendou a alteração dos termos de Autorização de Introdução no Mercado dos medicamentos contendo ácido tranexâmico referidos no Anexo I, para os quais as alterações a nível da informação do medicamento se encontram estabelecidas no Anexo III do parecer.

Tendo considerado os fundamentos detalhados para a reexaminação submetidos pelo titular da AIM por escrito, o CHMP considerou não serem necessárias condições adicionais para garantir uma utilização segura e eficaz do ácido tranexâmico.

Anexo III

Resumo das características do medicamento

**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO
E FOLHETO INFORMATIVO**

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

<Medicamentos contendo ácido tranexâmico >
[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

<Excipiente(s) com efeito conhecido:>
<Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.>

[A ser completado nacionalmente]

3. FORMA FARMACÊUTICA

[A ser completado nacionalmente]

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Prevenção e tratamento de hemorragias devido a fibrinólise localizada ou generalizada em adultos e crianças a partir de 1 ano de idade.

Indicações específicas incluem:

- hemorragia causada por fibrinólise localizada ou generalizada tal como:
 - menorragia e metrorragia,
 - hemorragia gastrointestinal,
 - distúrbios urinários hemorrágicos, posteriores a cirurgia à prostata ou procedimentos cirúrgicos que envolvam o trato urinário,
- cirurgia aos ouvidos, nariz e garganta (adenoidectomia, tonsilectomia, extração dentária),
- cirurgia ginecológica ou distúrbios de origem obstétrica,
- cirurgia torácica e abdominal e outras intervenções cirúrgicas importantes tais como cirurgia cardiovascular,
- tratamento de hemorragia devida à administração de um agente fibrinolítico.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Adultos

A menos que prescrito de outra forma, são recomendadas as seguintes doses:

1- Tratamento habitual para fibrinólise localizada:

0,5 g (1 ampola de 5 ml) a 1 g (1 ampola de 10 ml ou duas ampolas de 5 ml) de ácido tranexâmico por injeção intravenosa lenta (= 1 ml/minuto) duas a três vezes por dia

2- Tratamento habitual para fibrinólise generalizada:

1 g (1 ampola de 10 ml ou duas ampolas de 5 ml) de ácido tranexâmico por perfusão intravenosa lenta (=1 ml/minuto) a cada 6 a 8 horas, equivalente a 15 mg/kg de peso corporal (PC).

Compromisso renal

Na insuficiência renal conduzindo a um risco de acumulação, o uso de ácido tranexâmico está contraindicado em doentes com compromisso renal grave (ver secção 4.3). Em doentes com compromisso renal ligeiro a moderado, a dosagem de ácido tranexâmico deve ser reduzida de acordo com o nível sérico de creatinina:

Creatinina sérica µmol/l	mg/10 ml	Dosagem IV	Administração
120 a 249	1.35 a 2.82	10 mg/kg PC	A cada 12 horas
250 a 500	2.82 a 5.65	10 mg/kg PC	A cada 24 horas
> 500	> 5.65	5 mg/kg PC	A cada 24 horas

Afeção hepática

Não é necessário ajuste renal em doentes com compromisso hepático.

População pediátrica

Em crianças a partir de 1 ano de idade, para as indicações atualmente aprovadas, tal como descrito na secção 4.1, a dosagem é cerca de 20 mg/kg/dia. No entanto, dados sobre a eficácia, posologia e segurança para estas indicações são limitados.

A eficácia, posologia e segurança do ácido tranexâmico em crianças submetidas a cirurgia cardíaca não foram totalmente estabelecidas. Os dados atualmente disponíveis são limitados e estão descritos na secção 5.1.

Idosos:

Não é necessária qualquer redução na dosagem a menos que haja evidência de insuficiência renal.

Modo de administração

A administração é estritamente limitada a injeção intravenosa lenta.

4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- Trombose venosa ou arterial aguda (ver secção 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização)
- Condições fibrinolíticas posteriores a coagulopatia de consumo exceto naqueles com ativação predominante do sistema fibrinolítico com hemorragia aguda grave (ver secção 4.4)
- Compromisso renal grave (risco de acumulação)
- História de convulsões
- Injeção intratecal e intravascular, aplicação intracerebral (risco de edema cerebral e convulsões)

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

As indicações e o método de administração indicados acima devem ser seguidos escrupulosamente:

- injeções intravenosas devem ser dadas muito lentamente
- o ácido tranexâmico não deve ser administrado por via intramuscular.

