

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Acenokumarol UNION, 4 mg, tablete

INN: acenokumarol

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta sadrži 4 mg acenokumarola.

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom: laktoza, monohidrat.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

Okrugle, ravne tablete bele boje, sa pod pravim uglom ukrštenim podeonim linijama sa jedne strane tablete.

Tableta se može podeliti na jednake doze.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lečenje i prevencija tromboembolijskih bolesti.

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Osetljivost na antikoagulanse razlikuje se od pacijenta do pacijenta, a može se menjati i kod istog pacijenta tokom lečenja. Zbog toga je od presudnog značaja redovno praćenje vrednosti PT/INR protrombinsko vreme/ internacionalni normalizovani odnos (engl. *prothrombin time*, PT; *International Normalised Ratio*, INR) i shodno tome podešavanje režima doziranja. Ukoliko to nije izvodljivo, lek Acenokumarol UNION ne treba koristiti.

Lek Acenokumarol UNION treba davati u jednoj oralnoj dozi svakog dana u isto vreme.

Početna doza

Doza leka Acenokumarol UNION mora biti individualno podešena. Ukoliko su PT/INR vrednosti pre početka lečenja u okviru normalnog opsega, preporučuje se sledeći raspored doziranja:

Uobičajena početna doza je od 2 mg/dan do 4 mg/dan, bez primene udarne doze. Lečenje se takođe može započeti udarnom dozom, od obično 6 mg prvog dana, a zatim se terapija nastavlja sa dozom od 4 mg drugog dana.

Ukoliko početne vrednosti tromboplastinskog vremena nisu u normalnim okvirima, terapiju treba započeti uz oprez.

Starijim pacijentima (≥ 65), pacijentima sa oboljenjem jetre ili teškom srčanom insuficijencijom sa kongestijom jetre ili pothranjenim pacijentima, mogu biti potrebne manje početne doze i doze održavanja (videti odeljak 4.4.)

Merenje tromboplastinskog vremena, u bolnici, treba sprovoditi svaki dan počev od druge ili treće doze leka Acenokumarol UNION, pa sve dok se status koagulacije ne stabilizuje u ciljnom opsegu. Vremenski intervali

između merenja se kasnije mogu produžiti u zavisnosti od postojanosti rezultata za PT/INR. Uzorke krvi za testove treba uzimati uvek u isto vreme dana.

Terapija održavanja i testovi koagulacije

Doza održavanja leka Acenokumarol UNION razlikuje se od pacijenta do pacijenta i mora se odrediti individualno na osnovu PT/INR vrednosti. PT/INR treba redovno pratiti, tj. najmanje jednom mesečno.

Doza održavanja se obično kreće između 1 mg/dan i 8 mg/dan, u zavisnosti od pacijenta, postojećih bolesti, kliničke indikacije i željenog intenziteta antikoagulacije.

U zavisnosti od kliničke indikacije, optimalni intenzitet antikoagulacije ili terapijski opseg kome se teži uglavnom se kreće u okviru INR vrednosti između 2 i 3,5 (videti tabelu 1). Veće INR vrednosti do 4,5 mogu biti potrebne u određenim slučajevima.

Tabela 1: Preporučene INR* vrednosti kod oralne antikoagulantne terapije

| Indikacija | Preporučeni INR |
|---|-----------------|
| Profilaksa i lečenje venskog tromboembolizma (uključujući plućnu emboliju) | 2,0-3,0 |
| Atrijalna fibrilacija | 2,0-3,0 |
| Posle infarkta miokarda (kada je povećan rizik od tromboembolijskih komplikacija) | 2,0-3,0 |
| Bioprostetički srčani zalisci | 2,0-3,0 |
| Sekundarna profilaksa kod pacijenata sa antifosfolipidnim sindromom | 2,0-3,0 |
| Pacijenti sa antifosfolipidnim sindromom i venskim tromboembolizmom koji su na terapiji antagonistom vitamina K | 2,0-3,5 |
| Mehanički srčani zalisci | 2,0-3,5 |

* PT vrednost, koja reflektuje smanjenje vitamin K zavisnih faktora koagulacije VII, X i II, zavisi od odgovora na tromboplastin koji se koristi za određivanje PT. Odgovor na lokalni tromboplastin u poređenju sa internacionalnim referentnim preparatima Svetske zdravstvene organizacije je dat kroz Internacionalni indeks osetljivosti (engl. *International Sensitivity Index*, ISI).

