CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

ACENOCUMAROL WZF 1 mg tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletka zawiera 1 mg *Acenocoumarolum* (acenokumarolu).

Substancja pomocnicza: laktoza jednowodna.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka
Tabletka jest barwy białej, podłużna, obustronnie wypukła z obrzeżem. Tabletka ma z jednej strony linię podziału dzielącą ją na połowę.

Tabletkę można podzielić na połowę.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Profilaktyka powikłań zakrzepowo-zatorowych i ich leczenie.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Zasady ogólne
Wrażliwość na działanie leków przeciwzakrzepowych jest różna u poszczególnych pacjentów i może się także zmieniać w trakcie leczenia. Z tego powodu jest konieczne regularne przeprowadzanie oznaczeń czasu protrombinowego PT/INR (znormalizowany współczynnik międzynarodowy) i na ich podstawie ustalanie odpowiedniego dawkowania.
W przypadkach gdy nie jest to możliwe, nie wolno stosować produktu Acenocumarol WZF.
Lek powinien być podawany raz na dobę i przyjmowany zawsze o tej samej porze dnia.
Zmiany dawkowania w różnych stanach klinicznych patrz punkty 4.4 i 4.5.

Dawkowanie początkowe
Schemat dawkowania produktu leczniczego Acenocumarol WZF musi być ustalany indywidualnie.
Jeśli przed rozpoczęciem leczenia czas protrombinowy PT/INR mieści się w zakresie normy, to zaleca się następujący schemat dawkowania:
Dla osób z prawidłową masą ciała: od 2 mg/dobę do 4 mg/dobę pierwszego dnia leczenia, bez przyjmowania dawki nasycającej.
Leczenie można rozpocząć od podania dawki nasycającej - zazwyczaj 6 mg/dobę w pierwszym dniu i 4 mg/dobę w drugim dniu podawania produktu.

Jeśli czas protrombinowy PT/INR, oznaczony przed rozpoczęciem leczenia, jest nieprawidłowy, leczenie należy wprowadzać ostrożnie.

Pacjenci w podeszłym wieku, z chorobami wątroby lub ciężką niewydolnością serca i przekrwieniem wątroby oraz pacjenci niedożywieni mogą wymagać zmniejszenia dawek w czasie terapii (dawki początkowej jak i dawek podtrzymujących).
Przed rozpoczęciem leczenia i do czasu ustabilizowania się parametrów układu krzepnięcia w optymalnym zakresie terapeutycznym, należy codziennie oznaczać czas protrombinowy PT/INR. Później odstępy czasu pomiędzy kolejnymi badaniami można przedłużać, zależnie od stabilności kolejnych pomiarów PT/INR. Zaleca się, aby próbki krwi do badań laboratoryjnych były zawsze pobierane o tej samej porze dnia.

W leczeniu żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej zaleca się włączanie leczenia doustnego antagonistami witaminy K równocześnie z heparynami lub fondaparynuksem. Leczenie heparynami lub fondaparynuksem powinno się kontynuować przynajmniej przez 5 dni, do czasu uzyskania wyników INR $\geq$ 2 przez 2 kolejne dni.

Lekarz powinien ocenić, czy pacjent jest w stanie podzielić tabletkę Acenocumarol WZF 1 mg na dwie równe części.

Leczenie podtrzymujące i testy krzepnięcia
Wielkość dawki podtrzymującej jest różna u poszczególnych pacjentów i musi być ustalana indywidualnie na podstawie wyników regularnie przeprowadzanych badań PT/INR.
Odpowiednie ustalenie indywidualnej dawki podtrzymującej jest możliwe do osiągnięcia tylko poprzez staranne monitorowanie wartości PT/INR, prowadzone w regularnych odstępach czasu - przynajmniej jeden raz w miesiącu, tak aby dawkowanie acenokumarolu pozostawało w zakresie terapeutycznym.

Czas protrombinowy (PT), obrazujący aktywność zależnych od witaminy K czynników krzepnięcia: VII, X, II, zależy od reaktywności tromboplastyny używanej do testów PT.
Reaktywność wyżej wymienionej tromboplastyny, porównywana przez WHO, do referencyjnych produktów tromboplastyny, obrazowana jest przez właściwy jej współczynnik ISI (International Sensitivity Index).

