

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Acenocumarol Aurovitas 1 mg comprimidos EFG

Acenocumarol Aurovitas 4 mg comprimidos EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Acenocumarol Aurovitas 1 mg comprimidos EFG:

Cada comprimido contiene 1 mg de acenocumarol.

Excipientes con efecto conocido: cada comprimido contiene 35,15 mg de lactosa (como lactosa monohidrato).

Acenocumarol Aurovitas 4 mg comprimidos EFG:

Cada comprimido contiene 4 mg de acenocumarol.

Excipientes con efecto conocido: cada comprimido contiene 140,60 mg de lactosa (como lactosa monohidrato).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos.

Acenocumarol Aurovitas 1 mg comprimidos EFG:

Comprimidos de color blanco a blanquecino, sin recubrimiento, redondos, planos y con bordes biselados, grabados con "AR" en una cara y "1" en la otra cara.

Acenocumarol Aurovitas 4 mg comprimidos EFG:

Comprimidos de color blanco a blanquecino, sin recubrimiento, redondos, biconvexos, grabados con "AR 4" en una cara y cuadriseccionados en la otra cara. El comprimido se puede dividir en cuartos iguales.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Tratamiento y profilaxis de las afecciones tromboembólicas

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Población general

La sensibilidad a los anticoagulantes varía de un paciente a otro y también puede fluctuar a lo largo del tratamiento. Por lo tanto, es esencial realizar pruebas periódicas de Tiempo de Protrombina (TP)/ Índice Internacional Normalizado (INR) y ajustar la dosis del paciente en consecuencia. Si esto no es posible, no se debe utilizar acenocumarol.

Acenocumarol debe administrarse en una única toma.

Para ajustar la dosis a las distintas condiciones clínicas, deben consultarse también las secciones 4.4. y 4.5.

Dosis inicial

La posología de acenocumarol debe ser individualizada. Si el valor TP e INR está dentro del rango normal antes de iniciar el tratamiento, se recomienda el siguiente esquema de dosificación:

La dosis inicial habitual es de 2 mg/día a 4 mg/día sin administrar una dosis de carga. El tratamiento también puede iniciarse con un régimen de dosis de carga, normalmente 6 mg el primer día seguido de 4 mg el segundo día.

Si el tiempo de tromboplastina inicial es anormal, el tratamiento debe iniciarse con precaución.

Los pacientes de edad avanzada (≥ 65), pacientes con enfermedad hepática o insuficiencia cardíaca grave con congestión hepática o pacientes desnutridos, pueden necesitar dosis más bajas al inicio del tratamiento y durante el mantenimiento (ver sección 4.4).

La medición del tiempo de tromboplastina debe realizarse diariamente, en el hospital a partir de la segunda o tercera dosis de acenocumarol, y hasta el momento en que el estado de la coagulación se estabilice dentro del rango objetivo. El intervalo entre las pruebas se puede prolongar más adelante dependiendo de la estabilidad de los resultados de TP e INR. Las muestras de sangre para las pruebas de laboratorio siempre deben tomarse a la misma hora del día.

Dosis de mantenimiento y pruebas de coagulación

La dosis de mantenimiento de acenocumarol varía de un paciente a otro y debe ajustarse individualmente en función de los valores de TP e INR. El TP e INR debe evaluarse a intervalos regulares, es decir, al menos una vez al mes.

La dosis de mantenimiento generalmente se encuentra entre 1 mg y 8 mg diarios dependiendo del paciente, la enfermedad subyacente, la indicación clínica y la intensidad de la anticoagulación deseada.

Dependiendo de la indicación clínica, la intensidad de anticoagulación óptima o el rango terapéutico al que se aspira, los valores de INR se encuentran generalmente entre 2,0 y 3,5 (ver Tabla 1). Es posible que se requieran valores de INR más altos de hasta 4,5 en casos individuales.

Tabla 1. Valores de INR recomendados para el tratamiento con Acenocumarol Aurovitas

| Indicación | INR recomendado |
|---|------------------------|
| Profilaxis y tratamiento de tromboembolismo venoso (incluido el embolismo pulmonar) | 2,0 – 3,0 |
| Fibrilación auricular | 2,0 – 3,0 |
| Post infarto de miocardio (con riesgo incrementado de complicaciones tromboembólicas) | 2,0 – 3,0 |
| Válvulas cardíacas protésicas | 2,0 – 3,0 |
| Tratamiento y prevención secundaria del tromboembolismo asociado a síndrome antifosfolípido* | 2,0 – 3,0 |
| Síndrome antifosfolípido: pacientes con tromboembolismo venoso en tratamiento con antagonistas de la vitamina K | 2,0 – 3,5 |
| Válvulas cardíacas mecánicas | 2,0 – 3,5 |

* El TP, que refleja la reducción de los factores de coagulación VII, X y II dependientes de la vitamina K, depende de la capacidad de respuesta de la tromboplastina utilizada para la prueba de TP. La capacidad de respuesta de la tromboplastina local respectiva en comparación con las preparaciones de referencia internacionales de la Organización Mundial de la Salud se refleja en su Índice de Sensibilidad Internacional (ISI).

