

Pben

2007-07-03

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

## 1. NAZWA WŁASNA PRODUKTU LECZNICZEGO

ACENOCUMAROL WZF 4 mg tabletki

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY SUBSTANCJI CZYNNYCH

Jedna tabletki zawiera 4 mg *Acenocoumarolum* (acenokumarolu).

Substancje pomocnicze, patrz: punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

## 4.1. Wskazania do stosowania

Profilaktyka powikłań zatorowo-zakrzepowych i ich leczenie.

## 4.2. Dawkowanie i sposób podawania

Przed rozpoczęciem przyjmowania preparatu oraz w trakcie leczenia należy wykonać badania laboratoryjne krzepnięcia krwi, aby dostosować dawkę do stanu pacjenta. Jeśli wykonanie tych badań jest niemożliwe, nie należy stosować preparatu.

Preparat należy przyjmować w jednej dawce, o tej samej porze dnia.

**Dorośli**

Jeśli czas tromboplastynowy (kaolinowo - kefalinowy) przed rozpoczęciem leczenia jest w granicach normy, zaleca się następujący schemat dawkowania:

pierwszy dzień: 4 mg do 12 mg - 1 raz na dobę

drugi dzień: 4 mg do 8 mg - 1 raz na dobę

trzeci dzień i następne - zależnie od wyniku laboratoryjnej kontroli leczenia, zazwyczaj stosowane dawki podtrzymujące mieszczą się w zakresie 1 mg do 8 mg na dobę.

W przypadku, gdy lek nie zostanie przyjęty o zwykłej porze, należy przyjąć pominiętą dawkę tak szybko, jak to jest możliwe. Jeżeli do przyjęcia następnej dawki pozostało niewiele czasu, nie należy przyjmować pominiętej dawki, tylko następną o zwykłej porze. Nie podwajać dawek.

**Leczenie podtrzymujące i testy krzepnięcia**

Wielkość dawki podtrzymującej jest różna u poszczególnych pacjentów i musi być ustalana indywidualnie na podstawie wyników regularnie przeprowadzanych badań laboratoryjnych czasu krzepnięcia. Odpowiednie ustalenie indywidualnej dawki podtrzymującej jest możliwe do osiągnięcia tylko poprzez staranne monitorowanie wartości wskaźnika protrombinowego Quicka lub wartości Międzynarodowego Współczynnika Znormalizowanego (INR) – (patrz niżej), prowadzone w regularnych odstępach czasu, tak aby dawkowanie pozostawało w zakresie terapeutycznym. W zależności od wartości wskaźnika protrombinowego Quicka (lub wartości INR), a także od indywidualnego pacjenta i jego choroby, dawka podtrzymująca zazwyczaj mieści się pomiędzy 1 mg a 8 mg dziennie.

Przed rozpoczęciem leczenia i do czasu ustabilizowania się stanu krzepnięcia w optymalnym zakresie, należy codziennie w szpitalu określać czas tromboplastynowy (kaolinowo-kefalinowy). Później odstępy czasu pomiędzy kolejnymi badaniami można przedłużać. Zaleca się, aby próbki krwi do badań laboratoryjnych były zawsze pobierane o tej samej porze dnia.

INR jest stosunkiem czasu protrombinowego pacjenta leczonego lekiem przeciwzakrzepowym do prawidłowego czasu protrombinowego (przy zastosowaniu tej samej tromboplastyny, według tej samej metody badania), który po zastosowaniu referencyjnej tromboplastyny według procedury WHO, spełnia wymagania określone przez International Sensitivity Index. Im niższa jest wartość wskaźnika protrombinowego Quicka, tym dłuższy u danego pacjenta jest czas tromboplastynowy (kaolinowo-kefalinowy) i większy INR.

Optymalne działanie przeciwzakrzepowe lub zakres terapeutyczny, do osiągnięcia którego się dąży, zwykle mieści się dla współczynnika INR pomiędzy wartościami 2,0 a 4,5, w zależności od obrazu klinicznego lub wskazania. U większości leczonych pacjentów, których INR mieści się w powyższym przedziale, nie obserwuje się ani nawrotów zakrzepicy, ani ciężkich powikłań krwotocznych.

Zazwyczaj po odstawieniu preparatu nie ma niebezpieczeństwa wystąpienia reaktywnej nadkrzepliwości i dlatego nie ma potrzeby stopniowego obniżania dawki, przy zamierzonym zakończeniu leczenia.

Stwierdzono jednak, że w krańcowo rzadkich przypadkach, u niektórych pacjentów obciążonych wysokim ryzykiem (np. po zawale mięśnia sercowego), może wystąpić „nadkrzepliwość z odbicia”. U takich pacjentów odstawienie leczenia przeciwzakrzepowego powinno być przeprowadzone stopniowo.