INR je uveden radi standardizacije PT vrednosti. INR je odnos PT vrednosti pacijentove antikoagulisane plazme i normalne PT vrednosti plazme pri upotrebi istog tromboplastina u istom test sistemu koji je podignut na stepen definisan Internacionalnim indeksom osetljivosti.

Prekid lečenja

Generalno, nakon obustave primene leka Acenokumarol UNION, obično nema opasnosti od pojave reaktivne hiperkoagulabilnosti i stoga nema potrebe postepeno smanjivati dozu. Međutim, u izrazito retkim slučajevima, kod pojedinih visokorizičnih pacijenata (npr. nakon infarkta miokarda), terapiju treba postepeno obustaviti.

Propuštene doze

Antikoagulantno dejstvo leka Acenokumarol UNION traje preko 24 sata. Ukoliko pacijent zaboravi da uzme propisanu dozu leka Acenokumarol UNION, u određeno vreme prema rasporedu doziranja, dozu treba uzeti što je pre moguće tog istog dana. Pacijent ne sme uzeti dva puta veću dozu da bi nadoknadio propuštenu dozu i treba da se obrati lekaru.

Prevođenje sa terapije heparinom

U kliničkim stanjima koja zahtevaju brzo antikoagulantno dejstvo, preporučuje se inicijalna terapija heparinom pošto antikoagulantni efekat leka Acenokumarol UNION nastupa odloženo. Prevođenje na lek Acenokumarol UNION može početi tokom terapije heparinom ili kasnije u zavisnosti od kliničke situacije. Da bi se obezbedilo kontinuirano antikoagulantno delovanje, preporuka je da se nastavi sa punim dozama heparina najmanje 4 dana posle početka primene leka Acenokumarol UNION i da se sa heparinom nastavi sve dok se ne uspostave ciljne INR vrednosti tokom najmanje dva uzastopna dana. Tokom prelazne faze neophodno je pažljivo praćenje antikoagulacije.

Terapija za vreme hirurških i stomatoloških intervencija

Kod pacijenata koji su na terapiji lekom Acenokumarol UNION, a koji treba da budu podvrgnuti hirurškoj intervenciji ili nekoj drugoj invazivnoj proceduri neophodno je pažljivo praćenje statusa koagulacije. Pod određenim uslovima, npr. kada je mesto operacije ograničeno i pristupačno za primenu lokalnih procedura hemostaze, stomatološke i manje hirurške procedure mogu da se sprovedu i bez obustave antikoagulantne terapije, bez nepotrebnog rizika od krvarenja. Pri donošenju odluke o prekidu primene leka Acenokumarol UNION, čak i za kratak vremenski period, potrebno je pažljivo razmotriti rizike i koristi, za svakog pacijenta posebno. Uvođenje prelazne antikoagulantne terapije, npr. heparina, treba da se zasniva na pažljivoj proceni očekivanih rizika od tromboembolizma i krvarenja.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije bubrega

Lek Acenokumarol UNION je kontraindikovano kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega zbog povećanog rizika od krvarenja. Oprez je potreban kod pacijenata sa blagim do umerenim oštećenjem funkcije bubrega (videti odeljke 4.3, 4.4 i 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Lek Acenokumarol UNION je kontraindikovano kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre zbog povećanog rizika od krvarenja. Oprez je potreban kod pacijenata sa blagim do umerenim oštećenjem funkcije jetre (videti odeljke 4.3, 4.4 i 5.2).

Pedijatrijska populacija

Iskustvo primene oralnih antikoagulanasa, uključujući acenokumarol, kod dece je ograničeno. Preporučuje se oprez i češće praćenje vrednosti PT/INR (videti odeljak 4.4).

Stariji pacijenti

Kod starijih pacijenata mogu biti dovoljne doze manje od preporučenih doza za odrasle. Preporučuje se oprez i češće praćenje vrednosti PT/INR (videti odeljke 4.4 i 5.2).

Način primene

Dnevnu dozu treba uvek uzeti u isto vreme dana. Tabletu treba progutati sa čašom vode.

Napomena: Acenokumarol UNION tableta se može deliti na pola i na četvrtine, tako da se terapija može podesiti individualno za svakog pacijenta.

4.3. Kontraindikacije

Trudnoća.

Preosetljivost na acenokumarol i srodne derivate kumarina ili na bilo koju od pomoćnih supstanci leka Acenokumarol UNION navedenih u odeljku 6.1, i kod pacijenta koji nisu sposobni za saradnju (npr. pacijenti koji nisu pod nadzorom sa demencijom, alkoholičari i pacijenti sa psihijatrijskim poremećajem).