Convulsões

Foram notificados casos de convulsões em associação com tratamento com ácido tranexâmico. Na cirurgia de *bypass* da artéria coronária, a maioria destes casos foi notificada posteriormente à injeção intravenosa de ácido tranexâmico em doses elevadas. Com o uso de doses mais baixas recomendadas de ácido tranexâmico, a incidência de convulsões pós-operatórias foi a mesma que em doentes não tratados.

Distúrbios visuais

Deve ser prestada atenção a possíveis distúrbios visuais, incluindo insuficiência visual, visão turva, visualização das cores alterada e, se necessário, o tratamento deverá ser descontinuado. Com o uso contínuo a longo termo da solução de ácido tranexâmico em solução para injeção, são recomendados exames oftalmológicos regulares (exames aos olhos incluindo acuidade visual, visualização de cores, fundo, campo de visão, etc.). Com alterações oftalmológicas patológicas, particularmente com doenças da retina, o médico deve decidir caso a caso, após consultar um especialista, sobre a necessidade de usar solução para injeção de ácido tranexâmico a longo termo.

Hematúria

Em caso de hematúria do trato urinário superior, existe risco de obstrução uretral.

Eventos tromboembólicos

Antes do uso de ácido tranexâmico, devem ser considerados os factores de risco para a doença tromboembólica. Em doentes com história de doença tromboembólica ou em doentes com incidência aumentada de eventos tromboembólicos na família (doentes com elevado risco de trombofilia), a solução para injeção de ácido tranexâmico apenas deve ser administrada se houver uma indicação médica muito forte após consulta de um médico especializado em hemostase e sob vigilância médica estrita (ver secção 4.3 Contraindicações).

O ácido tranexâmico deve ser administrado com cuidado em doentes a fazer contraceptivos orais dado o risco aumentado de trombose (ver secção 4.5).

Coagulação intravascular disseminada

Doentes com coagulação intravascular disseminada (CID) não devem, na maioria dos casos, ser tratados com ácido tranexâmico (ver secção 4.3). Se o ácido tranexâmico for administrado, deve ser restringido aqueles em quem há predominantemente ativação do sistema fibrinolítico com hemorragia aguda grave. Caracteristicamente, o perfil hematológico aproxima-se do seguinte:

tempo de lise do coágulo de euglobulina reduzido; tempo de protrombina prolongado; níveis plasmáticos de fibrinogénio reduzidos, fatores V e VIII, fibrinolisa plasminogénio e alfa-2-macroglobulina; níveis plasmáticos normais de P e do complexo P; i.e. fatores II (protrombina), VII e X; níveis plasmáticos aumentados dos produtos de degradação do fibrinogénio; contagem de plaquetas normal. A premissa anterior assume que o estado de doença subjacente não modifica per si os vários elementos neste perfil. Em tais casos agudos uma dose única de 1 g de ácido tranexâmico é frequentemente suficiente para controlar a hemorragia. A administração de ácido tranexâmico em CID deve ser considerada apenas quando estão disponíveis equipamentos e conhecimento laboratoriais hematológicos apropriados.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos de interação. O tratamento simultâneo com anticoagulantes deve ser feito sob estrita supervisão de um médico experiente nesta área. Os medicamentos que atuam na homeostase devem ser administrados com precaução a doentes tratados com ácido tranexâmico. Existe um risco teórico de aumento do potencial de formação de um trombo, tal como com estrogénios. Alternativamente, a ação antifibrinolítica do medicamento pode ser antagonizada por medicamentos trombolíticos.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres em idade fértil têm de usar contraceção efetiva durante o tratamento.

Gravidez

Os dados clínicos sobre o uso de ácido tranexâmico em mulheres grávidas são insuficientes. Como resultado, embora estudos em animais não indiquem efeitos teratogénicos, por precaução, o ácido tranexâmico não é recomendado durante o primeiro trimestre de gravidez. A prática clínica limitada do uso de ácido tranexâmico em diferentes configurações clínicas de hemorragia durante o segundo e terceiro trimestres não identificou efeitos prejudiciais para o feto. O ácido tranexâmico deve ser usado ao longo da gravidez apenas se o benefício esperado justificar o risco potencial.

Amamentação

O ácido tranexâmico é excretado no leite humano. Assim, a amamentação não é recomendada.

Fertilidade

Não há dados clínicos sobre os efeitos do ácido tranexâmico na fertilidade.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram realizados estudos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

As reações adversas a medicamentos notificadas em ensaios clínicos, experiência pós-comercialização estão listadas abaixo de acordo com o sistema de classe de órgãos.

