

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ, ЈАЧИНА И ФАРМАЦЕВТСКА ДОЗИРАНА ФОРМА
ACENOKUMAROL / АЦЕНОКУМАРОЛ, 4 mg, таблета

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

1 таблета содржи 4 mg аценокумарол, помошни супстанции.

*За целосна листа на ексципиенси види точка 6.1

3. ФАРМАЦЕВТСКА ДОЗИРАНА ФОРМА

Таблета

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1 Терапевтски индикации

Третман и превенција на тромбоемболиски заболувања.
Аценокумарол се употребува кај возрасни, деца и адолесценти.

4.2. Дозирање и начин на употреба

Дозирање

Општи напомени

Осетливоста кон антикоагулантните лекови варира од пациент до пациент, а може да се менува и во тек на самата терапија. Затоа, неопходно е да се вршат редовни испитувања на протромбинското време (PT)/Меѓународниот нормализиран однос (INR) и да се прилагоди дозата на пациентот, соодветно. Ако ова не е можно, аценокумарол не треба да се користи.

Аценокумарол треба да се применува во единечна орална доза, секој ден во исто време.

Почетно дозирање на аценокумарол

Дозата на аценокумарол треба да се прилагоди индивидуално. Ако вредноста на PT/INR пред почетокот на третманот е во нормални граници, воеобичаена почетна доза на аценокумарол е од 2 mg дневно до 4 mg дневно, без примена на ударна доза. Третманот може да се започне и со почетна доза, која обично е 6 mg, проследена со 4 mg на вториот ден.

Доколку вредноста на PT/INR на почетокот на терапијата е патолошка, третманот треба да се започне со поголемо внимание.



142

Кај постари пациенти (≥ 65 години), пациенти со хепатално заболување или тешка срцева инсуфициенција со хепатална конгестија или потхранети пациенти, може да бидат потребни пониски дози на почетокот на третманот и во тек на одржување на терапијата (Видете дел 4.4).

PT/INR треба да се мери на дневна основа, почнувајќи од втората или третата доза на аценокумарол, се додека коагулациониот статус не се стабилизира во рамките на терапевтскиот опсег. Подоцна, временскиот интервал помеѓу поединечните мерења може да се продолжи во зависност од стабилноста на измерените вредности.

Терапија на одржување и контрола на коагулација

Дозата на одржување на аценокумарол се разликува од пациент до пациент и треба да се одреди на основа на PT/INR вредностите. PT/INR треба да се одредува во редовни временски интервали, т.е. најмалку еднаш месечно, бидејќи дозата на одржување за пациентот може да се промени, на пример при промени во текот на постоечката основна болест или промена на хроничната терапија, при интеркурентни инфекции или со земање на ново пропишани лекови (Видете дел 4.4 и 4.5).

Дозата на одржување обично се движи од 1 до 8 mg дневно, во зависност од пациентот, клиничката индикација и посакуваното ниво на антикоагулација.

Во зависност од клиничката индикација, оптималниот интензитет на коагулација или терапевтскиот опсег обично се движи помеѓу INR вредност од 2 до 3.5 (Видете Табела 1).

Табела 1: Препорачани INR* вредности за перорална антикоагулациона терапија

Индикација	Препорачани INR вредности
Профилактика и третман на венски тромбоемболизам (вклучувајќи белодробна емболија)	2,0 – 3,0
Атријална фибрилација	2,0 – 3,0
После миокарден инфаркт (со зголемен ризик од тромбоемболиски компликации)	2,0 – 3,0
Биопротетички срцеви залистоци	2,0 – 3,0
Секундарна профилактика кај пациенти со антифосфолипиден синдром	2,0 – 3,0
Пациенти со антифосфолипиден синдром со венски тромбоемболизам на терапија со антагонисти на витамин К	2,0 – 3,5
Механички срцеви залистоци	2,0 – 3,5

*Протромбинското време (PT), кое го мери намалувањето на коагулационите фактори зависни од витамин K-VII, X и II, зависи од осетливоста на користениот тромбoplastин за мерење на протромбинското време. Осетливоста на конкретниот употребуван тромбoplastин во споредба со



онаа на референтниот тромбoplastин на Светска Здравствена Организација (WHO) е изразена со таканаречениот Интернационален индекс на осетливост (ISI). PT се мери во секунди, но сепак се изразува во проценти (од нормалната вредност); нормална вредност кај возрасни е меѓу 70% и 130%. За стандардизација е воведен Меѓународен нормализиран однос (INR), кој овозможува меѓународна споредливост со помош на стандардизирани тромбoplastини. INR е однос на протромбинското време на антикоагулираната плазма на пациентот и нормалното протромбинското време, со користење на истиот тромбoplastин во истиот тест систем, зголемен за Интернационален индекс на осетливост (ISI) за референтниот тромбoplastин според методот на Светска Здравствена Организација (WHO): $INR = (PT \text{ на пациентот} / \text{средно нормално PT})^{ISI}$.