Sva stanja u kojima rizik od pojave krvarenja premašuje moguću kliničku korist, npr. hemoragijska dijateza i/ili hemoragijska krvna diskrazija; neposredno pre ili nakon hirurške intervencije na centralnom nervnom sistemu ili očima i traumatskih operacija koje uključuju izrazitu izloženost tkiva; peptički ulkus ili hemoragija u gastrointestinalnom traktu, urogenitalnom traktu ili respiratornom sistemu; cerebrovaskularne hemoragije; akutni perikarditis; perikardijalna efuzija; infektivni endokarditis; teška hipertenzija (usled skrivenih rizika); teško oštećenje funkcije jetre ili bubrega (takođe videti odeljak 4.2); i u slučajevima povećane fibrinolitičke aktivnosti nakon operacije pluća, prostate ili uterusa.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Oštećenje funkcije jetre

Potreban je poseban oprez kod pacijenata sa blagim do umerenim oštećenjem funkcije jetre, s obzirom na to da sinteza faktora koagulacije krvi može biti oštećena ili može doći do disfunkcije trombocita (videti odeljke 4.2 i 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Zbog mogućnosti akumulacije metabolita kod pacijenata sa oštećenom renalnom funkcijom, potreban je poseban oprez kod pacijenata sa blagim do umerenim oštećenjem funkcijom bubrega (videti odeljke 4.2 i 5.2).

Insuficijencija srca

Kod teške srčane insuficijencije potrebno je pažljivo prilagoditi doziranje, pošto hepatična kongestija može umanjiti aktivaciju gama-karboksilacije faktora koagulacije. Međutim, sa inverzijom hepatičke kongestije, može biti neophodno povećanje doze.

Hematološki poremećaji

Potreban je povećan oprez kod pacijenata sa potvrđenom ili suspektom (npr. neuobičajeno krvarenje nakon povrede) deficijencijom proteina C ili proteina S (videti odeljak 4.8).

Kalcifilaksa

Kalcifilaksa je redak sindrom vaskularne kalcifikacije sa nekrozom kože, praćen visokom stopom mortaliteta. Stanje je uglavnom primećeno kod pacijenata sa terminalnim stadijumom oboljenja bubrega na dijalizi ili kod pacijenata sa poznatim faktorima rizika kao što su nedostatak proteina C ili S, hiperfosfatemija, hiperkalcemija ili hipoalbuminemija. Retki slučajevi kalcifilakse su prijavljeni kod pacijenata koji uzimaju antagoniste vitamina K, uključujući lek Acenokumarol UNION, čak i u odsustvu oboljenja bubrega. U slučaju utvrđivanja dijagnoze kalcifilakse, treba započeti odgovarajuće lečenje i razmotriti prekid terapije acenokumarolom.

Posebne populacije

Kod pedijatrijskih pacijenata i starijih pacijenata (≥ 65), preporučuje se oprez i češće praćenje vrednosti PT/INR (videti odeljke 4.2 i 5.2).

Ostalo

Strog lekarski nadzor je potreban u slučajevima kad postojeća bolest ili trenutno stanje može da dovede do smanjenja vezivanja leka Acenokumarol UNION za proteine (npr. tireotoksikoza, tumori, renalna oboljenja, infekcije ili inflamacije).

Poremećaji koji utiču na gastrointestinalnu resorpciju mogu izmeniti antikoagulantnu aktivnost leka Acenokumarol UNION.

U toku lečenja antikoagulansima, intramuskularne injekcije mogu prouzrokovati hematome, pa ih treba izbegavati. Supkutane i intravenske injekcije mogu se davati bez bojazni od takvih komplikacija.

Naročito treba biti oprezan u slučajevima gde je potrebno skratiti vrednost PT/INR (tromboplastinsko vreme) zbog dijagnostičkih i terapijskih procedura (npr. angiografija, lumbalna punkcija, manja operacija, vađenje zuba, itd.).

Posebna upozorenja o pomoćnim supstancama

Lek Acenokumarol UNION sadrži laktozu, monohidrat.

Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije na galaktozu, nedostatkom laktaze ili glukozno-galaktoznom malapsorpcijom, ne smeju koristiti ovaj lek.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Postoji veliki broj mogućih interakcija između kumarina i drugih lekova; one koje su od kliničkog značaja navedene su u nastavku teksta. Mnoge od njih predstavljaju samo pojedinačne slučajeve ili su zabeležene primenom varfarina, pre nego acenokumarola; ali radi potpunosti podataka, sve vrste interakcija su navedene. Mehanizmi ovih interakcija uključuju poremećaj resorpcije, inhibiciju ili indukciju enzimskog sistema koji metaboliše lek (prevashodno CYP2C9), videti odeljak 5.2, i smanjenu dostupnost vitamina K₁, neophodnog za gama-karboksilaciju faktora protrombinskog kompleksa. Važno je istaći da neki lekovi mogu vršiti interakciju putem više od jednog mehanizma. Svaki vid terapije uključuje rizik od interakcije, iako nije svaka interakcija značajna. Stoga je važno pažljivo praćenje kao i često testiranje koagulacije (npr. dva puta nedeljno) prilikom započinjanja propisivanja bilo kog leka u kombinaciji sa lekom Acenokumarol UNION, ili prilikom ukidanja nekog leka koji se primenjuje istovremeno.

Istovremena upotreba se ne preporučuje zbog interakcija. Sledeći lekovi potenciraju antikoagulantnu aktivnost acenokumarola i/ili utiču na hemostazu i time povećavaju rizik od hemoragije:

Lekovi koji menjaju hemostazu mogu da potenciraju antikoagulantnu aktivnost leka Acenokumarol UNION, i time povećavaju rizik od hemoragije. Posledično, lek Acenokumarol UNION ne treba propisivati u kombinaciji sa sledećim lekovima:

- Heparin (uključujući i heparin male molekulske mase) (izuzetak je situacija koja zahteva brzu antikoagulaciju; videti odeljak 4.2);
- Antibiotici (npr. klindamicin);
- Inhibitori agregacije trombocita (npr. dipiridamol, klopidogrel), salicilna kiselina i njeni derivati (acetilsalicilna kiselina, para-amino salicilna kiselina, diflunisal);
- Klopidogrel, tiklodipin, fenilbutazon ili drugi derivati pirazolona (npr. sulfipirazon), i drugi nesteroidni antiinflamatorni lekovi (NSAID) uključujući COX-2 inhibitore (npr. celekoksib), velike doze IV metilprednizolona.

Rizik od gastrointestinalnog krvarenja je povećan kada je lek Acenokumarol UNION propisan u kombinaciji sa ovim supstancama. U slučaju neizbežne istovremene primene, test koagulacije treba češće raditi.

Interakcije koje se moraju uzeti u obzir

Antikoagulantno dejstvo može se pojačati istovremenom primenom sledećih lekova:

- alopurinol;
- anabolički steroidi;
- androgeni;
- antiaritmici (npr. amjodaron, hinidin);
- antibiotici:
 - antibiotici širokog spektra (npr. amoksicilin, amoksicilin+ klavulanska kiselina), makrolidi (npr. eritromicin, klaritromicin);
 - cefalosporini druge i treće generacije;
 - metronidazol;
 - hinoloni (npr. ciprofloksacin, norfloksacin, ofloksacin);
 - tetraciklini;
 - neomicin;
 - hloramfenikol;
- derivati imidazola, uključujući i one za spoljašnju primenu (npr. ekonazol, flukonazol, ketokonazol, mikonazol);
- sulfonamidi (uključujući kotrimoksazol);
- fibrati (npr. klofibrinska kiselina), njeni derivati i strukturni analozi (npr. fenofibrat, gemfibrozil);
- disulfiram;
- etakrinska kiselina;
- glukagon; oralni antidiabetici (npr. glibenklamid);
- antagonisti H₂ receptora (npr. cimetidin);
- derivati sulfoniluree (kao što su tolbutamid, hlorpropamid);

- paracetamol;
- hormoni tiroidne žlezde (uključujući dektrotiroksin);
- sulfinpirazon;
- statini (npr. atorvastatin, fluvastatin, simvastatin);
- selektivni inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina (npr. citalopram, fluoksetin, sertralin, paroksetin);
- tamoksifen;
- 5-fluorouracil i analozi;
- tramadol;
- inhibitori protonske pumpe (npr. omeprazol);
- aktivatori plazminogena (npr. urokinaze; streptokinaze i alteplaze);
- inhibitori trombina (npr. argatroben);
- prokinetici (npr. cisaprid);
- antacidi (npr. magnezijum-hidroksid);
- viloksazin.

Inhibitori CYP2C9 mogu pojačati antikoagulantno dejstvo acenokumarola.