Lista tabelada de reações adversas

As reações adversas notificadas estão presentes na tabela abaixo. As reações adversas estão listadas de acordo com a classe de sistema de órgãos primários MedDRA. Dentro de cada sistema de classe de órgãos, as reações adversas são classificadas por frequência. Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade. As frequências foram definidas como se segue: muito frequente ($\geq 1/10$); frequente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); pouco frequente ($\geq 1/1\ 000$ a $< 1/100$), desconhecido (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis).

Classe de sistema de órgãos MedDRA	Frequência	Efeitos indesejáveis
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Pouco frequente	- Dermatite alérgica
Doenças gastrointestinais	Frequente	- Diarreia - Vômitos - Náuseas
Doenças do sistema nervoso	Desconhecido	- Convulsões particularmente em caso de má utilização (ver secções 4.3 e 4.4)

Afeções oculares	Desconhecido	- distúrbios visuais incluindo alteração da visualização das cores
Vasculopatias	Desconhecido	- mal-estar geral com hipotensão, com ou sem perda de consciência (geralmente posterior a uma injeção intravenosa demasiado rápida, excecionalmente após administração oral) - trombozes arteriais ou venosas em qualquer local
Doenças do sistema imunitário	Desconhecido	- Reações de hipersensibilidade incluindo anafilaxia

4.9 Sobredosagem

Não foram notificados casos de sobredosagem.

Sinais e sintomas podem incluir tonturas, cefaleias, hipotensão e convulsões. Foi demonstrado que as convulsões tinham tendência a ocorrer a uma frequência superior com uma dose maior.

O tratamento da sobredosagem deve estar assente em medidas de suporte.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: antihemorrágicos, antifibrinolíticos

código ATC: B02AA02

O ácido tranexâmico exerce uma atividade anti hemorrágica ao inibir as propriedades fibrinolíticas da plasmina.

É constituído um complexo que envolve o ácido tranexâmico, o plasminogénio; estando o ácido tranexâmico ligado ao plasminogénio quando transformado em plasmina.

A atividade do complexo ácido tranexâmico-plasmina na atividade da fibrina é mais baixa do que a atividade da plasmina isolada.

Estudos *in vitro* demonstraram que as dosagens elevadas de tranexâmico diminuem a actividade do complemento.

População pediátrica

Em crianças com mais de um ano de idade:

A revisão literária identificou 12 estudos de eficácia em cirurgia pediátrica cardíaca que incluiu 1073 crianças, 631 receberam ácido tranexâmico. A maioria delas foi controlada contra placebo. A população estudada era heterogénea em termos de idade, tipo de cirurgia, esquemas de dosagem. Os resultados dos estudos com ácido tranexâmico sugerem uma redução de perda sanguínea e uma redução nos requisitos de produtos sanguíneos em cirurgia cardíaca pediátrica com *bypass* cardiopulmonar (BCP) em que existe risco de hemorragia, especialmente em doentes cianóticos ou doentes sujeitos a cirurgia recorrente. O esquema de dosagem mais adaptado parece ser:

- primeiro bólus de 10 mg/kg após indução da anestesia e anterior à incisão na pele
- perfusão contínua de 10 mg/kg/hora ou injeção na bomba de BCP numa dose adaptada ao procedimento de BCP, tanto de acordo com o peso do doente com uma dose de 10 mg/kg, tanto de acordo com o volume da bomba BCP; última injeção de 10 mg/kg no fim de BCP.

Enquanto estudado em muito poucos doentes, os dados limitados sugerem que uma perfusão contínua é preferível, visto permitir que se mantenham concentrações plasmáticas terapêuticas ao longo da cirurgia.

Não foram realizados estudos específicos de dose-efeito ou estudos de farmacocinética em crianças.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Concentrações plasmáticas máximas são obtidas rapidamente após uma perfusão intravenosa curta após a qual as concentrações plasmáticas decrescem de forma multiexponencial.

Distribuição

A ligação às proteínas plasmáticas do ácido tranexâmico é de cerca de 3% a níveis plasmáticos terapêuticos e parece ser totalmente explicada pela sua ligação ao plasminogénio. O ácido tranexâmico não se liga à albumina sérica. O volume de distribuição inicial é cerca de 9 a 12 litros. O ácido tranexâmico atravessa a placenta. Após a administração de uma injeção intravenosa de 10 mg/kg a 12 mulheres grávidas, a concentração de ácido tranexâmico no soro variou entre 10-53 µg/mL enquanto que no sangue do cordão umbilical variou entre 4-31 µg/mL. O ácido tranexâmico difunde-se rapidamente para o fluido articular e membrana sinovial. Após administração de uma injeção intravenosa de 10 mg/kg a 17 doentes submetidos a cirurgia ao joelho, as concentrações nos fluidos articulares foram similares às observadas nas amostras de soro correspondentes. A concentração de ácido tranexâmico num número de outros tecidos é uma fração da observada no sangue (leite materno, um centésimo; fluido cerebrospinal, um décimo; humor aquoso, um décimo). O ácido tranexâmico foi detetado no sémen onde inibe a atividade fibrinolítica, mas não influencia a migração de esperma.