„Międzynarodowy Współczynnik Znormalizowany" (INR) został wprowadzony w celu standaryzacji PT. INR jest stosunkiem czasu protrombinowego osocza pacjenta leczonego lekiem przeciwzakrzepowym, do czasu protrombinowego prawidłowego osocza, z uwzględnieniem współczynnika ISI zastosowanej tromboplastyny. Dzięki temu wynik INR dokonany w standardowych warunkach nie zależy od zastosowanych odczynników laboratoryjnych, co umożliwia jednoznaczną jego interpretację.

W zależności od pożądanej intensywności antykoagulacji, a także od indywidualnego pacjenta, jego choroby i wskazania klinicznego dawka podtrzymująca mieści się zazwyczaj w przedziale pomiędzy l mg a 8 mg na dobę.

Optymalne działanie przeciwzakrzepowe lub zakres terapeutyczny, do osiągnięcia którego się dąży, zwykle mieści się dla współczynnika INR pomiędzy wartościami 2,0 a 3,5, w zależności od obrazu klinicznego lub wskazania (patrz tabela). Jedynie indywidualne przypadki wymagają ustalenia INR na poziomie 4,5.

Wskazanie	**Zalecane INR**
Profilaktyka i leczenie zakrzepicy żylnej (włączając zatory płucne)	2,0-3,0
Migotanie przedsionków	2,0-3,0
Stan po zawale mięśnia sercowego (ze zwiększonym ryzykiem powstania zakrzepu)	2,0-3,0
Biologiczne zastawki serca	2,0-3,0
Sztuczne zastawki serca	2,0-3,5

Zaprzestanie leczenia produktem leczniczym Acenocumarol WZF może się odbyć bez potrzeby stopniowego zmniejszania dawki. Stwierdzono jednak, że w krańcowo rzadkich przypadkach, u niektórych pacjentów obciążonych dużym ryzykiem (np. po zawale mięśnia sercowego), może wystąpić „nadkrzepliwość z odbicia". U takich pacjentów przerwanie leczenia przeciwzakrzepowego powinno być przeprowadzone stopniowo.

Pominięcie dawki
Działanie przeciwzakrzepowe produktu leczniczego Acenocumarol WZF utrzymuje się ponad 24 godziny. W razie pominięcia dawki, produkt powinien być przyjęty tego samego dnia tak szybko jak to możliwe. Nie należy podwajać kolejnej dawki w przypadku pominięcia dawki poprzedniego dnia. Pacjenta należy poinformować, aby w takim przypadku skonsultował się z lekarzem.

Przejście z terapii heparyną na Acenocumarol WZF
W sytuacji klinicznej wymagającej szybkiego zmniejszenia krzepliwości krwi, należy podać heparynę, gdyż działanie przeciwzakrzepowe produktu leczniczego Acenocumarol WZF występuje z opóźnieniem.
Zamiana na produkt leczniczy Acenocumarol WZF może rozpocząć się jednocześnie z podawaniem heparyny bądź może zostać opóźniona, zależnie od sytuacji klinicznej. Dla utrzymania stałego działania przeciwzakrzepowego wskazane jest kontynuowanie terapii pełną dawką heparyny do czasu uzyskania pożądanego, stabilnego działania produktu leczniczego Acenocumarol WZF, określonego poprzez badanie PT/INR.
W tym czasie konieczne jest szczególne monitorowanie parametrów krzepnięcia.

Stosowanie podczas zabiegów stomatologicznych i operacji
Pacjenci przyjmujący produkt leczniczy Acenocumarol WZF, poddani zabiegowi chirurgicznemu lub innym inwazyjnym zabiegom, wymagają szczególnego monitorowania parametrów krzepliwości krwi. W szczególnych warunkach, jeśli np. obszar zabiegu jest ograniczony i łatwo dostępny, co pozwala na stosowanie lokalnej hemostazy, mniejsze zabiegi chirurgiczne i stomatologiczne mogą być wykonywane bez konieczności przerywania terapii produktem leczniczym Acenocumarol WZF i bez nadmiernego ryzyka wystąpienia krwotoku. Decyzja o przerwaniu terapii, nawet na krótki czas, powinna być uważnie rozważona pod względem potencjalnych korzyści i ryzyka. Krótkotrwałe zastąpienie acenokumarolu innym lekiem przeciwzakrzepowym (np. heparyną) powinno być oparte na uważnej ocenie spodziewanego ryzyka wystąpienia zakrzepu z zatorami i krwawienia.