El “Índice Internacional Normalizado” (INR) se introdujo con el propósito de estandarizar el TP. El INR es la relación entre el TP del plasma anticoagulado del paciente y el TP del plasma normal utilizando la misma tromboplastina en el mismo sistema de prueba, elevado a la potencia de un valor definido por el Índice de sensibilidad internacional.

Interrupción del tratamiento

El tratamiento con acenocumarol puede interrumpirse sin necesidad de una reducción gradual de la dosis. Sin embargo, en casos extremadamente raros y en ciertos pacientes de alto riesgo (por ejemplo, después de un infarto de miocardio), puede producirse “hipercoagulabilidad reactiva”. En tales pacientes, la suspensión del tratamiento anticoagulante debe ser gradual.

Dosis olvidada

El efecto anticoagulante de acenocumarol dura más de 24 horas. Si el paciente olvida tomarse la dosis prescrita de acenocumarol a la hora programada, la dosis debe tomarse lo antes posible el mismo día. El paciente no debe duplicar la dosis diaria para compensar la dosis olvidada, sino que debe volver a consultar a su médico.

Conversión del tratamiento con heparina

En situaciones clínicas que requieren una rápida anticoagulación, el tratamiento inicial preferente es el tratamiento con heparina, ya que el efecto anticoagulante del acenocumarol es retardado. El cambio a acenocumarol puede iniciarse de forma concomitante con el tratamiento de heparina o bien puede retrasarse dependiendo del cuadro clínico. Para asegurar una anticoagulación mantenida, se recomienda continuar con el tratamiento completo prescrito con heparina hasta al menos 4 días después de haber iniciado acenocumarol y continuar con el tratamiento con heparina hasta que el valor de INR esté dentro del rango objetivo al menos durante dos días consecutivos. Durante el periodo de transición, es necesaria una estrecha monitorización de la anticoagulación.

Tratamiento odontológico y cirugía.

Los pacientes tratados con acenocumarol y que vayan a someterse a procedimientos quirúrgicos o invasivos, requieren un estrecho control de su estado de anticoagulación. En ciertas condiciones, por ejemplo, un quirófano adecuado que permita el uso efectivo de los procedimientos locales de hemostasia, que se puedan realizar operaciones dentales o intervenciones menores durante el tratamiento anticoagulante sin riesgos innecesarios de hemorragia. La decisión de interrumpir acenocumarol, incluso por un período corto de tiempo, debería tener en cuenta los riesgos y beneficios individuales. La introducción de un tratamiento anticoagulante puente, por ejemplo, con heparina, debería basarse en una evaluación cuidadosa de los riesgos esperados de tromboembolismo y hemorragia.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

Acenocumarol está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave debido a un mayor riesgo de hemorragia. Se debe tener precaución en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada (ver sección 4.3, sección 4.4 y sección 5.2).

Insuficiencia hepática

Acenocumarol está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave debido a un mayor riesgo de hemorragia. Se debe tener precaución en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada (ver las secciones 4.3, 4.4 y 5.2).

Población pediátrica

La experiencia con anticoagulantes orales en niños, incluido el acenocumarol, sigue siendo limitada. Se recomienda precaución y una monitorización más frecuente del TP e INR (ver sección 4.4).

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años)

Los pacientes de edad avanzada pueden necesitar dosis más bajas tanto al inicio del tratamiento como durante el mantenimiento. Se recomienda precaución y una monitorización más frecuente del TP e INR (ver sección 4.4 y sección 5.2).

Forma de administración

Vía oral. La dosis diaria debe tomarse siempre a la misma hora del día. El comprimido debe tragarse entero con un vaso de agua.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo y derivados cumarínicos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Embarazo.
- Pacientes incapaces de cooperar y que no están supervisados (por ejemplo, pacientes seniles no supervisados, alcohólicos y pacientes con trastornos psiquiátricos).
- Acenocumarol también está contraindicado en todas las condiciones en las que el riesgo de hemorragia supere el posible beneficio clínico, por ejemplo:
 - Diátesis hemorrágica o discrasia sanguínea hemorrágica.
 - Intervenciones quirúrgicas recientes o previstas en el SNC, operaciones oftalmológicas e intervenciones traumatizantes que pongan al descubierto grandes superficies de tejidos.
 - Úlcera péptica o hemorragias en el tracto gastrointestinal, urogenital o del sistema respiratorio así como hemorragias cerebrovasculares, pericarditis aguda y derrames pericárdicos y endocarditis infecciosa.
 - Hipertensión grave (debido a riesgos ocultos);
 - Insuficiencia hepática grave
 - Insuficiencia renal grave (ver también la sección 4.2)
 - Aumento de la actividad fibrinolítica tras operaciones de pulmón, próstata, útero, etc.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Insuficiencia hepática