Povećana vrednost INR je zabeležena kod pacijenata koji su uzimali glukozamin i oralne antagoniste vitamina K. Kod pacijenata koji su na terapiji oralnim antagonistima vitamina K savetuje se pojačan monitoring kod započinjanja i prekidanja terapije glukozaminom.

Antikoagulantno dejstvo može biti umanjeno istovremenom primenom sledećih lekova:

- aminoglutetimid;
- antineoplastici (npr. azatioprin, 6-merkptopurin);
- barbiturati (npr fenobarbital);
- karbamazepini;
- holestiramin (videti odeljak 4.9);
- grizeofulvin;
- oralni kontraceptivi;
- rifampicin;
- inhibitori proteaze, u terapiji HIV infekcije (npr. ritonavir, nelfinavir);
- tiazidni diuretici;
- kantarion ;
- induktori CYP2C9, CYP2C19 ili CYP3A4 mogu umanjiti antikoagulantni efekat acenokumarola

Vitamin E i kortikosteroidi (npr. metilprednizolon, prednizon) mogu umanjiti antikoagulantni efekat derivata kumarina.

Nepredvidiv efekat na antikoagulaciju, uključujući i povećanje i smanjenje antikoagulantne aktivnosti je prijavljen kod sledećih lekova:

- inhibitori proteaze (npr. indinavir, nelfinavir, ritonavir, sakvinavir).

Uticaj acenokumarola na druge lekove:

Pri istovremenoj primeni sa derivatima hidantoina (kao što je fenitoin), koncentracija hidantoina u serumu se može povećati.

Acenokumarol UNION može pojačati hipoglikemijsko dejstvo derivata sulfonilureje, npr. glibenklamida, glimepirida.

Pacijenti koji se leče lekom Acenokumarol UNION (naročito oni sa hepatičnom disfunkcijom) treba da ograniče unos alkohola, pošto je nemoguće predvideti težinu bilo koje interakcije leka, niti prepoznati rane znake takvih interakcija.

Sok od brusnice treba da izbegavaju pacijenti koji su na terapiji lekom Acenokumarol UNION, usled teoretskog rizika od pojačane antikoagulacije. Pojačani medicinski nadzor i praćenje vrednosti INR

preporučuju se kod svih pacijenata koji su na terapiji lekom Acenokumarol UNION, a redovno piju sok od brusnice. Nema podataka o tome da li ostali proizvodi od brusnice, kao što su kapsule ili koncentрати, takođe mogu dovesti do interakcije sa acenokumarolom. Stoga se sličan oprez preporučuje i u slučaju ovih proizvoda.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Lek Acenokumarol UNION, kao i drugi derivati kumarina, može se dovesti u vezu sa kongenitalnim malformacijama embriona, zbog toga je Acenokumarol UNION kontraindikovano za primenu u toku trudnoće (videti odeljak 4.3). Žene u reproduktivnom periodu moraju primenjivati mere kontracepcije u toku lečenja acenokumarolom.

Dojenje

Acenokumarol prelazi u majčino mleko, ali u toliko malim količinama da se ne očekuju neželjena dejstva na odojče. Međutim, u svrhu prevencije, odojčetu treba davati 1 mg vitamina K₁ nedeljno.

Odluku da pacijentkinja doji treba pažljivo razmotriti i može zahtevati testove koagulacije, kao i procenu statusa vitamina K kod odojčadi pre savetovanja majci da li može da doji. Žene koje doje i leče se lekom Acenokumarol UNION treba pažljivo pratiti kako bi bili sigurni da preporučene PT/INR vrednosti nisu prekoračene.

Plodnost

Nema dostupnih podataka o upotrebi i uticaju acenokumarola na plodnost kod ljudi.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Lek nema uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Neželjena dejstva su navedena po opadajućem stepenu učestalosti koristeći sledeću konvenciju: veoma često ($\geq 1/10$), česta ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), retko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), veoma retko ($< 1/10,000$) i nepoznate učestalosti (učestalost se ne može proceniti na osnovu dostupnih podataka).

Hemoragija u različitim organima, je najčešće neželjeno dejstvo povezano sa primenom acenokumarola; njena pojava je povezana sa doziranjem acenokumarola, starosnom dobi pacijenta i prirodom osnovne bolesti (ali ne i dužinom lečenja). Zabeleženi su i smrtni slučajevi. Moguća mesta pojave hemoragije su gastrointestinalni trakt, mozak, urogenitalni trakt, uterus, jetra, žučna kesa i oko. Ukoliko se hemoragija javi kod pacijenata sa tromboplastinskim vremenom u terapijskim okvirima, dijagnoza njihovog stanja se mora razjasniti.