Stosowanie u dzieci
Doświadczenie dotyczące stosowania u dzieci doustnych leków przeciwzakrzepowych, włącznie z acenokumarolem, jest ograniczone. Zaleca się zachowanie ostrożności i częstsze monitorowanie czasu protrombinowego oraz INR.

Stosowanie u osób w podeszłym wieku
Pacjenci w podeszłym wieku mogą wymagać zastosowania mniejszej dawki początkowej i mniejszych dawek podtrzymujących. Leczenie przeciwzakrzepowe u osób w podeszłym wieku należy monitorować ze szczególną starannością (patrz punkty 4.4 i 5.2).

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na acenokumarol, związki o podobnej budowie lub którąkolwiek z substancji pomocniczych produktu.
- Ciąża.
- Stosowanie u osób, z którymi ograniczona jest możliwość kontaktu (np. pozbawieni opieki i nadzoru pacjenci w podeszłym wieku, pacjenci z chorobą alkoholową, osoby z zaburzeniami psychicznymi).
- Przypadki, w których ryzyko wystąpienia krwotoku jest większe od przewidywanej korzyści po zastosowaniu produktu leczniczego:
  - skazy krwotoczne i dyskrazja;
  - na krótko przed zabiegiem lub po zabiegu chirurgicznym ośrodkowego układu nerwowego, a także operacji oczu i rozległych zabiegach chirurgicznych;

- choroba wrzodowa żołądka i (lub) dwunastnicy lub krwotoki z przewodu pokarmowego, układu moczowo-płciowego lub oddechowego, a także krwotoki mózgowe, ostre zapalenie osierdzia i wysięk osierdziowy, zapalenie wsierdzia wywołane przez czynniki zakaźne;
- ciężkie nadciśnienie tętnicze, ciężka niewydolność wątroby lub nerek;
- zwiększona aktywność fibrynolityczna, która zdarza się po operacjach płuc, gruczołu krokowego, macicy itp.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Pacjent powinien zostać poinformowany o możliwości wystąpienia krwawień oraz o zakazie przyjmowania innych leków bez uzgodnienia z lekarzem prowadzącym.

Szczególną ostrożność należy zachować, gdy u pacjenta występują inne choroby, np. nadczynność tarczycy, nowotwory, zaburzenia czynności nerek, zakażenia i stany zapalne.

Podczas stosowania acenokumarolu należy zachować szczególną ostrożność u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, ponieważ może być upośledzony proces powstawania czynników krzepnięcia lub mogą wystąpić zaburzenia czynności płytek krwi.

Zaburzenia wchłaniania w przewodzie pokarmowym mogą zmieniać działanie przeciwzakrzepowe produktu.

Zaleca się szczególną ostrożność podczas ustalania schematu dawkowania produktu u osób z ciężką niewydolnością serca, ponieważ zastój krwi w wątrobie może zmniejszać uczynnianie czynników krzepnięcia w procesie γ-karboksylacji. Jednakże w przypadku likwidacji zastoju krwi w wątrobie, może być niezbędne zwiększenie dawek acenokumarolu.

Należy zachować ostrożność u pacjentów ze stwierdzonym lub podejrzewanym (np. odbiegające od normy krwawienia po urazie) niedoborem białka C lub białka S (patrz punkt 4.8).

U pacjentów w podeszłym wieku, szczególnie z zaawansowaną miażdżycą, dawki produktu powinny być mniejsze, a kontrola laboratoryjna bardzo dokładna.

Podczas leczenia przeciwzakrzepowego zdecydowanie powinno się unikać wstrzyknięć domięśniowych, gdyż mogą powodować powstawanie krwiaków. Wykonywanie wstrzyknięć dożylnych i podskórnych nie zagraża takimi powikłaniami.

Należy prowadzić szczególną kontrolę w przypadkach, gdy jest konieczne skrócenie czasu protrombinowego, z powodu przeprowadzania zabiegów diagnostycznych lub leczniczych (np. angiografii, nakłucia lędźwiowego, małego zabiegu chirurgicznego, ekstrakcji zęba, itp.).