Se debe tener precaución en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada, ya que puede estar alterada la síntesis de los factores de coagulación o puede existir una disfunción plaquetaria subyacente (ver las secciones 4.2 y 5.2).

Insuficiencia renal

Se debe tener precaución en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada, debido a la posibilidad de acumulación de metabolitos (ver secciones 4.2 y 5.2).

Insuficiencia cardíaca

En caso de insuficiencia cardíaca grave, se debe adoptar una pauta posológica muy cuidadosa, ya que la congestión hepática puede reducir la activación de la gamma-carboxilación de los factores de coagulación (ver sección 4.2). Sin embargo, con la reversión de la congestión hepática, puede ser necesario aumentar la dosis.

Hematológico

Se debe tener precaución en pacientes con deficiencia de proteína C o proteína S conocida o sospechada (por ejemplo, sangrado anormal después de una lesión) (ver sección 4.8).

Calcifilaxis

La calcifilaxis es un síndrome raro de calcificación vascular con necrosis cutánea, asociado a una elevada mortalidad. La afección se observa principalmente en pacientes con enfermedad renal terminal en diálisis o en pacientes con factores de riesgo conocidos, como deficiencia de proteína C o S, hiperfosfatemia, hipercalcemia o hipoalbuminemia. Se han notificado casos raros de calcifilaxis en pacientes que toman antagonistas de la vitamina K, incluido acenocumarol, también en ausencia de enfermedad renal. En caso de que se diagnostique calcifilaxis, se debe iniciar el tratamiento adecuado y se debe considerar la interrupción del tratamiento con acenocumarol.

Hemorragia

El acenocumarol puede causar hemorragias graves (incluyendo shock hemorrágico e hipovolémico) o mortales. Los factores de riesgo de sangrado incluyen alta intensidad de anticoagulación (INR > 4,0), edad ≥ 65 años, antecedentes de INR muy variables, antecedentes de hemorragia gastrointestinal, hipertensión, enfermedad cerebrovascular, cardiopatía grave, anemia, cáncer, traumatismo, insuficiencia renal, fármacos concomitantes (ver sección 4.5) y larga duración del tratamiento con acenocumarol. Se debe realizar un control regular del INR en todos los pacientes tratados. Aquellos con alto riesgo de sangrado pueden beneficiarse de un control del INR más frecuente, un ajuste cuidadoso de la dosis al INR deseado y una duración más corta de la terapia.

Nefropatía relacionada con anticoagulantes

En pacientes con integridad glomerular alterada o con antecedentes de enfermedad renal, puede producirse una lesión renal aguda, posiblemente en relación con episodios de anticoagulación excesiva y hematuria. Se han notificado algunos casos en pacientes sin enfermedad renal preexistente. Se aconseja un seguimiento estrecho, incluida la evaluación de la función renal, en pacientes con un INR supratrapéutico y hematuria (incluso microscópica).

Poblaciones especiales

En pacientes pediátricos y de edad avanzada (≥ 65 años), se recomienda precaución y una monitorización más frecuente del TP e INR (ver secciones 4.2 y 5.2).

Otras precauciones

Se debe realizar una estricta supervisión médica en los casos en que la enfermedad o afección puedan reducir la unión a proteínas de acenocumarol (p. ej., tirotoxicosis, tumores, enfermedad renal, infecciones e inflamación).

Los trastornos que afectan la absorción gastrointestinal pueden alterar la actividad anticoagulante de acenocumarol. Durante el tratamiento con anticoagulantes, las inyecciones intramusculares pueden causar hematomas y deben evitarse. Las inyecciones subcutáneas e intravenosas pueden administrarse sin tales complicaciones.

Cuando debido a intervenciones terapéuticas o diagnósticas (p.ej. angiografía, punción lumbar, cirugía menor o extracciones dentales, etc.) deba acortarse el TP o INR, ello se hará con especial cuidado.

Advertencias sobre excipientes:

Este medicamento contiene lactosa:

Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Hay muchas posibles interacciones entre las cumarinas y otros fármacos; los de relevancia clínica se dan a continuación. Muchos de estos son solo informes aislados o se han notificado con warfarina en lugar de acenocumarol; para completar, se han incluido todos. Los mecanismos de estas interacciones incluyen alteraciones de la absorción, inhibición o inducción del sistema de enzimas metabolizantes (principalmente CYP2C9, ver Sección 5.2 Propiedades farmacocinéticas) y reducción de la biodisponibilidad de la vitamina K₁, necesaria para la gamma-carboxilación de los factores complejos de protrombina. Es importante señalar que algunos medicamentos pueden interactuar por más de un mecanismo. Cada tratamiento puede implicar un riesgo de una interacción, aunque no todos serán significativas. Por lo tanto, es importante una vigilancia cuidadosa y se deben realizar pruebas de coagulación frecuentes (p. ej., dos veces por semana) cuando se prescriba inicialmente cualquier medicamento en combinación con acenocumarol o cuando se suspenda un medicamento administrado de forma concomitante.

Interacciones que dan lugar a que no se recomiende el uso concomitante

Efectos de otros fármacos sobre el acenocumarol

Los siguientes fármacos potencian la actividad anticoagulante del acenocumarol y/o alteran la hemostasia y, por tanto, aumentan el riesgo de hemorragia:

- Heparina (incluida la heparina de bajo peso molecular) (excepto en situaciones que requieran anticoagulación rápida; consulte la Sección 4.2 Posología y forma de administración);
- Antibióticos (p. ej., clindamicina);
- Inhibidores de la agregación plaquetaria (p. ej., dipiridamol), ácido salicílico y sus derivados (p. ej., ácido acetilsalicílico, ácido paraaminosalicílico, diflunisal);
- Clopidogrel, ticlopidina, fenilbutazona u otros derivados de la pirazolona (p. ej., sulfinpirazona) y otros medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), incluidos los inhibidores de la COX-2 (p. ej., celecoxib), dosis elevadas por vía intravenosa de metilprednisolona.

El riesgo de hemorragia gastrointestinal aumenta si se prescribe acenocumarol en combinación con estas sustancias. Por lo tanto, generalmente no se recomienda el uso de acenocumarol junto con estos medicamentos. En el caso de un uso simultáneo inevitable, las pruebas de coagulación deben realizarse con mayor frecuencia.

Interacciones a tener en cuenta

El efecto anticoagulante puede verse potenciado por la administración concomitante de los siguientes fármacos:

- Alopurinol.
- Esteroides anabólicos.
- Andrógenos.
- Antiarrítmicos (p. ej., amiodarona, quinidina).
- Antibióticos:
 - antibióticos de amplio espectro (p. ej., amoxicilina, moxicilina-clavulánico) macrólidos (p. ej., eritromicina, claritromicina),
 - cefalosporinas de segunda y tercera generación,
 - metronidazol,
 - fluoroquinolonas (p. ej., ciprofloxacino, norfloxacino, ofloxacino),
 - tetraciclinas,
 - neomicina,
 - cloranfenicol.
- Derivados de imidazol, incluida la administración tópica (p. ej., econazol, fluconazol, ketoconazol, miconazol).
- Sulfonamidas (incluyendo cotrimoxazol (= sulfametoxazol + trimetoprim)).
- Fibratos (p. ej., ácido clofíbrico), sus derivados y análogos estructurales (p. ej., fenofibrato, gemfibrozilo).
- Disulfiram.
- Ácido etacrínico.
- Glucagón.
- Antidiabéticos orales (p. ej., glibenclamida).
- Sulfonilureas (como tolbutamida y clorpropamida).
- Antagonistas H₂ (p. ej., cimetidina).
- Paracetamol.
- Hormonas tiroideas (incluyendo dextrotiroxina).
- Sulfinpirazona.
- Estatinas (p. ej., atorvastatina, fluvastatina, simvastatina).
- Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (por ejemplo, citalopram, fluoxetina, sertralina, paroxetina).
- Tamoxifeno.
- Tramadol.
- Inhibidores de la bomba de protones (p. ej., omeprazol).

- Activadores del plasminógeno (p. ej., uroquinasa, estreptoquinasa y alteplasa).
- Inhibidores de la trombina (p. ej., argatroben).
- Agentes procinéticos (p. ej., cisaprida).
- Antiácidos (por ejemplo, hidróxido de magnesio).
- Viloxazina.
- Vitamina E y corticosteroides (p. ej., metilprednisolona, prednisona).

Los inhibidores de CYP2C9 pueden potenciar el efecto anticoagulante de acenocumarol.

Hay datos limitados sobre las posibles interacciones farmacológicas con la glucosamina, pero se ha notificado un aumento del INR en pacientes que toman glucosamina y antagonistas orales de la vitamina K. Por lo tanto, los pacientes tratados con antagonistas de la vitamina K orales deben ser estrechamente monitorizados en el momento de iniciar o terminar el tratamiento con glucosamina.

El efecto anticoagulante puede verse disminuido por la administración concomitante de los siguientes fármacos:

- Aminoglutetimida.
- Fármacos antineoplásicos (p. ej., azatioprina, 6-mercaptopurina).
- Barbitúricos (por ejemplo, fenobarbital).
- Carbamazepina.
- Colestiramina (ver sección 4.9 “Sobredosis”).
- Inhibidores de la proteasa del VIH (p. ej., ritonavir, nelfinavir).
- Griseofulvina.
- Anticonceptivos orales.
- Rifampicina.
- Diuréticos tiazídicos.
- Hierba de San Juan / hypericum perforatum (esta interacción se ha descrito con warfarina y Fenprocumon y no puede excluirse para el acenocumarol).
- Los inductores de CYP2C9, CYP2C19 o CYP3A4 pueden disminuir el efecto anticoagulante del acenocumarol.
- La semaglutida puede afectar la absorción del acenocumarol debido a su efecto de retrasar el vaciado gástrico.

Los pacientes en tratamiento con acenocumarol (especialmente aquellos que padecen disfunción hepática) deben limitar su consumo de alcohol, ya que no es posible predecir la gravedad de las interacciones medicamentosas ni identificar signos tempranos de tales interacciones.

Alimentos ricos en vitamina K:

Los alimentos ricos en vitamina K pueden disminuir los efectos del acenocumarol.

Efectos de Acenocumarol Aurovitas sobre otros medicamentos:

Durante el tratamiento concomitante con derivados de la hidantoína (como la fenitoína), la concentración sérica de hidantoína puede aumentar.

El acenocumarol puede potenciar el efecto hipoglucemiante de los derivados de las sulfonilureas, por ejemplo glibenclamida, glimepirida.

Se debe evitar el zumo de arándanos en pacientes que reciben acenocumarol debido al riesgo teórico de una mayor anticoagulación. Se debe considerar una mayor supervisión médica y un control del INR para cualquier paciente que reciba acenocumarol y beba regularmente zumo de arándano. No se sabe si otros productos de arándano, como cápsulas o concentrados, también podrían interactuar con acenocumarol. Por lo tanto, se debe tener una precaución similar con estos productos.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

El acenocumarol, al igual que otros derivados de la cumarina, puede estar asociado con malformaciones congénitas del embrión, por lo que el uso de acenocumarol está contraindicado durante el embarazo (ver Sección 4.3).

Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil deben tomar medidas anticonceptivas durante el tratamiento con acenocumarol.

Lactancia

Acenocumarol pasa a la leche materna, pero en cantidades tan pequeñas que no se esperan efectos indeseables en el lactante. Sin embargo, como precaución, se debe administrar al lactante 1 mg de vitamina K1 por semana como medida profiláctica.

La decisión de dar el pecho se debe considerar cuidadosamente y puede que sea necesario realizar pruebas de coagulación y evaluación del estado de la vitamina K en los bebés antes de aconsejar la lactancia. Las mujeres en período de lactancia y tratadas con acenocumarol deben ser monitorizadas cuidadosamente para asegurar que no se excedan los valores de TP/INR recomendados.

Fertilidad

No hay datos disponibles sobre el uso de acenocumarol y su efecto sobre la fertilidad en humanos.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de acenocumarol sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Sin embargo, se debe recomendar a los pacientes que lleven consigo su tarjeta de anticoagulantes, en vista de la posibilidad de accidentes.

4.8. Reacciones adversas

Los efectos indeseables se clasifican bajo títulos de frecuencia, los más frecuentes primero usando la siguiente convención: Muy frecuentes ($\geq 1/10$); Frecuentes ($\geq 1/100$, $<1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1000$, $<1/100$); raro ($\geq 1/10.000$ a $<1/1.000$); muy raro ($<1/10.000$), incluidos casos aislados.

Hemorragia

Hemorragias en varios órganos, es la reacción adversa más frecuente asociada con el uso de acenocumarol: su aparición está relacionada con la dosis del fármaco, la edad del paciente y la naturaleza de la enfermedad subyacente (pero no la duración del tratamiento). Se han reportado muertes. Los posibles sitios de hemorragia incluyen el tracto gastrointestinal, el cerebro, el tracto urogenital, el útero, el hígado, la vesícula biliar y el ojo. Si se produce una hemorragia en un paciente con un tiempo de tromboplastina dentro del rango terapéutico, se debe aclarar el diagnóstico de su condición.

Tabla 2 - Lista tabulada de reacciones adversas

| | |
|--|--|
| Trastornos del sistema inmunológico | |
| Raras: | Hipersensibilidad (p.ej. urticaria, exantema, dermatitis y fiebre) |
| Trastornos vasculares | |
| Frecuentes: | Hemorragias |
| Muy raras | Vasculitis |
| Trastornos gastrointestinales | |
| Raras: | Disminución del apetito, náuseas, vómitos |
| Trastornos hepatobiliares | |
| Muy raras: | Lesión hepática |

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Raras: Alopecia
Muy raras: Necrosis cutáneas (hemorrágicas)*
Frecuencia no conocida: Calcifilaxis

Trastornos renales y urinarios

Frecuencia no conocida: Nefropatía relacionada con anticoagulantes (ver sección 4.4)

* Generalmente asociado con una deficiencia congénita de la proteína C o su cofactor, la proteína S.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano en www.notificaram.es.

4.9. Sobredosis

Mientras que las dosis únicas - aunque elevadas- no suelen ser peligrosas, el empleo continuado de dosis diarias mayores que las requeridas, pueden dar lugar a manifestaciones clínicas de sobredosis.

Se recomienda la derivación al hospital para cualquier cantidad de acenocumarol que se tome por encima de la dosis terapéutica.

Síntomas:

El inicio y la gravedad de los síntomas dependen de la sensibilidad del individuo a los anticoagulantes orales, la gravedad de la sobredosis y la duración del tratamiento.

La hemorragia es la característica principal de una sobredosis y puede ocurrir dentro de 1 a 5 días después de la ingestión. Se pueden experimentar hemorragias nasales, hematemesis, hemoptisis, hemorragia gastrointestinal, hemorragia vaginal, hematuria (52 %) (con cólico nefrítico), hemorragias cutáneas (80 %), hemorragia gingival, hematomas y hemorragia articular o menorragia.

Otros síntomas incluyen taquicardia, hipotensión, trastornos circulatorios periféricos debido a la pérdida de sangre, náuseas, vómitos, diarrea y dolores abdominales.

Las pruebas de laboratorio mostrarán un valor Quick extremadamente bajo (o un valor TP/INR alto), una prolongación acentuada del tiempo de recalcificación o del tiempo de tromboplastina y una gamma-carboxilación alterada de los factores II, VII, IX y X.

Tratamiento:

La necesidad o conveniencia del tratamiento con jarabe de ipecacuana, lavado gástrico además de la administración de carbón activado y colestiramina es controvertida. Los beneficios de estos tratamientos deben sopesarse frente al riesgo de hemorragia en cada paciente.

Medidas de emergencia y de soporte:

En situaciones de emergencia de hemorragia grave con cualquier valor de INR, los factores de coagulación pueden normalizarse mediante la administración de sangre entera fresca o plasma fresco congelado, concentrado de complejo de protrombina o factor VIIa recombinante complementado con vitamina K1.

Antídoto

La vitamina K1 (fitomenadiona) puede antagonizar el efecto inhibitor del acenocumarol sobre la carboxilación gamma hepática de los factores de coagulación dependientes de la vitamina K en un plazo de 3 a 5 horas. En casos de hemorragias clínicamente insignificantes (INR < 4,5), como hemorragia nasal breve o pequeños hematomas aislados, suele ser suficiente una reducción u omisión temporal de la dosis de acenocumarol. En casos de hemorragia moderada a grave, la vitamina K1 puede administrarse por vía oral.

En caso de valores elevados de INR (INR 4,5-10) sin sangrado significativo, se debe suspender el tratamiento con acenocumarol.

En caso de valores elevados de INR (INR >10), sin sangrado significativo, se debe suspender el tratamiento con acenocumarol y administrar 1-5 mg de Vitamina K1 por vía oral.

Si hay evidencia de sangrado significativo (en cualquier valor de INR), se debe suspender el tratamiento con acenocumarol y administrar 5-10 mg de vitamina K1 por vía intravenosa muy lentamente (a una velocidad que no exceda 1 mg por minuto).

Las dosis de vitamina K1 superiores a 5 mg pueden causar resistencia a la terapia anticoagulante adicional durante varios días. Si se requiere un anticoagulante, se puede usar heparina temporalmente, aunque se debe reanudar la terapia con anticoagulantes orales al mismo tiempo y retirar la heparina una vez que se haya alcanzado el rango terapéutico.

En caso de hemorragia potencialmente mortal, las transfusiones intravenosas de plasma fresco congelado o sangre completa, concentrado complejo o factor VIIa recombinante suplementado con vitamina K1 pueden suprimir los efectos del acenocumarol.

Se debe reanudar el tratamiento con acenocumarol cuando el INR esté dentro del rango objetivo en caso de hemorragia de moderada a grave.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antitrombóticos, antagonistas de la vitamina K, código ATC: B01AA07.

Mecanismo de acción

El acenocumarol es un derivado de la cumarina que actúa como antagonista de la vitamina K. Los antagonistas de la vitamina K ejercen sus efectos anticoagulantes mediante la inhibición de la epóxido reductasa de la vitamina K con una subsiguiente reducción de la gamma-carboxilación de ciertas moléculas de ácido glutámico que se encuentran en varios sitios cerca del extremo terminal de los factores de coagulación II (protrombina), VII, IX, y X y de la proteína C o su cofactor proteína S.

Efectos farmacodinámicos

Esta gamma-carboxilación tiene una relación significativa con la interacción de los factores de coagulación antes mencionados con los iones de calcio. Sin esta reacción, no se puede iniciar la coagulación de la sangre.

Eficacia clínica y seguridad

Dependiendo de la dosis inicial, el acenocumarol prolonga el tiempo de tromboplastina en aproximadamente 36 a 72 horas. Tras la suspensión del acenocumarol, el tiempo de tromboplastina suele volver a la normalidad al cabo de unos días.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

El acenocumarol, es una mezcla racémica de los enantiómeros ópticos R (+) y S (-). Tras la administración oral, el acenocumarol se absorbe rápidamente; al menos el 60% de la dosis administrada está disponible sistémicamente. Las concentraciones plasmáticas máximas de $0,3 \pm 0,05$ microgramos/ml se alcanzan entre 1 y 3 horas después de una dosis única de 10 mg y los valores de AUC son proporcionales al tamaño de la dosis en un rango de dosis de 8 a 16 mg.

No se puede establecer una correlación entre la dosis, las concentraciones plasmáticas de acenocumarol y los niveles aparentes de protrombina, debido a la variación de las concentraciones plasmáticas del fármaco entre pacientes.

Distribución

La mayor parte del acenocumarol administrado se distribuye en el plasma, uniéndose el 98,7% a las proteínas plasmáticas, especialmente a la albúmina. El volumen de distribución aparente calculado es de 0,16-0,18 L/kg para el enantiómero R (+) y de 0,22-0,34 L/kg para el enantiómero S (-).

El acenocumarol puede excretarse en la leche materna pero en cantidades muy inferiores que no pueden detectarse mediante ningún método analítico convencional. También atraviesa la barrera placentaria (ver sección 4.6).

Biotransformación

El acenocumarol se metaboliza ampliamente. La 6- y 7-hidroxilación de ambos enantiómeros de acenocumarol son los principales metabolitos y el citocromo P450 2C9 es el principal catalizador para la formación de estos cuatro metabolitos. Otras enzimas involucradas en el metabolismo del - (R) - acenocumarol son CYP1A2 y CYP2C19. Por reducción del grupo ceto se forman dos metabolitos de carbinol diferentes. La reducción del grupo nitro da como resultado un metabolito amino. Ninguno de estos metabolitos contribuye a la actividad anticoagulante del fármaco original en el hombre, pero todos son activos en un modelo animal. La variabilidad genética relacionada con CYP2C9 representa el 14 % de la variabilidad interindividual en la respuesta farmacodinámica del acenocumarol

Eliminación

La vida media de eliminación del acenocumarol del plasma es de 8 a 11 horas. El aclaramiento plasmático aparente asciende a 3,65 L/h. después de la administración oral. El aclaramiento plasmático total del enantiómero R (+) - de acenocumarol, que posee una actividad anticoagulante significativamente mayor, es mucho menor que el del enantiómero S (-) -.

Solo el 0,12-0,18% de la dosis se excreta sin cambios en la orina. La excreción acumulada de metabolitos y acenocumarol durante una semana representa el 60% de la dosis en orina y el 29% en heces.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

En un estudio se observó que, las concentraciones plasmáticas de acenocumarol que produce un determinado nivel de protrombina parecen ser mayores en pacientes mayores de 70 años que en pacientes más jóvenes, aunque las dosis administradas no fueran más elevadas.

Insuficiencia renal

No se dispone de información farmacocinética clínica de acenocumarol en insuficiencia renal. En base a la excreción urinaria de acenocumarol, no se puede excluir la posibilidad de acumulación de metabolitos en caso de insuficiencia renal. Por lo tanto, el uso de acenocumarol está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave y se debe tener precaución en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada (ver sección 4.2, sección 4.3 y sección 4.4).

Insuficiencia hepática

No se dispone de información farmacocinética clínica de acenocumarol en insuficiencia hepática. Según el metabolismo de acenocumarol y la posible reducción de las actividades enzimáticas, CYP2C9, CYP1A2 y CYP3A4, es probable que se reduzca el aclaramiento. Por lo tanto, el uso de acenocumarol está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave y se debe tener precaución en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada (ver sección 4.2, sección 4.3 y sección 4.4).

Etnia

Los sistemas enzimáticos CYP2C9 se expresan polimórficamente y la frecuencia de estos en la población difiere. En los caucásicos, la aparición de frecuencias de CYP2C9*2 y CYP2C9*3 es del 12 y el 8 %, respectivamente. Los pacientes con uno o más de estos alelos variantes de CYP2C9 tienen un aclaramiento reducido de S-acenocumarol. En pacientes africanos, CYP2C9*2 y CYP2C9*3 ocurren en frecuencias alélicas mucho más bajas, 1-4 % y 0,5-2,3 %, respectivamente, en comparación con los caucásicos. La población japonesa tuvo frecuencias alélicas más bajas de 0,1% y 1-6% para CYP2C9*2 y CYP2C9*3, respectivamente.

La dosis de mantenimiento de acenocumarol difiere según el genotipo.

En la siguiente tabla se proporciona información detallada de la dosis de mantenimiento media y mediana basada en el genotipo CYP2C9:

Tabla 3. Genotipo CYP2C9 y dosis de mantenimiento de acenocumarol

| Genotipo | N | Dosis media (mg/semana) | SD | Dosis mediana (mg/semana) | Rango |
|----------|-----|-------------------------|-----|---------------------------|------------|
| CYP2C9*1 | 169 | 17,1 | 8,7 | 15,8 | 2,3 a 61 |
| CYP2C9*2 | 90 | 14,4 | 6,3 | 13,5 | 3,5 a 37,3 |
| CYP2C9*3 | 48 | 11,0 | 5,1 | 10,5 | 2,3 a 22 |

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Toxicidad

Después de una dosis única (aguda) por vía oral y/o intravenosa, el acenocumarol mostró un bajo grado de toxicidad en ratones, ratas y conejos. En perros, se observó una toxicidad oral aguda alta.

En estudios de dosis repetidas, se sugiere que el hígado es el principal órgano diana en la toxicidad de los derivados de la cumarina, incluido el acenocumarol. La administración de estas sustancias a dosis farmacológicas excesivas puede provocar hemorragias.

Toxicidad para la reproducción, teratogenicidad

No se realizaron estudios de toxicidad reproductiva con acenocumarol. Sin embargo, la interferencia placentaria y transplacentaria con los factores de coagulación dependientes de la vitamina K puede dar lugar a anomalías embrionarias o fetales y hemorragias neonatales tanto en animales como en humanos (ver sección 4.6).

Mutagenicidad

A partir de investigaciones in vitro en sistemas de células bacterianas y de mamíferos, incluido un ensayo de reparación del ADN en hepatocitos de rata, se puede concluir que el acenocumarol y/o sus metabolitos no ejercieron ningún efecto mutagénico. Un estudio in vitro en linfocitos humanos ha mostrado cierta actividad mutagénica leve a una concentración de acenocumarol de 500 a 1000 veces mayor que las concentraciones determinadas en plasma humano después de la medicación con acenocumarol.

Carcinogenicidad

No se realizaron estudios de exposición de por vida en animales con acenocumarol.

La cumarina indujo un aumento en la incidencia de tumores hepáticos benignos y de pulmón en ratones, y tumores hepáticos y renales benignos en ratas. Se entiende que los tumores hepáticos en ratas y los tumores pulmonares en ratones están asociados con vías metabólicas específicas de especie en estas especies. Se entiende que la hepatotoxicidad de la cumarina y sus derivados en la rata está asociada con la inducción enzimática y la vía metabólica de la cumarina y/o sus metabolitos peculiares de esta especie de roedor. Los tumores renales observados en ratones machos se consideran un efecto específico de la especie.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Lactosa monohidrato
Almidón (de maíz) pregelatinizado
Talco (E553b)
Sílice coloidal anhidra (E551)
Estearato de magnesio (E470b)

6.2. Incompatibilidades

No procede

6.3. Periodo de validez

3 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Acenocumarol Aurovitas comprimidos está disponible en blísteres de aluminio y PVC transparente.

Tamaños de envase: 20, 50, 60, 100, 200 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Aurovitas Spain, S.A.U.
Avda. de Burgos, 16-D
28036 Madrid
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Acenocumarol Aurovitas 1 mg comprimidos EFG: 88.278
Acenocumarol Aurovitas 4 mg comprimidos EFG: 88.315

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Noviembre 2022

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

07/2025

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (<http://www.aemps.gob.es/>)