Прекин на третманот

Третманот со аценокумарол генерално може да се прекине без постепено намалување на дозата. Сепак постојат податоци, дека во поединечни случаи и кај одредени пациенти со висок ризик (на пример после миокарден инфаркт) може да се јави реактивна хиперкоагулабилност. Кај овие пациенти прекинувањето на антикоагулантната терапија треба да се одвива постепено.

Пропуштена доза

Антикоагулантниот ефект на аценокумарол трае подолго од 24 часа. Доколку пациентот заборави да ја земе дозата во предвиденото време, треба да ја земе дозата најбрзо што може истиот ден и пропуштената доза да не ја надоместува со двојна доза.

Префрлање од терапија со хепарин

Ако клиничката состојба бара брз антикоагулантен ефект, третманот треба да започне со хепарин, бидејќи антикоагулантното дејство на аценокумарол е одложено. Заменувањето на терапијата со аценокумарол може да отпочне истовремено со терапијата со хепарин или подоцна во зависност од клиничката состојба. За да се обезбеди континуирана антикоагулација, се препорачува, да се продолжи со пропишаната терапија со хепарин во целосна доза, најмалку 4 дена по започнувањето на терапијата со аценокумарол и да се продолжи со терапијата со хепарин додека вредноста на INR не е во рамките на терапевтскиот опсег најмалку два последователни денови. За време на преодниот период потребно е внимателно следење на коагулациониот статус.

Третман за време на стоматолошки или хируршки зафати

Потребно е внимателно следење на коагулациониот статус кај пациенти на кои им претстои хируршки зафат или инвазивни испитувања, кои се на терапија со аценокумарол. При одлука да се прекине третманот со аценокумарол, дури и за краток временски период, потребно е да се процени користа и ризикот за секој пациент индивидуално. Употребата на преодна антикоагулантна терапија, на пример со хепарин, треба да се заснова на внимателна проценка на очекуваниот ризик од тромбоемболија и крварење.

Во одредени околности, на пример кога хируршкото поле е ограничено или лесно пристапно за да се овозможи ефикасна употреба на локална хемостаза, стоматолошките и малите хируршки процедури може да бидат изведени и под терапија со антикоагуланти, без задолжителен ризик од крварење.

Специјални инструкции за дозирање

Нарушување на реналната функција



Аценокумарол е контраиндициран кај пациенти со сериозно нарушување на реналната функција поради зголемен ризик од крварење. Потребна е претпазливост кај пациенти со благо до умерено нарушување на реналната функција (Видете дел 4.3, 4.4 и 5).

Нарушување на хепаталната функција

Аценокумарол е контраиндициран кај пациенти со сериозно нарушување на хепаталната функција поради зголемен ризик од крварење. Потребна е претпазливост кај пациенти со благо до умерено нарушување на хепаталната функција (Видете дел 4.3, 4.4 и 5).

Примена кај деца и адолесценти

Постои ограничено искуство за употребата на оралните антикоагуланти вклучувајќи и аценокумарол кај деца и адолесценти. Се препорачува претпазливост и почесто следење на PT/INR (Видете дел 4.4).

Примена кај постари пациенти (≥65 години):

Кај постарите пациенти потребна е помала почетна доза и доза на одржување (Видете дел 5.2). Се препорачува претпазливост и почесто следење на PT/INR (Видете дел 4.4).

Начин на примена

За перорална примена.

Дневната доза секогаш треба да се зема во исто време од денот. Таблетата треба да се проголта со чаша вода.

4.3. Контраиндикации

Позната хиперсензитивност кон аценокумарол и сродни кумарински деривати или на било кој од ексципиентите на лекот.

Бременост.

Примена кај пациенти кои не се способни за соработка (пример пациенти без надзор и сенилни пациенти, алкохоличари и пациенти со психијатриски заболувања).