Podczas stosowania acenokumarolu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek należy zachować ostrożność, ponieważ nie można wykluczyć zaburzeń czynności płytek krwi i zwiększonego ryzyka krwawień.

Chorzy przyjmujący acenokumarol powinni spożywać względnie stałe ilości pokarmów zawierających witaminę K_1 i unikać ich spożywania w nadmiernej ilości (patrz punkt 4.5).

Ze względu na zawartość laktozy, produkt nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Produkty z grupy pochodnych kumaryny mogą wchodzić w interakcje z wieloma lekami. Mechanizm powstawania tych interakcji obejmuje zaburzenia wchłaniania, działanie hamujące lub indukujące układ enzymów (głównie CYP2C9) i zmniejszenie dostępności witaminy K_1, niezbędnej

do procesu γ-karboksylacji czynników krzepnięcia. Należy pamiętać, iż niektóre leki mogą działać synergistycznie w kilku różnych mechanizmach. Każdy rodzaj leczenia może być związany z ryzykiem wystąpienia interakcji, chociaż nie wszystkie interakcje będą istotne.

W razie wprowadzania pacjentowi nowego produktu podczas stosowania acenokumarolu lub odstawiania produktu stosowanego jednocześnie z acenokumarolem, zaleca się zachowanie ostrożności oraz częste przeprowadzanie badań laboratoryjnych krzepnięcia krwi (np. dwa razy w tygodniu).

Działanie przeciwzakrzepowe acenokumarolu nasilają:
- allopurynol,
- steroidy anaboliczne,
- androgeny,
- leki przeciwarytmiczne (np. amiodaron, chinidyna),
- antybiotyki o szerokim spektrum działania (np. amoksycylina), antybiotyki makrolidowe, jak erytromycyna, klarytromycyna,
- chinolony (np. cyprofloksacyna, norfloksacyna, ofloksacyna),
- tetracykliny,
- neomycyna,
- chloramfenikol,
- fibraty (np. kwas klofibrowy, jego pochodne i analogi strukturalne np. fenofibrat, gemfibrozil),
- disulfiram,
- glukagon,
- leki działające antagonistycznie na receptor H_2 (np. cymetydyna),
- sulfonamidy włącznie z ko-trimoksazolem (sulfametoksazol i trimetoprym),
- pochodne imidazolu (np. metronidazol, w tym działający miejscowo mikonazol),
- paracetamol,
- doustne leki przeciwcukrzycowe (np. glibenklamid),
- hormony tarczycy (w tym dekstrotyroksyna),
- statyny (np. symwastatyna, atorwastatyna, fluwastatyna),
- SSRI- inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (np. cytalopram, fluoksetyna, sertralina),
- tramadol,
- tamoksyfen,
- 5-fluorouracyl i jego pochodne,
- pochodne sulfonylomocznika (takie jak tolbutamid i chlorpropamid),
- kwas etakrynowy.

Kortykosteroidy (np. metyloprednizolon, prednizon) mogą zwiększać lub zmniejszać działanie przeciwzakrzepowe pochodnych kumaryny.
Inhibitory enzymu CYP2C9 mogą zwiększać efekt przeciwkrzepliwy acenokumarolu.

Leki wpływające na hemostazę mogą nasilać przeciwzakrzepowe działanie acenokumarolu i zwiększać ryzyko krwotoku:
- heparyna (w tym heparyny drobnocząsteczkowe),
- leki hamujące agregację płytek krwi (np. dipirydamol, klopidogrel), kwas salicylowy i jego pochodne, kwas acetylosalicylowy, kwas paraaminosalicylowy,
- diflunisal, fenylbutazon lub inne pochodne pirazolonu (np. sulfinpirazon) oraz inne niesteroidowe leki przeciwzapalne (w tym selektywne inhibitory COX-2), duże dawki metyloprednizolonu w postaci wstrzyknięć.

Jeżeli zachodzi konieczność zastosowania tych leków podczas stosowania acenokumarolu, należy przeprowadzać częściej badania laboratoryjne krzepnięcia krwi.