Poremećaji imunskog sistema

Retko: preosetljivost (npr. urtikarija, osip, dermatitis i povišena telesna temperatura)

Vaskularni poremećaji

Često: hemoragija

Veoma retko: vaskulitis

Gastrointestinalni poremećaji

Retko: smanjen apetit, nauzeja, povraćanje

Hepatobilijarni poremećaji

Veoma retko: oštećenje jetre

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Retko: alopecija

Veoma retko: hemoragijska nekroza kože (obično povezana sa kongenitalnom deficijencijom proteina C ili njegovog kofaktora proteina S)
Nije poznato: kalcifilaksa

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Kliničke manifestacije predoziranja su malo verovatne unosom velikih pojedinačnih doza, već nakon produžene upotrebe dnevnih doza koje premašuju neophodne terapijske doze.

Upućivanje u bolnicu preporučuje se u slučaju uzimanja bilo koje količine leka koja premašuje terapijsku dozu.

Simptomi:

Nastanak i težina simptoma zavise od individualne preosetljivosti na oralne antikoagulanse, veličine primenjene prevelike doze i dužine lečenja.

Hemoragija je najizraženiji simptom predoziranja i može se javiti u roku od 1 do 5 dana nakon uzimanja leka. Mogu se javiti: krvarenje iz nosa, hematemeza, hemoptiza, gastrointestinalna hemoragija, vaginalno krvarenje, hematurija (sa renalnom kolikom), kožne hemoragije, krvarenje desni, hematomi i krvarenje u zglobovima ili menoragija.

Dodatni simptomi uključuju tahikardiju, hipotenziju, poremećaj periferne cirkulacije usled gubitka krvi, mučnina, povraćanje, dijareju i bolove u stomaku.

Laboratorijski testovi će pokazati izrazito malu *Quick* vrednost (ili veliku PT/INR vrednost), izrazito produženje vremena rekalcifikacije ili tromboplastinskog vremena i poremećenu gama-karboksilaciju faktora II, VII, IX i X.

Lečenje:

Neophodnost ili svrsishodnost za lečenjem ispiranjem želuca pored primene aktivnog uglja i holestiramina je sporna. Korisne efekte ovih lečenja treba dovesti u ravnotežu u odnosu na rizik od pojave krvarenja kod svakog pacijenta.

Mere prve pomoći:

U hitnim slučajevim teške hemoragije, faktori zgrušavanja krvi se mogu vratiti u opseg normalnih vrednosti primenom sveže pune krvi ili zamrznute sveže plazme, kompleksa koncentrata ili rekombinantnog faktora VIIa obogaćenog vitaminom K1.

Antidot:

Vitamin K₁ (fitomenadion) može da antagonizuje inhibitorno dejstvo leka Acenokumarol UNION na hepaticnu gama-karboksilaciju vitamin K zavisnih faktora koagulacije u roku od 3 do 5 sati. U slučaju blaže hemoragije, kao što su prolazno krvarenje iz nosa ili mali izolovani hematomi, privremeno smanjenje ili izostavljanje primene doze leka Acenokumarol UNION je obično dovoljno. U slučaju umerenog do teškog krvarenja, vitamin K₁ se može primeniti oralno.

Doze vitamina K₁ preko 5 mg mogu prouzrokovati rezistenciju na dalje lečenje antikoagulansima u trajanju od nekoliko dana. Ukoliko je neophodan antikoagulant, može se privremeno koristiti heparin, iako treba nastaviti oralnu antikoagulantnu terapiju u isto vreme i ukinuti heparin kada se dostigne terapijski opseg.

U slučaju po život ugrožavajuće hemoragije, intravenske transfuzije zamrznute sveže plazme ili pune krvi, kompleks koncentrata rekombinantnog faktora VIIa obogaćenog vitaminom K1 mogu poništiti dejstvo leka Acenokumarol UNION.

Terapiju lekom acenokumarol UNION treba nastaviti kada se uspostavi tražena vrednost INR u slučaju umerenog do teškog krvarenja.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Antitrombotička sredstva (antikoagulansi); antagonisti vitamina K

ATC šifra: B01AA07

Mehanizam dejstva

Acenokumarol je kumarinski derivat i deluje kao antagonist vitamina K. Antagonisti vitamina K postižu svoje antikoagulantno dejstvo inhibicijom enzima vitamin K-epoksid-reduktaze sa naknadnom redukcijom gama-karboksilacije određenih molekula glutaminske kiseline koji su locirani na nekoliko mesta blizu terminalnog kraja koagulacionih faktora II (protrombin), VII, IX i X i proteina C ili njegovog kofaktora proteina S.

Farmakodinamsko dejstvo

Ova gama-karboksilacija ima značajan uticaj na interakciju prethodno pomenutih faktora koagulacije sa jonima kalcijuma. Bez ove reakcije ne može doći do započinjanja procesa koagulacije.

Klinička efikasnost i bezbednost

U zavisnosti od početne doze, acenokumarol produžava tromboplastinsko vreme u roku od približno 36 do 72 sata. Nakon prestanka primene acenokumarola, tromboplastinsko vreme se obično vraća u opseg normalnih vrednosti nakon nekoliko dana.

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

Acenokumarol je racemska smeša optički aktivnih R(+) i S(-) enantiomera.

Nakon oralne primene, acenokumarol se brzo resorbuje; najmanje 60 % primenjene doze je sistemski raspoloživo. Maksimalne koncentracije u plazmi postižu se u roku od 1 do 3 sata nakon pojedinačne doze od 10 mg i vrednosti PIK su dozno proporcionalne u doznom opsegu od 8 do 16 mg.

Ne može se utvrditi korelacija između koncentracije acenokumarola u plazmi i prividnih vrednosti protrombina, jer se koncentracije leka u plazmi mogu razlikovati među pacijentima.

Distribucija

Preko 98% acenokumarola vezuje se za proteine plazme, prevashodno za albumin. Izračunati prividni volumen distribucije iznosi 0,16-0,18 L/kg za R(+) enantiomer i 0,22-0,34 L/kg za S(-) enantiomer.

Biotransformacija

Acenokumarol se u velikoj meri metaboliše; 6- i 7-hidroksilacijom oba enantiomera acenokumarola nastaju glavni metaboliti, a citohrom P450 2C9 je glavni katalizator za nastanak ova četiri metabolita. Drugi enzimi koji su uključeni u metabolizmu (R)-acenokumarola su CYP1A2 i CYP2C19. Redukcijom keto grupe nastaju dva različita alkoholna metabolita. Redukcijom nitro grupe nastaju amino metaboliti. Ni jedan od ovih metabolita ne doprinosi antikoagulantnoj aktivnosti matičnog leka kod čoveka, ali svi su aktivni na životinjskim modelima. Genetička varijabilnost koja se odnosi na CYP2C9 čini 14 % od interindividualnih razlika u farmakodinamskom

odgovoru na acenokumarol.

Eliminacija

Poluvreme eliminacije acenokumarola iz plazme je 8 do 11 sati. Prividni plazma klirens iznosi 3,65 L/h nakon oralne primene. Ukupni plazma klirens (+) enantiomera acenokumarola, koji ima značajno veću antikoagulantnu aktivnost, znatno je manji nego kod S(-) enantiomera.

29 % leka se izlučuje fecesom, a 60 % urinom, pri čemu manje od 0,2 % doze izlučene putem bubrega ostaje u neizmenjenom obliku.

Posebne populacije

Stariji pacijenti

Koncentracije leka u plazmi su generalno veće kod pacijenata starosti 70 godina i više, u poređenju sa mlađim pacijentima, nakon primene iste doze.

Oštećenje funkcije bubrega

Nema dostupnih kliničkih podataka o farmakokinetici acenokumarola kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega. Uzimajući u obzir izlučivanje acenokumarola putem urina, mogućnost kumulacije metabolita kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega se ne može isključiti. Zbog toga je kontraindikovana upotreba acenokumarola kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega, dok je kod pacijenata sa blagim do umerenim oštećenjem funkcije bubrega neophodan oprez (videti odeljke 4.2, 4.3 i 4.4).

Oštećenje funkcije jetre

Nema dostupnih kliničkih podataka o farmakokinetici acenokumarola kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre. Na osnovu metabolizma acenokumarola, i moguće redukcije enzimske aktivnosti CYP2C9, CYP1A2 i CYP3A4 klirens je verovatno redukovano. Zbog toga je kontraindikovana upotreba acenokumarola kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre, dok je kod pacijenata sa blagim do umerenim oštećenjem funkcije jetre neophodan oprez (videti odeljke 4.2, 4.3 i 4.4).