Сите состојби при кои ризикот од хеморагија го надминува можниот клинички бенефит, како на пример:

- хеморагична дијатеза, сериозна тромбоцитопенија;
- кратко време пред или по хируршки зафати на ЦНС, офталмолошки операции и хируршки зафати кај трауми при кои има екстензивни повреди на меките ткива;
- улцерации во гастроинтестиналниот тракт, хеморагија во гастроинтестиналниот тракт, уrogenиталниот тракт и респираторниот тракт, како и цереброваскуларна хеморагија, акутен перикардитис, перикардијална ефузија и инфективен ендокардитис;
- тешка хипертензија;
- тешко хепатално заболување (Видете дел 4.2);
- тешко ренално заболување (Видете дел 4.2);



- зголемена фибринолитичка активност која се јавува по операција на белите дробови, простатата, утерусот и друго.

4.4. Посебни мерки на претпазливост и посебни предупредувања

Нарушена хепатална функција

Потребна е претпазливост кај пациенти со благо до умерено нарушување на хепаталната функција бидејќи синтезата на факторите на коагулација на крвта може да биде намалена или може да постои тромбоцитна дисфункција (Видете дел 4.2 и 5.2).

Нарушена ренална функција

Потребна е претпазливост кај пациенти со благо до умерено нарушување на реналната функција, бидејќи при нарушување на реналната функција може да дојде до акумулација на метаболити (видете исто така дел 4.2 и 5.2).

Срцева инсуфициенција

При декомпензирана срцева инсуфициенција потребно е поголема претпазливост при дозирање, бидејќи во присуство на хепатална конгестија, активацијата односно гама карбоксилацијата на коагулационите фактори може да биде намалена (Видете дел 4.2). Сепак, со повлекување на хепаталната конгестија, може да биде потребно зголемување на дозата.

Хематолошки заболувања

Претпазливост е потребна кај пациенти со позната или суспектна дефициенција на протеин С или протеин S (Видете дел 4.8).

Калцифилакса

Калцифилакса е редок синдром на васкуларна калцификација со некроза на кожата и е поврзана со висока смртност. Заболувањето главно се забележува кај пациенти со терминално ренално заболување кои се на дијализа или кај пациенти со познати ризик фактори како недостаток на протеин С или протеин S, хиперфосфатемија, хиперкалцемија или хипоалбуминемија. Пријавени се ретки случаи на калцифилакса кај пациенти кои земаат витамин К антагонисти, вклучувајќи и аценокумарол, дури и без ренално заболување. Доколку се дијагноститцира калцифилакса, треба да се започне со соодветно лекување и да се земе во предвид прекин на третманот со аценокумарол.

Хеморагија

Аценокумарол може да предизвика сериозно (вклучувајќи хеморагичен и хиповолемичен шок) или фатално крварење. Фактори на ризик за крварење се интензивна антикоагулација ($INR > 4.0$), возраст над 65 години, историја на многу варијабилни вредности на INR , историја на гастроинтестинално крварење, хипертензија, цереброваскуларни заболувања, тешки срцеви заболувања, анемија, малигнитет, траума, ренална инсуфициенција, истовремена примена на лекови (видете дел 4.5). Треба да се спроведува редовно следење на INR кај сите третирани пациенти.

Посебни групи на пациенти



Кај педијатриски и постари пациенти (≥ 65 години) потребна е претпазливост и почесто следење на протромбинско време (PT/ INR) (видете дел 4.2).

Разно

Внимателен лекарски надзор е потребен во случај на хиперметаболни состојби или болести, како на пример, дијабетес мелитус, тиреотоксикоза, тумори, ренални заболувања, инфекции или инфламација, при кои аценокумарол може да има засилено дејство заради неговото намалено врзување за протеините. Нарушувања кои влијаат на гастроинтестиналната апсорпција може да ја променат антикоагулантната активност на аценокумарол.

За време на третманот со антикоагуланти, примената на интрамускулни инјекции може да предизвика создавање на хематом, поради што треба да се избегнуваат. Субкутаните и интравенските инјекции може да се применуваат без опасност од такви компликации.

Особено треба да се внимава кога е потребно да се прилагоди PT/INR за дијагностички или терапевтски процедури (на пример, ангиографија, лумбална пункција, мала операција, екстракција на заб и друго) (Видете дел 4.2).

Земајќи ги во предвид можните повреди, амбулантните пациенти треба да се советуваат да ја носат антикоагулантната картичка.

Експозиции:

Аценокумарол таблетите содржат лактоза. Пациенти со ретки наследни проблеми во однос на неподносливост на галактоза, Ларп лактоза дефицит или глюкозо-галактозна малапсорпција, не може да го употребуваат овој лек.