Działanie przeciwzakrzepowe acenokumarolu osłabiają:
- aminoglutetymid,
- leki przeciwnowotworowe (azatiopryna, 6-merkaptopuryna),
- barbiturany (fenobarbital),
- karbamazepina,

- cholestyramina (patrz punkt 4.9),
- gryzeofulwina,
- doustne środki antykoncepcyjne,
- ryfampicyna,
- leki moczopędne o budowie tiazydowej,
- produkty roślinne zawierające wyciąg z dziurawca zwyczajnego *(Hypericum perforatum)* - ten rodzaj interakcji obserwowano z warfaryną i fenprokumonem i może nie zachodzić w przypadku acenokumarolu.

Substancje indukujące enzymy CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4 mogą zmniejszać działanie przeciwzakrzepowe acenokumarolu.

Trudny do przewidzenia efekt (zmniejszenie lub zwiększenie działania przeciwzakrzepowego) może wystąpić podczas jednoczesnego stosowania acenokumarolu i inhibitorów proteazy (np. indynawiru, nelfinawiru, rytonawiru, sakwinawiru).

Podczas stosowania acenokumarolu i leków z grupy pochodnych hydantoiny (np. fenytoina), zwiększa się stężenie tych leków w surowicy.

Acenokumarol nasila działanie hipoglikemizujące pochodnych sulfonylomocznika, np. glibenklamidu i glimepirydu.

Podczas stosowania acenokumarolu (zwłaszcza w przypadku zaburzeń czynności wątroby) należy ograniczyć spożycie alkoholu, gdyż nie można przewidzieć nasilenia działania produktu ani wczesnych objawów interakcji z alkoholem.

Chorzy przyjmujący acenokumarol powinni spożywać względnie stałe ilości pokarmów zawierających witaminę K_1 i unikać ich spożywania w nadmiernej ilości. Pokarmy bogate w witaminę K_1 (np. warzywa kapustne, sałata, szpinak, cykoria, brzoskwinie) osłabiają działanie przeciwzakrzepowe acenokumarolu.

Podczas stosowania acenokumarolu nie należy pić soku żurawinowego, ponieważ nasila on działanie przeciwzakrzepowe. Opisywano przypadki ciężkich krwawień u osób pijących sok żurawinowy i przyjmujących acenokumarol. Nie wiadomo czy inne produkty z żurawiną, takie jak kapsułki lub koncentraty, wchodzą w interakcje z produktem Acenocumarol WZF. Dlatego też należy zachować ostrożność podczas stosowania produktów zawierających żurawinę z acenokumarolem.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża
Stosowanie produktu w okresie ciąży jest przeciwwskazane.
Podawanie acenokumarolu jest przeciwwskazane u kobiet ciężarnych i planujących zajście w ciążę, ponieważ przechodzi on przez barierę łożyskową i nawet małe jego dawki, dobrze znoszone przez ciężarną kobietę, mogą spowodować wystąpienie wad rozwojowych oraz krwawienia u płodu. Kobiety, które potencjalnie mogą zajść w ciążę, powinny podczas przyjmowania produktu stosować skuteczne metody antykoncepcji.

Laktacja
Acenokumarol przenika do mleka kobiecego w ilościach tak małych, że nie wywiera to wpływu na dziecko karmione piersią. Mimo to, należy zachować ostrożność i w przypadku stosowania acenokumarolu przez kobietę karmiącą, dziecku należy podawać profilaktycznie 1 mg witaminy K_1 na tydzień.
Decyzję o ewentualnym karmieniu piersią lekarz powinien podjąć po starannym rozważeniu korzyści i ryzyka. W razie potrzeby należy wykonać odpowiednie badania laboratoryjne układu krzepnięcia krwi i stężenia witaminy K u dziecka. Kobiety karmiące piersią, leczone produktem leczniczym Acenocumarol WZF powinny być kontrolowane, aby nie dopuścić do przekroczenia prawidłowych wartości PT/INR.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Acenocumarol WZF nie wpływa na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługę maszyn.
Należy jednak doradzać pacjentom leczonym ambulatoryjnie, aby nosili przy sobie informację, że są leczeni lekiem przeciwzakrzepowym, mając na uwadze możliwość odniesienia przez nich urazów.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane pogrupowane są według częstości występowania.
Często (≥1/100, < 1/10); rzadko (≥1/10000, < 1/1000); bardzo rzadko (<1/10000).

Zaburzenia układu immunologicznego
Rzadko: reakcje alergiczne (pokrzywka, wysypka).

