

**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ  
ПРОДУКТ**

**1. НАИМЕНОВАНИЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

АЦЕНОКУМАРОЛ УНИФАРМ  
ACENOCOUMAROL UNIPHARM

<b>ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА</b>	
<i>Кратка характеристика на продукта - Приложение 1</i>	
Към РУ	11-1317 / 21.12.07
Одобрено	2 / 26.06.07

**2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ**

Всяка таблетка Аценокумарол Унифарм съдържа лекарственото вещество асепосуларол 4 mg.

Помощни вещества – виж.6.1.

**3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА**

Таблетки

**4. КЛИНИЧНИ ДАННИ**

**4.1. Показания:**

Профилактика и лечение на дълбока венозна тромбоза и емболия и свързани с тях усложнения; белодробна емболия.

Профилактика и лечение на тромбоемболични усложнения, свързани с предсърдни фибрилации и при клапно протезиране.

За намаляване на риска от поява на рецидиви и тромбоемболични усложнения след прекаран инфаркт на миокарда.

**4.2. Начин на приложение и дозировка:**

Дозирането е строго индивидуално и се определя в зависимост от стойностите на протромбиновия показател.

Дневната доза трябва да се приема еднократно и по едно и също време на денонощието. В случаите, когато стойностите на протромбиновия показател по Квик се намират в границите на приетата норма, се препоръчват следните дозировки:

Начална терапия - 1 ден - 4 - 12 mg дневно, 2 ден - 4 - 8 mg дневно

Поддържаща терапия - Поддържащата доза се определя на третия ден след лечението в зависимост от стойностите на протромбиновия показател по Квик и може да варира от 1 до 8 mg.



Стойности по QUICK	Доза
Над 50 %	8 mg
30 - 50 %	4 mg
15 - 29 %	1 mg - 4 mg

Лабораторните тестове трябва да се провеждат по едно и също време и не по-рядко еднократно на две седмици след определянето на поддържащата доза.

Безопасността и ефективността на аценокумарол при деца не е проучена, поради което не се препоръчва употребата му при тях.

#### 4.3. Противопоказания:

Данни за свръхчувствителност към лекарствения продукт или други перорални антикоагуланти:

Хеморагии и кръвна дискразия, вкл. хеморагична диатеза.

Всички патологични състояния, при които риска от хеморагии е по-голям от евентуалната полза от лечение с аценокумарол.

Настоящи и предстоящи хирургични интервенции, засягащи обширни участъци от тъкани или на централната нервна система и очите.

При риск от кръвоизливи, свързани с улцерации или други промени в стомашно-чревния тракт, урогениталната или дихателната система; цереброваскуларни хеморагии; мозъчна или аортна аневризма; перикардити или перикардни изливи; бактериални ендокардити.

Бъбречна недостатъчност (креатининовия клирънс <20 ml/min), тежки нарушения в чернодробна функция, малигнена хипертензия.

Бременност, аборт, преекламписия или еклампсия.

Провеждане на лумбални пункции или други процедури, при които е възможно неконтролирано кървене.

Обширна регионална или лумбална анестезия.

При невъзможност от извършване на лабораторен контрол на показателите на кръвосъсирване.

При пациенти със сенилни нарушения на паметовите процеси и поведение, с психични заболявания и алкохолизъм поради невъзможност от адекватна оценка на провежданото лечение.

Едновременно приложение с миконазол, ацетилсалицилова киселина, или други нестероидни противовъзпалителни лекарства.



#### **4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба:**

Лечението с аценокумарол трябва да се провежда при непрекъснат контрол на показателите на кръвосъсирване, като периодично дозата може да бъде коригирана в зависимост от протромбиновото време.

Терапевтичният ефект на продукта и неговата индивидуална поносимост могат значително да бъдат повлияни от редица екзогенни и ендогенни фактори. Едновременната употреба на лекарства, промени в диетичния режим (съдържание на вит. К в храната), заболявания на стомашно-чревния тракт или други системни заболявания, промени в режима, включително и пътувания, могат значително да променят терапевтичния отговор на продукта.

Действието на аценокумарол може да бъде засилено при пациенти с нарушено хранене и диета, бедна на вит. К, при нарушения в неговата резорбция, при наличие на стеаторея.

Лечението с аценокумарол трябва да се контролира особено внимателно при пациенти с новообразования, с хипертиреозидизъм и повишена телесна температура, поради възможните вариации в терапевтичния му отговор при такива пациенти.

С внимание продуктът трябва да се прилага при пациенти с тромбоцитопения, предизвикана от хепарин.

Специално внимание се изисква при лечение на пациенти с чернодробни и бъбречни нарушения.

При пациенти с инфекциозни чревни заболявания или дисбактериоза често се налага промяна в дозировката на лекарствения продукт.

При пациенти с травми и кръвоизливи във вътрешни органи, при хирургични интервенции или травми на големи открити участъци, лечението с аценокумарол трябва да се провежда с особено внимание.

Внимателна преценка на риск/полза се изисква при лечение с аценокумарол на пациенти със следните заболявания: тежка до средно изразена хипертензия; полицитемия; васкулити; тежък диабет; сърдечна недостатъчност; необходимост от едновременно приложение на стрептокиназа или урокиназа. При тези групи пациенти е необходимо по-често проследяване на лабораторните показатели.

Лекарственият продукт съдържа пшенично нишесте, което може да представлява известен риск за пациенти с глутенова ентеропатия.



Лекарственият продукт съдържа помощно вещество лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, лактазен дефицит на Lapp или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат лекарството.

#### **4.5. Взаимодействия с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие:**

Аценокумарол притежава способността да взаимодейства с голям брой лекарства при едновременното им приложение. Механизмите на подобни взаимодействия могат да бъдат фармакодинамични или фармакокинетични.

Фармакодинамични – като синергизъм по отношение на антикоагулантното действие в резултат на влошаване на хомеостазата или намаляване синтезата на коагулиращи фактори от отделни лекарства; като компетитивен антагонизъм по отношение на вит. К или влияние върху неговия метаболизъм.

Фармакокинетични – ензимна индукция или инхибиция на лекарства метаболизиращи ензими; влияние върху свързването с плазмените протеини.

Трябва да се има предвид, че редица лекарства могат да взаимодействат с аценокумарол едновременно по няколко механизма.

Засилване на антикоагулантното действие на аценокумарол се наблюдава при едновременното му приложение със следните лекарствени продукти:

Аналгетици и нестероидни противовъзпалителни продукти - инхибитори на липоксигеназа (ацетилсалицилова киселина, фенилбутазон, толметин, напроксен, мефенаминова киселина, пироксикам, сулиндак), декстропропексифен, продължителна употреба на парацетамол/, като резултат на конкурентното им взаимодействие по отношение на свързване с плазмените протеини, а също и наличие на антиагрегантни свойства при редица от тях (салицилати).

Антитромботични продукти, вкл. и антиагреганти (ацетилсалицилова киселина, дипиридамол, тиклопидин), групата на хепарина, стрептокиназа, урокиназа.

Алопуринол.

Антибактериални – азитромицин, еритромицин, ампицилин, хинолонови производни (еноксацин, норфлоксацин, ципрофлоксацин), сулфонамиди, вкл. сурфаметоксазол и триметоприм, метронидазол, неомицин, тетрациклини, хлорамфеникол, цефалоспорини (цефамандол, цефазолин, цефокситин, цефтриаксон).

Антидепресанти (инхибитори на обратното залавяне на серотонина - циталопрам, флувоксамин, флуоксетин, сертралин).

Общи анестетици (халотан, хлорал хидрат).



Антиаритмични (амиодарон, пропафенон, хинидин).

Бета-блокери (пропранолол, ацебутолол, метопролол, атенолол).

Антихипертензивни (дiazоксид).

Анаболни стероиди и андрогени (оксиметолон).

Ваксини (противогрипна ваксина).

Високи дози вит. Е (> 500 mg).

Дисулфирам.

Перорални антидиабетни лекарствени продукти и глюкагон.

Антимикотици (флуконазол, итраконазол, кетоконазол, миконазол), дори и в случаите на локалното им приложение.

Противотуберкулозни (изониазид).

Противоязвени – H<sub>2</sub>-блокери (циметидин, ранитидин) и инхибитори на протонната помпа – омепразол.

Цизаприд (може да засили ефекта на аценокумарол и да повиши риска от поява на хеморагии).

Лекарства за лечение на улцерозен колит (5 АСК).

Хормонални антагонисти – даназол, флутамид, тамоксифен.

Цитостатици – меркаптопурин.

Антикоагулантният ефект на аценокумарола може да бъде намален при взаимодействие със следните лекарства:

Антибактериални – рифампицин, големи дози пеницилин;

Антиепилептични средства (барбитурати, карбамазепин, примидон);

Имуносупресори (азатиоприн);

АКТХ и кортикостероиди;

Антимикотици (гризеофулвин);

Полови хормони – перорални контрацептивни средства.

Антиацидни продукти, сукралфат, холестирамин могат да намалят терапевтичния ефект на аценокумарола, поради влошаване на неговата резорбция.

Хормонални антагонисти – аминоклутетимид.

Антикоагулантният ефект на аценокумарола може да бъде засилен или отслабен от следните лекарства:

Тиреоидни хормони;

Антихиперлипидемични продукти – гемфиброзил, клофибрат, ловастатин, симвастатин.



Фенитоин - аценокумарол може да повиши плазмените концентрации на фенитоин при едновременното им приложение, поради което е необходимо да се проследява за появата на евентуални невротоксични ефекти на продукта.

Алкохолът може да окаже значително влияние върху терапевтичния ефект на аценокумарол, поради което не се препоръчва употребата му по време на лечение с лекарствения продукт.

Хипогликемичният ефект на сулфанилурейните антидиабетни лекарства може да бъде намален от аценокумарол.

#### **4.6. Бременност и кърмене:**

##### **Бременност -**

Аценокумарол преминава плацентарната бариера. Противопоказана е употребата му по време на бременност поради риск от поява на малформации у плода и риск от плацентарни и фетални хеморагии.

При лечение с аценокумарол е необходимо да се спазват сигурни методи на контрацепция и в случай на забременяване да се обсъди необходимостта от прекъсването ѝ.

##### **Кърмене -**

Не се препоръчва употребата на аценокумарол по време на кърмене поради недостатъчни клинични данни за неговата безопасност за кърмачета.

#### **4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини:**

Аценокумарол не оказва негативно влияние върху рефлексите и активното внимание.

#### **4.8. Нежелани лекарствени реакции:**

##### **Нарушения на кръвта и лимфната система -**

Едни от най-често срещаните нежелани реакции при лечение с аценокумарол са хеморагиите. Те могат да бъдат от стомашно-чревния тракт (мелена), черния дроб и жлъчката; церебрални; макроскопска или микроскопска хематурия; метрорагии и менорагии; ретинални хеморагии, екхимози, подкожни и мускулни хематоми, епистаксис.

##### **Нарушения на кожа и подкожни тъкани::**

На второ място по честота са тъканните некрози, които се срещат в 0,1 % от случаите. Те се появяват най-често в областта на гърдите, стомашната област, бедрата и гениталиите и се развиват между 3 - 6 ден от терапията, в отделни случаи могат да се появят до 15 ден.

Може да се наблюдава алопеция, която е обратима и отзвучава след прекъсване на



лечението.

#### **Съдови нарушения:**

При лечение с аценокумарол са възможни васкулити.

#### **Нарушения на имунната система:**

В редки случаи могат да се наблюдават кожни ерупции от алергичен тип, пруритус, уртикария, които са преходни и отзвучават след прекъсване на лечението.

#### **Хепато-билиарни нарушения:**

В много редки случаи могат да се наблюдават холестатични хепатити, повишаване на телесна температура.

#### **Стомашно-чревни нарушения:**

Възможни са загуба на апетит, гадене, повръщане, диария.

#### **4.9. Предозиране:**

Основни симптоми са епистаксис, хематемеза, хемоптиза, гастроинтестинални хеморагии, хематурия, бъбречни колики, метрорагии и менорагии, кръвоизливи в ставите, хипотония, тахикардия, гадене, повръщане, диария и болки в стомаха. В зависимост от дозата те се появяват между 1 - 5 ден от приемането на лекарството.

Лечение: при нормално тромбoplastиново време се предприемат мерки за бързо елиминиране на лекарството (приемане на активен въглен, стомашна промивка, приемане на лаксативни продукти с бързо действие).

При краткотрайно кървене от носа, хематурия или малки хематоми, може да се намали дозата на лекарствения продукт; да се спре лечението за 1 - 2 дни; да се приложи вит. К в доза 0,5 – 2 mg бавно интравенозно (1 mg/min). В тези случаи не трябва да се прилага вит. К1 интрамускулно!

При средни и тежки хеморагии се прилага основен антидот на аценокумарол – фитоменадион (вит. К1) в доза 2 - 5 mg бавно интравенозно (1mg/min). Той инхибира ефектите на аценокумарол в продължение на 6 часа, до 1 - 2 дни. Дозата на вит. К1 може да бъде повишена на 5 - 10 mg при тежки хеморагии. Допълнителните дози могат да се прилагат през 4-часов интервал, но те не трябва да превишават 40 mg дневно. Ефектите на аценокумарол могат да бъдат потиснати веднага чрез инфузионно вливане на коагулационни концентрати, съдържащи факторите II, VII, IX, X или прясно замразена плазма (15 ml/kg), а също и прясна кръв.

При приложение на вит. К1 в доза 5 mg може да настъпи резистентност към пероралните антикоагуланти, която да продължи до няколко дни. При необходимост да се инхибира действието на аценокумарол краткотрайно се предпочита вливането на



прясно замразена плазма. При необходимост от продължаване на антикоагулантната терапия временно може да бъде използван хепарин. При достигане на терапевтични нива на аценокумарол, хепаринът трябва да се спре.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ**

### **5.1. Фармакодинамични свойства:**

Аценокумарол е антагонист на витамин К. Той инхибира витамин К-зависимото карбоксилиране на факторите II, VII, IX, X в черния дроб, а също и на протеините C, S. Карбоксилирането на остатъците на глутамила в тези коагулационни фактори повишава тяхната отрицателна заряденост, което им позволява да се свързват с отрицателно зарядената фосфолипидна повърхност на тромбоцитите (чрез калциевите мостове). Инхибирането на процеса на карбоксилирането нарушава нормалният път на кръвосъсирването. Антикоагулантният ефект на аценокумарол се проявява след катаболизирането на активните циркулиращи в кръвта фактори. Удължаването на протромбиновото време се наблюдава между 36 – 48 час в зависимост от дозата и е следствие на инхибирането първо на синтеза на фактор VII, който има полуживот – 4 - 6 часа. Няколко дни са необходими за инхибирането на останалите коагулационни фактори, които имат полуживот съответно за факторите II и X – 24 – 48 часа, и за фактор IX – 18 – 24 часа.

След спирането на терапията действието на аценокумарола може да продължи още няколко дни!

### **5.2. Фармакокинетични свойства**

#### **Резорбция**

Аценокумарол бързо се резорбира при перорално приложение. Неговата бионаличност е около 60 %.

#### **Разпределение:**

Максимални плазмени концентрации се наблюдават между 1 – 3 час и са в границите от 0,3 до 0,5  $\mu\text{g/ml}$  след приемането на еднократна доза от 10 mg. Плазмените концентрации са доза-зависими при дозов режим от 8 – 16 mg. Характерни са големи индивидуални вариации на плазмените концентрации, което затруднява да се направи точна корелация между протромбиновото време и плазмената концентрация. Пациентите над 65 год. възраст показват по-високи плазмени концентрации при прилагането на същите дозировки. Свързва се с плазмените протеини, основно с албумина до 98 – 99 %.

Обемът на разпределение – 0,16 – 0,34 l/kg.





Преминава плацентарната бариера и се екскретира в кърмата.

#### **Метаболизъм:**

Метаболизира се основно в черния дроб чрез окисление до един полярен метаболит и чрез редукция до 2 алкохолни метаболита и един аминок метаболит. Метоболитите на аценокумарол фармакологично са неактивни.

#### **Елиминиране:**

Елиминира се бавно с урината и фекалиите, като само в 0,12 – 0,18 % непроменен.

Време на полуживот е приблизително 8 – 11 часа.

#### **5.3. Предклинични данни за безопасност:**

Средната летална доза на аценокумарол /LD<sub>50</sub>/ при мишки е 114,7 mg/kg при интраперитониално въвеждане. Аценокумарол подтиска силата на сърдечните контракции в опити върху изолирано сърце на жаба и заек, но не повлиява сърдечната честота. Потенцира ефектите на адреналин и норадреналин върху кръвното налягане в опити върху кучета.

Аценокумарол притежава тератогенно и ембриотоксично действие.

### **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

#### **6.1. Списък на помощните вещества:**

Лактоза монохидрат, целулоза микрокристална, пшенично нишесте, талк, повидон, силициев диоксид, колоиден безводен, магнезиев стеарат.

#### **6.2. Физико-химични несъвместимости:**

Няма данни.

#### **6.3.Срок на годност:**

2 /две/ години.

#### **6.4. Специални условия на съхранение:**

На сухо и защитено от светлина място при температура под 25°C.

#### **6.5. Данни за опаковката:**

PVC/Ал. фолио блистери с 10 таблетки.

2 (два) блистера в картонена кутия.

#### **6.6. Специфични предпазни мерки при изхвърляне на използван лекарствен продукт или отпадъчни материали от него, когато е необходимо**

Няма специални изисквания



**7. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

УНИФАРМ АД, ул. «Трайко Станоев» № 3, 1797, София, България.

**8. РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР В РЕГИСТЪРА ПО ЧЛ. 28 ЗЛАХМ**

20010637/18.06.2001 г.

**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШЕНИЕ ЗА УПОТРЕБА ИЛИ ПОДНОВЯВАНЕ НА  
РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

18.06.2001 г.

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗАЦИЯ НА ТЕКСТА**

Юли, 2007 г.