#### *Stosowanie u dzieci*

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

#### *Stosowanie u osób w podeszłym wieku*

Leczenie przeciwzakrzepowe u osób w podeszłym wieku należy monitorować ze szczególną starannością (patrz „Właściwości farmakokinetyczne”).

### **4.3. Przeciwwskazania**

- Ciąża.
- Nadwrażliwość na acenokumarol, związki o podobnej budowie lub którąkolwiek z substancji pomocniczych preparatu.
- 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 istnieje ryzyko wystąpienia krwotoku: skaza krwotoczna, choroba wrzodowa żołądka i dwunastnicy, ostre zapalenie osierdzia, płyn w jamie osierdziejowej, zapalenie wsierdzia, ciężkie nadciśnienie tętnicze, uszkodzenie wątroby i nerek znacznego stopnia, krwawienia śródczaszkowe, nasilona fibrynoliza, np. po zabiegach chirurgicznych w obrębie płuc, ośrodkowego układu nerwowego, gruczołu krokowego, pęcherza moczowego, uprzednio występujące krwawienia po różnego rodzaju zabiegach chirurgicznych.

### **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.

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

Zaburzenia wchłaniania w przewodzie pokarmowym mogą zmieniać działanie przeciwzakrzepowe preparatu.

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

Podczas przyjmowania acenokumarolu i wykonywania wstrzyknięć domięśniowych mogą wystąpić krwiaki. Wykonywanie wstrzyknięć dożylnych i podskórnych nie daje takich objawów.

Lek należy odstawić na 2-3 dni przed planowanym zabiegiem chirurgicznym lub usuwaniem zębów. Pożądaną jest powrót INR do wartości mniejszych niż 1,5.

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

Ze względu na zawartość laktozy, preparat 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 lekami i inne rodzaje interakcji**

Preparaty z grupy pochodnych kumaryny mogą wchodzić w interakcje z wieloma lekami. Mechanizm powstawania tych interakcji obejmuje zaburzenia wchłaniania, działanie hamujące lub indukujące enzymy mikrosomalne wątroby i zmniejszenie dostępności witaminy K<sub>1</sub>, niezbędnej do procesu  $\gamma$ -karboksylacji czynników krzepnięcia.

W razie wprowadzania pacjentowi nowego leku podczas stosowania acenokumarolu lub odstawiania leku stosowanego jednocześnie z acenokumarolem, zaleca się zachowanie ostrożności oraz częste przeprowadzanie badań laboratoryjnych krzepnięcia krwi.

#### **Działanie przeciwzakrzepowe acenokumarolu nasilają:**

- allopurinol,
- steroidy anaboliczne,
- androgeny,
- leki przeciwaritmiczne (np. amiodaron, chinidyna),
- antybiotyki o szerokim spektrum działania (np. amoksycylina), antybiotyki makrolidowe, jak erytromycyna, klarytromycyna,
- metronidazol,
- chinolony (np. cyprofloksacyna, norfloksacyna, ofloksacyna),
- tetracykliny,
- neomycyna,
- chloramfenikol,
- fibraty (np. fenofibrat, gemfibrozil),

- disulfiram,
- glukagon,
- leki działające antagonistycznie na receptor  $H_2$  (np. cymetydyna),
- sulfonamidy (w tym kotrimoksazol),
- pochodne imidazolu, w tym działające miejscowo (np. metronidazol, mikonazol),
- doustne leki przeciwczukrzycowe (np. glibenklamid),
- hormony tarczycy (w tym dekstrotyroksyna),
- sulfinpyrazon,
- statyny (np. symwastatyna, fluwastatyna),
- fluoksetyna, paroksetyna,
- tamoksyfen,
- 5-fluorouracyl i jego pochodne,
- kwas klofibrowy oraz jego pochodne,
- kwas etakrynowy.

**Leki wpływające na hemostazę mogą nasilać przeciwzakrzepowe działanie acenokumarolu i zwiększać ryzyko krwotoku:**

- heparyna (w tym heparyna drobnocząsteczkowa),
- leki hamujące agregację płytek krwi (np. dipirydamol, klopidogrel),
- kwas salicylowy i jego pochodne, kwas acetylosalicylowy, kwas paraaminosalicylowy,
- diflunisal, fenylobutazon lub inne pochodne pirazolonu (np. sulfinpyrazon).

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (w tym selektywne inhibitory COX-2), stosowane z acenokumarolem nasilają ryzyko wystąpienia krwawienia z przewodu pokarmowego. Jeżeli zachodzi konieczność zastosowania tych leków podczas stosowania acenokumarolu, należy przeprowadzać częściej badania laboratoryjne krzepnięcia krwi.

**Działanie przeciwzakrzepowe acenokumarolu osłabiają:**

- aminoglutetymid,
- azatiopryna,
- barbiturany,
- karbamazepina,
- cholestyramina,
- gryzeofulwina,
- doustne środki antykoncepcyjne,
- ryfampicyna,
- leki moczopędne o budowie tiazydowej.

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

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

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

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

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.

#### 4.6. Ciąża i laktacja

Stosowanie preparatu 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 preparatu stosować skuteczne metody antykoncepcji.

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 podać profilaktycznie 1 mg witaminy K<sub>1</sub> na tydzień.

#### 4.7. Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Brak danych dotyczących wpływu preparatu na zdolność do prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

#### 4.8. Działania niepożądane

Działania niepożądane pogrupowane są według częstości występowania.

Bardzo rzadko < 0,01%; rzadko  $\geq 0,01\%$  do < 0,1%; niezbyt często  $\geq 0,1\%$  do < 1%; często  $\geq 1\%$  do < 10%; bardzo często  $\geq 10\%$ .

##### Zaburzenia krwi i układu chłonnego

*Często:* krwotok. Jego wystąpienie jest zależne od dawki leku, 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 płwociny 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:* reakcje alergiczne w postaci pokrzywki i innych osutek, zapalenie skóry, przemijająca utrata włosów (alopecia).

*Bardzo rzadko:* krwotoczna martwica skóry, zazwyczaj skojarzona z wrodzonym niedoborem białka C lub jego kofaktora białka S, 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 rekalkyfikacji lub czasu trombolastynowego (kaolinowo-kefalinowego), zaburzoną  $\gamma$ -karboksylację czynników II, VII, IX i X.

##### Leczenie

Jeśli pacjent nie był uprzednio leczony lekami przeciwzakrzepowymi, zgłosił się w ciągu godziny od spożycia leku, nie ma zaburzeń świadomości, nie jest w stanie śpiączki i nie ma drgawek oraz nie ma dowodów na istnienie gdziekolwiek 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.

##### Antidotum

Witamina K<sub>1</sub> może w ciągu 3-5 godzin znieść hamujący wpływ acenokumarolu na wątrobową  $\gamma$ -hydroksylację 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 preparatu.

W przypadku umiarkowanych krwotoków, należy podać doustnie 2 do 5 mg witaminy K<sub>1</sub>. W przypadku ciężkiego krwotoku, należy podać 5 do 10 mg witaminy K<sub>1</sub> dożylnie, bardzo powoli (z szybkością nie przekraczającą 1 mg/1 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<sub>1</sub> jest niezbędna do  $\gamma$ -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  $\gamma$ -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 leku 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 zakrzepowozatorowym.

W zależności od wielkości dawki początkowej acenokumarol powoduje przedłużenie czasu tromboplastynowego w ciągu 36-72 godzin. Po odstawieniu leku, czas tromboplastynowy osiąga prawidłowe wartości po kilku dniach.

### 5.2. Właściwości farmakokinetyczne

Acenokumarol dobrze się wchłania z przewodu pokarmowego. Co najmniej 60% dawki przechodzi do krążenia ogólnego. Maksymalne stężenie w osoczu występuje w ciągu 1 - 3 godzin po podaniu. Lek wiąże się w 98% z białkami osocza. Objętość dystrybucji wynosi około 0,3 l/kg. Biologiczny okres półtrwania wynosi od 8 do 11 godzin.

Lek metabolizowany jest w wątrobie, ulega procesom redukcji i utlenienia. W osoczu wykrywane są aminowe, acetoamidowe i alkoholowe pochodne acenokumarolu. Liczne leki wpływają na przyspieszenie lub spowolnienie jego metabolizmu (patrz: punkt 4.5 - Interakcje). Około 60% dawki wydalane jest z moczem, głównie w postaci metabolitów, zaś około 29% jest wydalane z kałem, poniżej 0,2% dawki wydalane jest w postaci niezmięnionej. Acenokumarol przenika przez barierę łożyskową oraz w niewielkich ilościach do mleka kobiecego.

### 5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Nie prowadzono badań toksyczności, teratogenności i karcinogenności preparatu Acenocumarol WZF na zwierzętach.

## 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 przy przechowywaniu**

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. Instrukcja dotycząca przygotowania produktu leczniczego do stosowania i usuwania jego pozostałości**

Tabletka 4 mg ma kreski ułatwiające jej podział na 4 części, zawierające po 1 mg acenokumarolu. W celu podzielenia tabletki Acenocumarol WZF w dawce 4 mg należy ją położyć na twardym podłożu, kreskami do góry i palcami nacisnąć na jej brzegi, po obu stronach kreski.

**7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

**8. NUMER (-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Zezwolenie MZ nr 1829  
Pozwolenie nr R/0557

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

17.05.1989 r.  
29.03.1999 r./ 30.04.2004 r./ 28.04.2005 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

2008-08-28

MINISTERSTWO ZDROWIA  
Departament Polityki Lekowej i Farmacji  
00-952 Warszawa  
ul. Miodowa 15