Zaburzenia krwi i układu chłonnego
Często: krwotok. Jego wystąpienie jest zależne od dawki produktu, wieku pacjenta i rodzaju zasadniczej choroby (ale nie od czasu leczenia).
Najpoważniejszym powikłaniem leczenia przeciwzakrzepowego są krwawienia o różnym stopniu nasilenia, jak: niewyjaśnione krwawienia z nosa lub krwawienie z dziąseł, niewyjaśnionego pochodzenia siniaki; obfite krwawienie lub sączenie po skaleczeniu lub z rany; obfite krwawienie miesiączkowe; nieoczekiwane krwawienie z dróg moczopłciowych; krew w moczu; krwiste lub czarne, smoliste stolce; kaszel z odpluwaniem krwistej plwociny lub krwiste wymioty; krwawienie do skóry, do mózgu, krwawienie do oczu.

Zaburzenia żołądka i jelit
Rzadko: utrata apetytu, nudności, wymioty.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych
Bardzo rzadko: uszkodzenie wątroby.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej
Rzadko: łysienie.
Bardzo rzadko: krwotoczna martwica skóry (zazwyczaj skojarzona z wrodzonym niedoborem białka C lub jego kofaktora białka S).

Zaburzenia naczyniowe
Bardzo rzadko: zapalenie naczyń.

4.9 Przedawkowanie

Podczas gdy pojedyncze dawki, nawet bardzo duże, zwykle nie okazują się niebezpieczne, to kliniczne objawy przedawkowania mogą wystąpić w czasie przedłużonego stosowania dawek dobowych większych od niezbędnych do leczenia.

Objawy przedmiotowe i podmiotowe
Wystąpienie i nasilenie objawów podmiotowych jest zależne od indywidualnej wrażliwości na doustne leki przeciwzakrzepowe, stopnia przedawkowania oraz czasu trwania leczenia.
Krwawienie jest głównym objawem przedmiotowym zatrucia doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi. Najczęściej są to: krwawienia do skóry (80%), krwiomocz (52%), krwiaki, krwawienia z przewodu pokarmowego, wymioty krwawe, krwawienie z macicy, krwawienia z nosa, dziąseł, krwawienia do stawów.

Badania laboratoryjne wykazują krańcowo niskie wartości wskaźnika protrombinowego Quicka (lub wysokie wartości INR), znaczne przedłużenie czasu rekalcyfikacji lub czasu tromboplastynowego (kaolinowo-kefalinowego), zaburzoną γ-karboksylację czynników II, VII, IX i X.

Leczenie

Nie zaleca się stosowania syropu z ipekakuany (wymiotnicy), płukania żołądka w połączeniu z zastosowaniem węgla aktywowanego i cholestyraminy.
Jeśli pacjent nie był uprzednio leczony lekami przeciwzakrzepowymi, zgłosił się w ciągu godziny od spożycia produktu, nie ma zaburzeń świadomości, nie jest w stanie śpiączki i nie ma drgawek oraz nie ma dowodów na istnienie jakiegokolwiek krwawienia – to można spróbować wywołać u niego wymioty syropem z wymiotnicy i wykonać płukanie żołądka przy pomocy sondy o dużej średnicy. Płukanie żołądka może spowodować krwawienie. Po wykonaniu płukania żołądka można podać węgiel aktywowany. Nie wolno wywoływać wymiotów u pacjentów leczonych już lekami przeciwzakrzepowymi. Dokonane przy pomocy witaminy K zniesienie działania przeciwzakrzepowego, może być niebezpieczne dla pacjentów wymagających stałego obniżenia krzepnięcia krwi (np. z powodu obecności protezy zastawek sercowych).

Cholestyramina może znacznie zwiększyć eliminację leku, poprzez hamowanie jego krążenia wątrobowo-jelitowego.

Stan nagły i postępowanie podtrzymujące:
W przypadku nagłego, ciężkiego krwotoku, należy przetoczyć świeżą, pełną krew lub świeże, mrożone osocze lub rekombinowany czynnik VIIa wraz z witaminą K_1.