4.5. Интеракции со други лекови и други форми на интеракции

Постојат голем број на можни интеракции на кумарините со други лекови. Механизмите на овие интеракции вклучуваат нарушувања на апсорпцијата, инхибиција или индукција на ензимскиот систем кој го метаболизира лекот (цитохром P450, главно CYP2C9-исто така, Видете дел 5.2), како и намалена достапност на витамин K₁, неопходен за гама-карбоксилација на факторите на протромбинскиот комплекс (Видете дел 5.1 и 5.2). Важно е да се напомене дека некои лекови може да стапат во интеракција преку повеќе од еден механизам.

Секоја терапија може да вклучува ризик од интеракција, иако не секоја интеракција е клинички сигнификантна. Поради тоа, потребен е внимателен надзор и често тестирање на коагулацијата (на пример, два пати неделно) при иницијално пропишување на било кој лек во комбинација со аценокумарол, или при прекинување на истовремено применетиот лек.

Интеракции - не се препорачува истовремена употреба

Дејство на други лекови врз аценокумарол



Следните лекови влијаат на хемостазата, може да го потенцираат антикоагулантното дејство на аценокумарол и да го зголемат ризикот од крварење:

Хепарин (освен во ситуации, во кои е потребна брза антикоагулантна терапија, Видете дел 4.2), антибиотици (на пример клиндамицин), инхибитори на агрегација на тромбоцити (на пример ацетилсалицилна киселина, клопидогрел, тиклопидин), фенилбутазон и други деривати на пиразолон (на пример сулфинпиразон) и други нестероидни антиинфламаторни лекови (НСАИЛ) вклучувајќи циклооксигеназа-2 (СОХ-2) -инхибитори (на пример целекоксиб).

Истовремената примена на аценокумарол со било кој од овие лекови треба да биде строго индицирана и под соодветен клинички надзор.

Интеракции кои треба да се земат во предвид

Следните лекови може да го зголемат антикоагулантното дејство на аценокумарол (Видете Табела 2):

Табела 2

Класа на лек	Активна супстанција
Антикоагуланти, тромболитици, активатори на плазминоген, инхибитори на функцијата на тромбоцитите	Варфарин, фенпрокумон, хепарин, хепариноиди, инхибитори на тромбин, стрептокиназа, урокиназа, активатор на ткивниот плазминоген (t-PA), ацетилсалицилна киселина, клопидогрел, тиклопидин
НСАИЛ, вклучително СОХ-2-инхибитори, салицилати, аналгетици, опиоиди	Диклофенак, ибупрофен, индометацин, кетопрофен, напроксен, пироксикам, целекоксиб, рофекоксиб, кеторолак, мефенаминска киселина, фенилбутазон, ацетилсалицилна киселина, парацетамол, трамадол
Антиаритмици	На пример амиодарон, хинидин
Антибиотици	На пример еритромицин, тетрациклини, неомицин, флуорохинолони (ципрофлоксацин, левофлоксацин, офлоксацин), втора и трета генерација на цефалоспорици, хлорамфеникол и амоксицилин, сулфонамиди вклучувајќи ко-тримоксазол (сулфаметоксазол + триметоприм)
Деривати на имидазол, антимиотици	Метронидазол, флуконазол, итраконазол, миконазол (дури и при локална апликација)
Лекови за третман на гихт	Алопуринол, сулфинпиразон
Гастроинтестинални антациди	Цисаприд, циметидин, магнезиум хидроксид



Лекови за намалување на нивото на липиди (фибрати, статини)	На пример клофибрат, фенофибрат, флувастатин, аторвастатин, симвастатин, правастатин
Селективни инхибитори на повторно превземање на серотонин (SSRI)	На пример циталопрам, сертралин, флуоксетин, пароксетин
Диуретици	Етакринска киселина
Сулфонилуреа	Како толбутамид и хлорпропамид
Тироидни хормони	Вклучувајќи декстротироксин
Кортикостероиди	На пример метилпреднизолон, преднизон
Гликогенолитички хормони	Глукагон
Нестероидни антиандрогени	Тамоксифен
Андрогени, анаболни стероиди	
Средства за третман на злоупотреба на алкохол	Дисулфирам
Инхибитори на протонска пумпа	Омепразол
Витамины	Витамин Е

Кај пациенти кои примале глукозамин и орални антагонисти на витамин К, пријавено е зголемување на INR. Поради тоа, пациентите третирани со орални антагонисти на витамин К треба внимателно да се следат за време на започнување или прекинување на терапија со глукозамин.