Etnička pripadnost

CYP2C9 enzimski sistemi izražavaju polimorfizam i učestalost njihovog pojavljivanja je različita u populaciji. Kod bele rase, učestalost pojavljivanja CYP2C9*2 i CYP2C9*3 je 12% odnosno 8%. Pacijenti sa jednim ili više ovih varijanti CYP2C9 alela imaju smanjen klirens S-acenokumarola. Kod pacijenata afričkog porekla, CYP2C9*2 i CYP2C9*3 aleli se pojavljuju sa mnogo manjom učestalošću koja iznosi 1-4% odnosno 0,5-2,3% u poređenju sa belom rasom. Japanska populacija ima manju učestalost CYP2C9*2 odnosno CYP2C9*3 alela i iznosi 0,1% odnosno 1-6%.

Doze održavanja acenokumarola se razlikuju u zavisnosti od genotipa.

Detaljne informacije o srednjoj vrednosti i medijani doze održavanja zasnovane na CYP2C9 genotipu date su u sledećoj tabeli:

Tabela 2. CYP2C9 genotip i doza održavanja acenokumarola.

| Genotip | N | Srednja vrednost doze održavanja (mg/nedelja) | SD | Medijana doze održavanja (mg/nedelja) | Opseg |
|----------|-----|---|-----|---------------------------------------|----------|
| CYP2C9*1 | 169 | 17,1 | 8,7 | 15,8 | 2,3-61 |
| CYP2C9*2 | 90 | 14,4 | 6,3 | 13,5 | 3,5-37,5 |
| CYP2C9*3 | 48 | 11,0 | 5,1 | 10,5 | 2,3-22 |

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Toksičnost

Nakon pojedinačne (akutne) oralne i/ili intravenske doze, acenokumarol je pokazao mali stepen toksičnosti kod miševa, pacova i kunića. Kod pasa je uočena velika akutna toksičnost nakon oralne primene.

U studijama ponovljenih doza, ukazuje se da je jetra glavni ciljni organ za ispoljavanje toksičnosti kumarinskih derivata, uključujući acenokumarol. Primena ovih supstanci u prekomernim farmakološkim dozama može da uzrokuje krvarenje.

Reproduktivna toksičnost, teratogenost

Nisu sprovedene studije reproduktivne toksičnosti sa acenokumarolom. Međutim, placentalna i transplacentalna interferencija sa vitamin K zavisnim faktorima koagulacije mogu dovesti do povećanja embrionalnih i fetalnih anomalija i neonatalnog krvarenja i kod životinja i kod ljudi (videti odeljak 4.6).

Mutagenost

Na osnovu ispitivanja na ćelijskim sistemima bakterija i sisara *in vitro*, uključujući i test procene reparacije DNK (engl. *DNA repair assay*) na hepatocitima pacova, može se zaključiti da acenokumarol i/ili njegovi metaboliti ne ispoljavaju mutagene efekte. U *in vitro* studiji na humanim limfocitima pokazana je slaba mutagena aktivnost pri koncentraciji acenokumarola 500 do 1000 puta većoj od koncentracije prisutne u humanoj plazmi nakon lečenja acenokumarolom.

Karcinogenost

Nisu sprovedene studije izloženosti acenokumarolu tokom celog života kod životinja.

Kumarin indukuje povećanje incidence nastanka tumora pluća i benignog tumora jetre kod miševa i tumora jetre i benignog tumora bubrega kod pacova. Smatra se da su tumori jetre kod pacova i tumori pluća kod miševa povezani sa metaboličkim putevima specifičnim za ove vrste. Smatra se da je hepatotoksičnost kumarina i njegovih derivata kod pacova povezana sa indukcijom enzima i metaboličkim putem kumarina i/ili njegovih metabolita svojstvenih za ovu vrstu glodara. Tumori bubrega zabeleženi kod miševa muškog pola smatraju se efektom specifičnim za tu vrstu.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Celuloza, mikrokristalna;
Laktoza, monohidrat;
Skrob, kukuruzni;
Kopovidon;
Natrijum-skrobglikolat (tip A);
Magnezijum-stearat.

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

3 godine.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 25°C u originalnom pakovanju, radi zaštite od svetlosti i vlage.
Čuvati van vidokruga i domašaja dece.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je Al/PVC blister koji sadrži 10 tableta.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija koja sadrži 3 blistera sa po 10 tableta (ukupno 30 tableta) i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

UNION–MEDIC D.O.O. NOVI SAD
Arhimandrita Jovana Rajića 2, Novi Sad

8. BROJ DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

515-01-03847-19-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 02.08.2016.
Datum poslednje obnove dozvole: 16.04.2020.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

April, 2020.