Antidotum
Witamina K_1 może w ciągu 3-5 godzin znieść hamujący wpływ acenokumarolu na wątrobową γ-karboksylację czynników krzepnięcia zależnych od witaminy K.
W przypadku klinicznie nieistotnych krwotoków, takich jak krótkotrwałe krwawienie z nosa lub małe pojedyncze krwiaki, często wystarcza okresowe obniżenie dawki produktu.
W przypadku umiarkowanych krwotoków, należy podać doustnie 2 do 5 mg witaminy K_1.
W przypadku ciężkiego krwotoku, należy podać 5 do 10 mg witaminy K_1 dożylnie, bardzo powoli (z szybkością nieprzekraczającą 1 mg/minutę). Dawkę można powtarzać co 4 godziny do maksymalnej dawki dobowej 40 mg.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: antagoniści witaminy K.
Kod ATC: B 01 AA 07

Acenokumarol należy do doustnych leków przeciwzakrzepowych z grupy antagonistów witaminy K, pochodnych kumaryny. Witamina K_1 jest niezbędna do γ-karboksylacji cząsteczek kwasu glutaminowego, które są zlokalizowane w pobliżu terminalnych części czynników krzepnięcia krwi: II (protrombiny), VII, IX i X, jak i białka C i jego kofaktora białka S.
Po podaniu acenokumarolu zostaje zaburzona reakcja γ-karboksylacji tych białek przez witaminę K i w osoczu krążą ich nieaktywne postacie. Zasadnicze znaczenie w leczeniu acenokumarolem ma tylko zaburzenie powstawania czynników krzepnięcia.
Pełna skuteczność działania produktu występuje po 3-5 dniach leczenia, gdyż przez pewien czas krążą jeszcze w osoczu wcześniej wytworzone aktywne czynniki zespołu protrombiny.
Doustne leki przeciwzakrzepowe nie rozpuszczają uformowanego zakrzepu, celem leczenia jest natomiast zapobieganie jego narastaniu oraz groźnym powikłaniom zakrzepowo-zatorowym.

W zależności od wielkości dawki początkowej acenokumarol powoduje przedłużenie czasu protrombinowego (PT/INR) w ciągu 36-72 godzin. Po odstawieniu produktu, czas tromboplastynowy osiąga prawidłowe wartości po kilku dniach.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Acenokumarol, stanowiący mieszaninę racemiczną enancjomerów R(+) i S(-), jest szybko wchłaniany po podaniu doustnym i co najmniej 60% podanej dawki przenika do krążenia ogólnego. Maksymalne stężenia we krwi wynoszące 0,3±0,05 mg/ml są osiągane w ciągu l do 3 godzin po podaniu dawki pojedynczej 10 mg. Maksymalne stężenia w osoczu i pole pod krzywą stężeń we krwi (AUC) są proporcjonalne do wielkości dawki w zakresie dawek 8 do 16 mg.
Ze względu na duże różnice stężeń we krwi u różnych pacjentów, nie można ustalić korelacji pomiędzy stężeniami acenokumarolu w osoczu, a określonym stężeniem protrombiny.

Dystrybucja
Większość podanego acenokumarolu znajduje się w osoczu, w którym 98,7% leku jest związane z białkami osocza, głównie z albuminami. Pozorna objętość dystrybucji enancjomeru R(+) wynosi 0,16 - 0,18 l/kg, a enancjomeru S(-) 0,22 - 0,34 l/kg.
Acenokumarol przenika do mleka kobiet karmiących piersią w bardzo małych ilościach, których nie można wykryć za pomocą zwykle stosowanych metod analitycznych. Substancja ta przenika także przez barierę łożyskową.

Metabolizm
Acenokumarol jest metabolizowany wielokierunkowo. Głównymi metabolitami powstającymi przede wszystkim w wyniku działania enzymu CYP450 2C9 na enancjomery acenokumarolu są ich pochodne 6- i 7-hydroksylowe. Inne enzymy uczestniczące w metabolizmie (R)-acenokumarolu to CYP1A2 i CYP2C19. W wyniku redukcji grupy karbonylowej powstają dwa różne metabolity zawierające grupę metylohydroksylową. Redukcja grupy nitrowej prowadzi do powstania metabolitu z grupą aminową. Żaden z powyższych metabolitów nie ma udziału w działaniu przeciwzakrzepowym produktu macierzystego u ludzi; u badanych zwierząt wszystkie te metabolity są aktywne.
Odpowiedź na terapię acenokumarolem może być różna ze względu na zmienność genetyczną enzymu CYP2C9, obserwowaną u 14% populacji.