Следните лекови може да го намалат антикоагулантното дејство на аценокумарол при истовремена примена:

Аминоглутетимид, антинеопластични лекови (азатиоприн, 6-меркаптопурин), барбитурати (на пример фенобарбитал), карбамазепин, холестирамин (Видете дел 4.9), инхибитори на ХИВ-протеаза (на пример ритонавир, нелфинавир), гризеофулвин, рифампицин, орални контрацептиви и кантарион/*Hypericum perforatum* (оваа интеракција е опишана со варфарин и фенопрокумон и не може да се исклучи и за аценокумарол).

Индукторите на ензимите CYP2C9, CYP2C19 или CYP3A4 може да го намалат антикоагулантното дејство на аценокумарол.

Со оглед на тоа дека степенот и интеракциите на пероралните антикоагуланси со алкохол не може да се предвидат во поединечни случаи, пациентите кои се на третман со аценокумарол треба да го ограничат конзумирањето на алкохол.

Други интеракции

При истовремена примена со деривати на хидантоин може да се зголеми серумската концентрација на хидантоин. При истовремена примена со деривати на сулфонилуреа може да се зголеми нивниот хипогликемичен ефект.



Храна богата со витамин К

Свеж зеленчук (особено зелен зеленчук како спанаќ, разни видови на зелка) може да го намали антикоагулантното дејство на аценокумарол поради содржината на Витамин К₁ во него (особено ако е внимателно подготвен или конзумиран во големи количини).

4.6. Употреба за време на бременост и доење

Бременост

Употребата на аценокумарол, како и со другите кумарински деривати може да биде придружена со појава на конгенитални малформации на ембрионот, поради тоа, аценокумарол е контраиндициран во период на бременост (Видете дел 4.3).

Жените кај кои постои можност да забременат, потребно е да превземат контрацептивни мерки во тек на третманот.

Доење

Кај доилки, аценокумарол преоѓа во мајчиното млеко, но во такви количини од кои не би се очекувале несакани ефекти кај доенчето.

Жените кои дојат и се третираат со аценокумарол, треба внимателно да се следат за да се обезбеди дека препорачаните PT/INR вредности не се надминати. Меѓутоа, како мерка на претпазливост, се препорачува давање на 1 mg витамин К₁ на новороденото неделно, во профилактички цели.

Фертилитет

Нема достапни податоци за примената на аценокумарол и неговото влијание врз фертилитетот кај луѓето.

4.7 Ефекти врз способноста за возење и за ракување со машини

Аценокумарол нема влијание врз способноста за возење или ракување со машини. Сепак, пациентите треба да се советуваат да ја носат со себе својата антикоагулантна картичка.

4.8. Несакани дејства

Несаканите дејства се наведени според MedDRA класификација. Несаканите дејства (Табела 3) се наведени спрема фреквенцијата, почнувајќи од најчестите несакани дејства. Во рамките на секоја група несаканите дејства се рангирани според намалување на сериозноста. Притоа се користат следниве категории на фреквенции (CIOMS III):

- многу често ($\geq 1/10$);
- често ($\geq 1/100$, $< 1/10$);
- помалку често ($\geq 1/1000$, $< 1/100$);
- ретко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$);



многу ретко (<1/10000);
непозната фреквенција (не може да се процени од достапните податоци).

Хеморагија

Хеморагија, во разни органи, е често несакано дејство поврзано со примената на антикоагуланти и нејзината појава е поврзана со дозата на лекот, возраста на пациентот и природата на основната болест.

Крварењето пред се може да се јави како гингивално крварење, епистакса, како хематоми и крварење во кожата, во гастроинтестинален тракт (хематемеза, мелена), во мозок, во урогенитален тракт (макро и микрохематурија), во утерус (метро- и менорагија) и во очи.

Понекогаш може да се јави опасно по живот крварење, како на пример во пределот на 'рбетниот мозок, мозокот, надбубрежна жлезда, перикард, плевралната шуплина или крварење во сидот на цревата. Во зависност од местото и интензитетот, крварењата во поединечни случаи може да бидат опасни или да предизвикаат трајно оштетување како на пример парализа после оштетување на нервите.

Доколку хеморагијата се јавува кај пациент со PT/ INR во рамките на терапевтски опсег, мора да се изврши дијагностичка евалуација (на пример на улцерации, тумор, ендогени нарушувања на коагулацијата).

Табела 3

Нарушувања на крвта и лимфниот систем

Непозната фреквенција: Анемија (поради хеморагија)

Нарушувања на имунолошкиот систем

Ретко: Хиперсензитивност (уртикарија, исип)

Васкуларни нарушувања

Често: Хеморагија
Многу ретко: Васкулитис

Нарушувања на гастроинтестинален тракт

Ретко: Намален апетит, гадење, повраќање

Хепатобилијарни нарушувања

Многу ретко: Хепатално оштетување

Нарушувања на кожа и поткожно ткиво

Ретко: Алопеција

Многу ретко: Хеморагична некроза на кожа (обично поврзана со конгенитална дефициенција на протеин С или неговиот кофактор протеин S)

Непозната фреквенција: Калцифилакса



Пријавување на несакани дејства

Пријавувањето на несаканите дејства регистрирани по добивање на одобрение за ставање на лекот во промет е од голема важност. На овој начин се обезбедува континуирано следење на користа наспроти ризикот од употребата на лекот. Здравствените работници може да го пријават секој сомнеж за несакано дејство од лекот во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул.Св.Кирил и Методиј бр.54 кат 1) или по електронски пат преку веб страната на Агенцијата <http://malmed.gov.mk/>

4.9. Предозирање

Симптоми:

Клинички манифестации на предозирање не се јавуваат при примена на високи поединечни дози, туку после продолжена употреба на дневни дози кои ги надминуваат потребните терапевтски дози.

Појавата и тежината на симптомите на предозирање зависат од индивидуалната осетливост на пациентот кон перорални антикоагуланси, степенот на предозирање и времетраењето на третманот.

Хеморагијата е најманифестен симптом на предозирањето со перорални антикоагуланси. Чести се: кожни крварења (80%), хематурија (52%), хематоми, гастроинтестинално крварење, хематемеза, метрорагија, крварење од носот, гингивално крварење и крварење во зглобовите.

Лабораториски тестови покажуваат екстремно ниски вредности на РТ (во проценти) или многу високи вредности на INR, изразено продолжување на рекалцификационото време или тромбопластинското време и нарушена гама-карбоксилација на факторите II, VII, IX и X.

Третман:

Во случај на помало крварење ($INR < 4.5$), како краткотрајно крварење од нос или мали изолирани хематоми, во повеќето случаи доволно е привремено прекинување или пропуштање на доза на аценокумарол.

Во случај на зголемен INR ($INR 4.5-10$), без значително крварење, третманот со аценокумарол треба да се прекине.

Во случај на зголемен INR ($INR > 10$), без значително крварење, третманот со аценокумарол треба да се прекине и да се администрира 1-5 mg витамин K₁ перорално. Во случај на крварење, кога INR е во рамките на целните вредности, терапијата со аценокумарол треба да продолжи.

Антидот:

Витамин K₁ (фитоменадион) може да го антагонизира инхибиторното дејство на аценокумарол врз хепаталната гама карбоксилација на факторите на коагулација зависни од витамин K во тек на 3 до 5 часа. Во случај на сериозни крварења (при која било вредност на INR), потребно е да се прекине аценокумарол и треба да се даде многу бавно 5 до 10 mg витамин K₁ интравенски (со брзина помала од 1mg/min). Ако во рок од 8-12 часа не дојде до соодветно зголемување на



коагулационата активност односно не прекине крварењето, треба да се даде втора евентуално поголема доза на витамин K_1 .
Поединечна доза од 20 mg или вкупна доза од 40 mg витамин K_1 се сметаат за максимални. Треба да се избегнуваат премногу високи дози, бидејќи се отежнува продолжувањето на антикоагулантната терапија.
Во случај на умерени до тешки крварења, третманот со аценокумарол треба да продолжи веднаш штом INR вредноста се врати во рамките на целните вредности.

Итни и супортивни мерки:

Во итни случаи на сериозно крварење при било која вредност на INR, факторите на коагулација може да се вратат во нормални вредности со интравенска администрација на концентрат од фактори на коагулација зависни од витамин К (протромбински комплекс) или свежо замрзната плазма или евентуално рекомбинантен фактор VIIa збогатен со витамин K_1 .

5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

5.1. Фармакодинамски својства

Фармакотерапевтска група: Антитромботик, антагонист на витамин К.
АТС код: B01AA07

Аценокумарол е кумарински дериват и присутен е како рацемска мешавина на оптичките R(+) и S(-) енатиомери. Кумарините ја инхибираат коагулацијата на крвта со антагонизирање на витамин К. Тие ја инхибираат витамин К-епоксид-редуктазата, која ја овозможува регенерацијата на инактивираниот, оксидиран витамин К до биолошки активен витамин, со последователна гама карбоксилација на одредени молекули на глутаминската киселина, кои се локализирани на повеќе места во близина на терминалниот крај на факторите на коагулација II (протромбин), VII, IX и X и на протеинот С или неговиот ко-фактор протеин S. Оваа гама-карбоксилација е од суштинско значење за интеракцијата на наведените фактори на коагулација со Ca-јоните. Без оваа реакција не може да се активира коагулацијата на крвта.

Во зависност од почетната доза, аценокумарол го продолжува INR за околу 36-72 часа. По прекинувањето на третманот со аценокумарол, нормализирање на PT/INR се постигнува по неколку денови.

5.2. Фармакокинетски својства

Апсорпција

После перорална примена, аценокумарол брзо се ресорбира, при што најмалку 60% од администрираната доза е системски расположлива. Максималните плазматски концентрации се достигнуваат во тек на 1 до 3 часа после поединечна доза од 10 mg и AUC вредностите се пропорционални со големината на дозата, во опсег на доза од 8 до 16 mg.



Не може да се утврди корелација помеѓу плазма концентрациите на аценокумарол и очигледните протромбински нивоа, како резултат на варијација на плазма концентрациите на лекот меѓу пациентите.

Дистрибуција

Најголем дел од аценокумарол се наоѓа во плазматската фракција на крвта. Преку 98.7 % од аценокумарол се врзува за протеините во плазмата, главно за албуминот. Пресметаниот волумен на дистрибуција е 0,16-0,18 l/kg за R(+) енантиомерот и 0,22-0,34 l/kg за S (-) енантиомерот.

Аценокумаролот преминува во мајчиното млеко, но само во мали количини, кои не се детектираат со стандардните аналитички методи. Аценокумаролот ја минува плацентарната бариера (Видете дел 4.6).

Биотрансформација

Аценокумарол екстензивно се метаболизира. Главните метаболити настануваат со 6 и 7-хидроксилација на двата енантиомери на аценокумарол, а CYP2C9 е главен катализатор за формирање на овие 4 метаболити. Други ензими кои се вклучени во метаболизирањето на (R)- аценокумарол се CYP1A2 и CYP2C19. Со редукција на кето групата се формираат два различни карбинолни метаболити. Со редукција на нитро групата настануваат аминокетони метаболити. Ниту еден од овие метаболити нема антикоагулантна активност кај луѓето.

Генетскиот полиморфизам условен со CYP2C9 е одговорен за 14% од интериндивидуалната варијабилност во фармакодинамскиот одговор на аценокумарол.

Елиминација

Полуживотот на елиминација на аценокумарол од плазмата изнесува од 8 до 11 часа. По перорална примена, плазма клиренсот изнесува 3.65 l/h. Вкупниот плазма клиренс на R(+) енантиомерот на аценокумарол, кој покажува значајна повисока антикоагулантна активност, е многу помал отколку оној на S(-) енантиомерот.

Само 0.12-0.18% од дозата се излачува во урината во непроменет облик. Кумулативната екскреција на метаболитите и аценокумарол за 8 дена изнесува 60% од применетата доза во урината и 29% од дозата во фецесот.

Посебни популации

Постари пациенти

Во една студија, се покажало дека плазматските концентрации на аценокумарол, кои произведуваат одредено ниво на протромбин, биле повисоки кај пациенти над 70 годишна возраст отколку кај помладите пациенти, иако применетите дози не биле повисоки.

Нарушена ренална функција



Не се достапни клиничко-фармакокинетски податоци за аценокумарол при нарушена ренална функција. Бидејќи аценокумарол се излачува преку бубрезите, можноста за акумулација на метаболити при нарушена ренална функција не може да се исклучи. Поради тоа, терапијата со аценокумарол кај пациенти со сериозно нарушување на реналната функција е контраиндицирана и потребна е претпазливост кај пациенти со благо до умерено нарушена ренална функција (Видете и дел 4.2, 4.3 и 4.4).

Нарушена хепатална функција

Не се достапни клиничко-фармакокинетски податоци за аценокумарол при нарушена хепатална функција. Врз основа на метаболизмот на аценокумарол и можната намалена ензимска активност на CYP2C9, CYP1A2 и CYP3A4, постои можност и за намален клиренс. Поради тоа, терапијата со аценокумарол кај пациенти со сериозно нарушување на хепаталната функција е контраиндицирана и потребна е претпазливост кај пациенти со благо до умерено нарушување на хепаталната функција (Видете го и делот 4.2, 4.3 и 4.4).

Етничка припадност

CYP2C9 ензимските системи се полиморфно изразени и нивната фреквенција е различна кај различни популации. Кај белата раса фреквенцијата на појавувањето на CYP2C9*2 и CYP2C9*3 е 12% и 8 %, соодветно. Пациенти со една или повеќе варијанти на CYP2C9 алелите имаат намален клиренс на S-аценокумарол. Кај африканското население, CYP2C9*2 и CYP2C9*3 се присутни со многу помала фреквенција на алели, од 1-4 % и 0.5-2.3% соодветно, во споредба со белата раса. Јапонското население има пониска фреквенција на алели, од 0.1 % и 1.6 % за CYP2C9*2 и CYP2C9*3, соодветно.

Дозата на одржување на аценокумарол зависи од генотипот на пациентот.

Детални информации во врска со средната вредност и средната доза на одржување врз основа на CYP2C9 -генотипот се наоѓаат во следната табела:

Табела	CYP2C9 - генотип и доза на одржување на аценокумарол				
Генотип	N	Средна доза (mg/неделно)	SD	Медијана (mg /неделно)	Опсег
CYP2C9*1	169	17.1	8.7	15.8	2.3-61
CYP2C9*2	90	14.4	6.3	13.5	3.5-37.3
CYP2C9*3	48	11.0	5.1	10.5	2.3-22

5.3. Предклинички податоци за безбедноста

Токсичност

Во студии со повторени дози, се покажало дека хепарот е главен целен орган за токсичноста на кумаринските деривати, вклучувајќи аценокумарол. Примената на многу високи дози може да доведе до хеморагии.



Репродуктивна токсичност, тератогеност

Не се спроведени студии за репродуктивна токсичност со аценокумарол. Меѓутоа, поради плацентарната и трансплацентарната интерференција со коагулационите фактори зависни од витамин К, примената на кумарински деривати како кај животните, така и кај луѓето, може да доведе до пораст на ембрионални или фетални аномалии, неонатални хеморагии и спонтани абортуси. (видете дел 4.6).

Мутагеност

Во ин витро испитувања на бактериски клетки и клеточни системи на цицачи, вклучувајќи и ДНК "repair" есеј на хепатоцити на стаорци, може да се заклучи дека аценокумарол и/или неговите метаболити немаат мутаген ефект. Во ин витро студија на човечки лимфоцити се покажала мала мутагена активност. Меѓутоа, ефективните концентрации на аценокумарол користени во овој експеримент биле 500 до 1000 пати повисоки од оние во човечка плазма, по терапија со аценокумарол.

Канцерогеност

Не се спроведени доживотни студии за изложеност на аценокумарол кај. Кумарините доведуваат до пораст на инциденцата на белодробни и бенигни тумори на хепар кај глувци, потоа тумори на хепар и бенигни бубрежни тумори кај стаорци. Туморите на хепар кај староци и туморите на бели дробови кај глувци се поврзуваат со метаболитите специфични за видот. Хепатотоксичноста на кумаринот и неговите деривати кај стаорци се припишува на ензимска индукција и метаболизмот на кумарин специфични за овие видови глодари, и не покажува зголемен ризик за канцерогеност кај луѓето. Туморите на бубрези кај машките стаорци се класифицирани како специфични за видот.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1. Листа на ексципиенси

Лактоза монохидрат, микрокристална целулоза, прежелатинизиран скроб, коповидон, кроскармелоза натриум, силициум диоксид колоиден безводен, магнезиум стеарат, натриум лаурил сулфат.

6.2 Инкомпатибилност

Не е позната.

6.3 Рок на употреба

3 години во оригинално пакување.

Да не се употребува после истекот на рокот на употреба!

6.4 Начин на чување

Да се чува на температура до 25°C, во оригинално пакување.

ЛЕКОТ ДА СЕ ЧУВА НА МЕСТА НЕДОСТАПНИ ЗА ДЕЦА!

6.5 Природа и содржина на пакувањето



Кутија со 20 таблети од 4 mg во блистер пакување.

6.6 Посебни мерки на претпазливост при отстранување на неупотребените производи/отпадни материјали

Посебни мерки не се потребни.

Неискористениот лек или отпадните материјали треба да се отстранат во согласност со законските барања.

7. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ
РЕПЛЕК ФАРМ ДООЕЛ Скопје, ул: Козле бр. 188, 1000 Скопје, Р.С. Македонија

8. БРОЈ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ
НН 15-6310/12

9. ДАТУМ НА ПРВОТО ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ/ПОСЛЕДНОТО ОДОБРЕНИЕ
Датум на I-во решение: 29.11.2007

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ
Мај 2023