Eliminação

É excretado principalmente na urina sob a forma inalterada. A excreção urinária via filtração glomerular é a principal via de eliminação. A depuração renal é igual à depuração plasmática (110 a 116 mL/min). A excreção do ácido tranexâmico é cerca de 90% nas primeiras 24 horas após a administração intravenosa de 10 mg/kg de peso corporal. A semivida de eliminação do ácido tranexâmico é aproximadamente 3 horas.

Populações especiais

As concentrações plasmáticas aumentam em doentes com insuficiência renal. Não foram realizados estudos específicos de farmacocinética em crianças.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade, potencial carcinogénico, e toxicidade reprodutiva.

A atividade epileptogénica foi observada em animais com uso intratecal de ácido tranexâmico.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

[A ser completado nacionalmente]

6.2 Incompatibilidades

[A ser completado nacionalmente]

6.3 Prazo de validade

[A ser completado nacionalmente]

6.4 Precauções especiais de conservação

[A ser completado nacionalmente]

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente <e equipamento especial para utilização, administração ou implantação>

[A ser completado nacionalmente]

6.6 Precauções especiais de eliminação <e manuseamento>

[A ser completado nacionalmente]

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[A ser completado nacionalmente]

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

[A ser completado nacionalmente]

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

[A ser completado nacionalmente]

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

[A ser completado nacionalmente]

FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

<Medicamentos contendo ácido tranexâmico >
<[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]>

ácido tranexâmico

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou enfermeiro.

O que contém este folheto:

1. O que é <Medicamentos contendo ácido tranexâmico > e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar <Medicamentos contendo ácido tranexâmico >
3. Como tomar <Medicamentos contendo ácido tranexâmico >
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar <Medicamentos contendo ácido tranexâmico >
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é <Medicamentos contendo ácido tranexâmico > e para que é utilizado

<Medicamentos contendo ácido tranexâmico > contém ácido tranexâmico que pertence a um grupo de medicamentos chamado antihemorrágicos; antifibrinolíticos, aminoácidos. <Medicamentos contendo ácido tranexâmico > é utilizado em adultos e crianças com mais de 1 ano de idade para prevenção e tratamento de hemorragia devido a um processo que inibe a coagulação do sangue chamado fibrinólise.

Indicações específicas incluem:

- menstruações abundantes em mulheres
- hemorragia gastrointestinal
- distúrbios hemorrágicos urinários, posteriores a cirurgia à próstata ou procedimentos cirúrgicos que afetam o trato urinário
- cirurgia aos ouvidos, nariz e garganta
- cirurgia ao coração, abdómen ou ginecológica
- hemorragia após ser tratado com outro medicamento para destruir coágulos sanguíneos.

2. O que precisa de saber antes de tomar <Medicamentos contendo ácido tranexâmico >

Não tome <Medicamentos contendo ácido tranexâmico >:

- se tem alergia ao ácido tranexâmico ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se tem atualmente uma doença que possa produzir coágulos sanguíneos.
- se tem uma doença chamada de "coagulopatia de consumo" onde o sangue de todo o organismo começa a coagular.
- se tem problemas de rins.
- se tem história de convulsões.

Devido ao risco de edema cerebral e convulsões, não são recomendadas injeção intratecal e intraventricular e aplicação intracerebral.

Se achar que alguma destas situações se aplica a si, ou se está em dúvida, informe o seu médico antes de tomar <Medicamentos contendo ácido tranexâmico >.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico se algumas destas situações se aplicar a si de modo a ajudá-lo a decidir se <Medicamentos contendo ácido tranexâmico > é indicado para si.

- se já teve sangue na urina <Medicamentos contendo ácido tranexâmico > pode conduzir a obstrução do trato urinário.
- se corre risco de ter coágulos sanguíneos.
- se tem coagulação excessiva ou hemorragias no corpo (coagulação intravascular disseminada), <Medicamentos contendo ácido tranexâmico > pode não ser indicado para si, exceto se tiver

hemorragia aguda grave e os exames ao sangue demonstrarem que o processo que inibe a coagulação sanguínea chamado fibrinólise está ativado.

- se já teve convulsões, <Medicamentos contendo ácido tranexâmico > não deve ser administrado. O seu médico deve usar a dose mínima possível para evitar convulsões posteriores ao tratamento com <Medicamentos contendo ácido tranexâmico >.

- se está a fazer tratamento de longa duração com <Medicamentos contendo ácido tranexâmico >, deve ser prestada atenção a possíveis distúrbios da visualização de cores e, se necessário, o tratamento deve ser descontinuado. Com o uso contínuo a longo termo de <Medicamentos contendo ácido tranexâmico > em solução para injeção, exames oftalmológicos regulares (exames ao olho incluindo acuidade visual, visualização de cores, fundo, campo de visualização, etc.) estão indicados. Com alterações oftalmológicas patológicas, especialmente com doenças da retina, o seu médico deve tomar uma decisão após consultar um especialista sobre a necessidade de utilização a longo termo de <Medicamentos contendo ácido tranexâmico > solução para injeção no seu caso.

Outros medicamentos e <Medicamentos contendo ácido tranexâmico >

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica, vitaminas, minerais, medicamentos à base de plantas ou suplementos dietéticos.

Deve informar especificamente o seu médico se tomar:

- outros medicamentos que ajudem o sangue a coagular chamados medicamentos antifibrinolíticos;
- medicamentos que previnem o seu sangue de coagular chamados medicamentos trombolíticos;
- contraceptivos orais.

Gravidez e amamentação

Se está grávida ou a amamentar, consulte o seu médico antes de tomar <Medicamentos contendo ácido tranexâmico >.

O ácido tranexâmico é excretado no leite humano. Assim, o uso de <Medicamentos contendo ácido tranexâmico > durante a amamentação não é recomendado.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Não foram realizados estudos sobre a capacidade de condução e utilização de máquinas.

3. Como utilizar <Medicamentos contendo ácido tranexâmico > em Adultos

<Medicamentos contendo ácido tranexâmico > solução para injeção ser-lhe-á dado por injeção lenta numa veia.

O seu médico irá decidir a dose correta para si e durante quando tempo deverá tomar.

Utilização em crianças

Se <Medicamentos contendo ácido tranexâmico > solução para injeção for dada a uma criança a partir de um ano, a dose será baseada no peso da criança. O seu médico irá decidir a dose correta para a criança e durante quanto tempo deverá tomar.

Utilização em idosos

Não é necessária uma redução da dose a menos que haja evidência de insuficiência nos rins.

Utilização em doentes com problemas renais

Se tiver problemas renais, a dose de ácido tranexâmico será reduzida de acordo com um teste realizado ao seu sangue (nível sérico de creatinina).

Utilização em doentes com alterações hepáticas

Não é necessária redução da dose.

Método de administração

<Medicamentos contendo ácido tranexâmico > deve ser apenas administrado lentamente numa veia.

<Medicamentos contendo ácido tranexâmico > não deve ser injetado num músculo.

Se lhe administrarem mais <Medicamentos contendo ácido tranexâmico > do que a dose recomendada

Se lhe administrarem mais <Medicamentos contendo ácido tranexâmico > do que a dose recomendada, pode sentir uma redução transitória na sua tensão arterial. Fale com um médico ou farmacêutico imediatamente.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Os efeitos secundários notificados com <Medicamentos contendo ácido tranexâmico > são:

Os seguintes efeitos secundários têm sido observados com <Medicamentos contendo ácido tranexâmico >

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 utilizadores)

- efeitos no estômago e intestinos: náuseas, vômitos, diarreia

Pouco frequentes (podem afetar 1 a 10 em 1000 utilizadores)

- efeitos em problemas da pele: erupção na pele.

Desconhecido (frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)

- mal-estar geral com hipotensão (tensão arterial baixa), especialmente se a injeção for dada muito rapidamente;

- coágulos sanguíneos

- efeitos no sistema nervoso central: convulsões

- efeitos nos olhos: distúrbios de visão incluindo alteração da visualização das cores

- efeitos no sistema imunitário: reações alérgicas

Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se identificar possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico.

5. Como conservar <Medicamentos contendo ácido tranexâmico >

[A ser completado nacionalmente]

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de <Medicamentos contendo ácido tranexâmico >

[A ser completado nacionalmente]

Qual o aspeto de <Medicamentos contendo ácido tranexâmico > e conteúdo da embalagem

[A ser completado nacionalmente]

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

[A ser completado nacionalmente]

Fabricantes

[A ser completado nacionalmente]

Este folheto foi revisto pela última vez em