Wydalanie
Okres półtrwania acenokumarolu w osoczu wynosi 8 do 11 godzin; jego klirens osoczowy po podaniu doustnym wynosi do 3,65 l/kg. Całkowity osoczowy klirens enancjomeru R(+) acenokumarolu, który wykazuje znamiennie większą aktywność przeciwzakrzepową, jest znacznie mniejszy od klirensu enancjomeru S(-).

Tylko 0,12 do 0,18% podanej dawki jest wydalane w moczu w postaci niezmienionej. Kumulacyjne wydalanie w moczu acenokumarolu i jego metabolitów wynosi w ciągu tygodnia do 60% podanej dawki produktu, a z kałem 29%.

Dane dotyczące pacjentów
W jednym z badań stężenia acenokumarolu w osoczu, które zapewniały uzyskanie oczekiwanego stężenia protrombiny, były większe u pacjentów powyżej 70. roku życia niż u młodszych pacjentów, chociaż podawane im dawki produktu nie były większe.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność
Po podaniu jednorazowych doustnych i (lub) dożylnych dawek w badaniach toksyczności ostrej, acenokumarol wykazał mały stopień toksyczności u myszy, szczurów i królików oraz umiarkowaną toksyczność u psów.
W badaniach po wielokrotnym podaniu, wskazywano na wątrobę, jako główny docelowy narząd toksycznego działania pochodnych kumaryny, włącznie z acenokumarolem. Podanie tych substancji w dawkach znacznie większych od zalecanych może powodować krwotoki.

Toksyczny wpływ na reprodukcję, teratogenność
Nie przeprowadzano badań toksycznego wpływu acenokumarolu na reprodukcję i teratogenność na zwierzętach. Jednak interferencja, w łożysku i po przejściu przez łożysko, z zależnymi od witaminy K czynnikami krzepnięcia, może spowodować nieprawidłowości zarodka i płodu oraz krwotoki u noworodków, zarówno u zwierząt, jak i u ludzi.

Mutagenność
Z badań *in vitro* na bakteriach i komórkach ssaków, włącznie z testem reperacji DNA przeprowadzonym na hepatocytach szczura, wynika, że acenokumarol i (lub) jego metabolity nie wywierają działania mutagennego. Badanie *in vitro* na ludzkich limfocytach wykazało słabą aktywność mutagenną. Jednak w tym badaniu efektywne stężenia acenokumarolu, wynoszące ≥ 188 i ≥ 250 µg/ml (odpowiednio z lub bez metabolicznej aktywacji), były 500 do 1000 razy większe od stężeń acenokumarolu występujących w ludzkim osoczu po leczeniu acenokumarolem.

Rakotwórczość
Nie prowadzono badań dotyczących wpływu ekspozycji na acenokumarol w okresie całego życia zwierząt.
Kumaryna, podawana w dawkach znacznie przekraczających maksymalną tolerowaną dawkę (MTD), powodowała zwiększenie częstości występowania nowotworów wątroby u szczurów, nie wpływając na ich przeżycie. Nie obserwowano tego u myszy. Indukowanie u szczurów wątrobiaka przez antykoagulanty z grupy kumaryny, nie wskazuje jednak na zwiększenie ryzyka wystąpienia nowotworów u ludzi. Jest rzeczą zrozumiałą, że hepatotoksyczność kumaryny i jej pochodnych u szczurów, jest związana z indukcją enzymatyczną i specyficznymi dla tych gryzoni drogami metabolizmu kumaryny i (lub) jej metabolitów.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

laktoza jednowodna
skrobia ziemniaczana
kopowidon
sodu laurylosiarczan
kwas stearynowy

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze nie wyższej niż 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Pojemnik polietylenowy zamknięty polietylenowym wieczkiem, zawierający 60 tabletek, w tekturowym pudełku.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Tabletka 1 mg ma z jednej strony linię podziału dzielącą ją na połowę. Aby podzielić tabletkę 1 mg Acenocumarol WZF należy uchwycić jej brzegi i nacisnąć.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Warszawskie Zakłady Farmaceutyczne Polfa S.A.
ul. Karolkowa 22/24; 01-207 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

10750

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

30.04.2004 r./ 28.08.2008 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO