

Nº Ref.:MT897975/17

GZR/KTV/shl

RESOLUCIÓN EXENTA RW Nº 18339/17

Santiago, 22 de septiembre de 2017

VISTO ESTOS ANTECEDENTES: la solicitud de D. Julio Alejandro Jiménez Doñas, Responsable Técnico y D. Julio Jimenez Doñas, Representante Legal de Laboratorios Recalcine S.A., ingresada bajo la referencia Nº MT897975, de fecha de 12 de julio de 2017, mediante la cual solicita modificación del folleto de información al profesional para el producto farmacéutico ACEBRON COMPRIMIDOS 4 mg (ACENOCUMAROL), Registro Sanitario Nº F-16094/17;

CONSIDERANDO:

PRIMERO: que, mediante la presentación de fecha 12 de julio de 2017, se solicitó modificación del texto del folleto de información al profesional para el registro sanitario Nº F-16094/17 del producto farmacéutico ACEBRON COMPRIMIDOS 4 mg (ACENOCUMAROL).

SEGUNDO: que, consta el pago de los derechos arancelarios correspondientes, mediante el comprobante de recaudación Nº 1589216, emitido por Instituto de Salud Pública con fecha 12 de julio de 2017; y

TENIENDO PRESENTE: las disposiciones del artículo 96º del Código Sanitario; del Reglamento del Sistema Nacional de Control de Productos Farmacéuticos, aprobado por el Decreto Supremo Nº 3 de 2010 del Ministerio de Salud; en uso de las facultades que me confieren los artículos 59º letra b) y 61º letra b), del Decreto con Fuerza de Ley Nº 1, de 2005 y las facultades delegadas por la Resolución Exenta 292 de 12 de febrero de 2014 del Instituto de Salud Pública de Chile, dicto la siguiente:

R E S O L U C I Ó N

1.- AUTORIZÁSE el texto de folleto de información al profesional para el producto farmacéutico **ACEBRON COMPRIMIDOS 4 mg (ACENOCUMAROL)**, registro sanitario Nº F-16094/17, concedido a Laboratorios Recalcine S.A., el cual debe conformar al anexo timbrado de la presente resolución, copia del cual se adjunta a ella para su cumplimiento.

2.- DÉJASE ESTABLECIDO que la información evaluada en la solicitud para la aprobación de esta modificación al registro sanitario, corresponde a la entregada por el solicitante, el cual se hace responsable de la veracidad de los documentos que adjunta, conforme a lo dispuesto en el Art.210º del Código Penal y que la información proporcionada deberá estar a disposición de la Autoridad Sanitaria, para su verificación, cuando ésta lo requiera.

3.- DÉJASE ESTABLECIDO que el titular del registro tendrá un plazo de 6 meses a contar de la fecha de la presente resolución para actualizar la información en los anexos del registro que así lo requieran, sin necesidad de solicitar expresamente esta modificación al Instituto.

ANÓTESE Y COMUNÍQUESE
JEFA (S) SUBDEPTO. REGISTRO Y AUTORIZACIONES SANITARIAS
AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS
INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE

Q.F. PATRICIA CARMONA SEPÚLVEDA
JEFA (S) SUBDEPARTAMENTO REGISTRO Y AUTORIZACIONES SANITARIAS
DEPARTAMENTO AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS
INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE

DISTRIBUCIÓN:
INTERESADO
UCD



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ACEBRON COMPRIMIDOS 4 mg

COMPOSICIÓN:

Cada comprimido contiene:

Acenocumarol 4 mg

Excipientes: ~~Lactosa monohidrato, almidón glicolato de sodio, celulosa microcristalina, dióxido de silicio coloidal, colorante FD y C amarillo N° 6 laea aluminica, povidona, talco, estearato de magnesio, almidón de maíz, e.s..~~ De acuerdo a última fórmula autorizada en el registro sanitario.

CLASIFICACIÓN FARMACOLÓGICA:

Anticoagulante, antitrombótico, antagonistas de la vitamina K.
Código ATC: B01AA07.

FARMACOLOGÍA:

El acenocumarol, derivado de la cumarina, ejerce una acción anticoagulante indirecta. Este fármaco previene la formación de los factores de coagulación II, VII, IX y X, así como de las proteínas anticoagulantes C y S en el hígado, mediante la inhibición de la gamma-carboxilación de las proteínas precursoras mediada por la vitamina K, lo que impide que se desencadene la coagulación sanguínea. Aún no se ha determinado con precisión la naturaleza de este antagonismo.

Dependiendo de la dosis inicial, el acenocumarol prolonga el tiempo de tromboplastina a las 36 a 72 horas aproximadamente. El tiempo de tromboplastina se normaliza a los pocos días de suspender el medicamento.

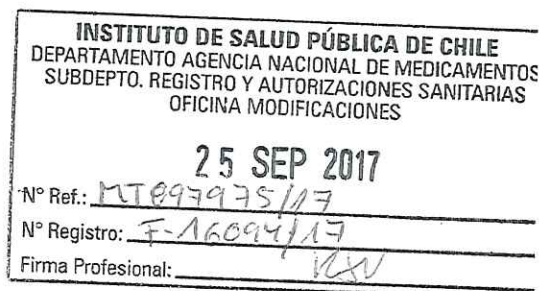
FARMACOCINETICA:

Absorción: El acenocumarol se absorbe rápidamente después de la administración por vía oral, con una biodisponibilidad sistémica de un 60% como mínimo.

La C_{máx} se alcanza al cabo de 1-3 horas después de una dosis única de 10 mg y los valores de AUC son proporcionales a la dosis administrada en un rango de 8-16 mg. Debido a las variaciones interindividuales no puede establecerse ninguna correlación entre la concentración plasmática de acenocumarol y el nivel de protrombina aparente.

Los pacientes mayores de 70 años suelen tener concentraciones plasmáticas mayores que los jóvenes con la misma dosis diaria.

Distribución: La mayor parte del acenocumarol se encuentra en el plasma, unido en un 98,7% a las proteínas plasmáticas, especialmente a la albúmina. El acenocumarol pasa a la leche materna en cantidades prácticamente no detectables y atraviesa la barrera placentaria. El volumen de distribución aparente calculado es de 0,16-0,18 L/kg para el enantiómero R (+) y 0,22-0,34 L/kg para el enantiómero S (-).



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ACEBRON COMPRIMIDOS 4 mg

Metabolismo: Al menos dos vías metabólicas están involucradas en el metabolismo del acenocumarol, la oxidación y la reducción, las que dan como resultado metabolitos farmacológicamente inactivos. La oxidación produce dos metabolitos hidroxilados. La reducción de la cetona produce dos metabolitos alcohólicos; la reducción del nitrito produce un metabolito de tipo amina, del cual una parte considerable es adicionalmente transformado al metabolito acetamida correspondiente. También se ha detectado un metabolito fuertemente polar no identificado.

Eliminación: Su vida media de eliminación plasmática es de 8-11 horas. Sólo el 0,12-0,18% de la dosis se excreta de forma inalterada en la orina. La excreción acumulativa de metabolitos y de sustancia activa inalterada durante ocho días se eleva al 60% de la dosis en la orina y al 29% de la dosis en las heces.

INDICACIONES:

Tratamiento y profilaxis de las afecciones tromboembólicas.

POSOLOGIA:

Vía de administración: Oral.

La dosis de acenocumarol debe ajustarse a cada paciente al inicio del tratamiento y después de forma regular, ya que la sensibilidad a los anticoagulantes, que varía de un según los individuos a otro, y puede fluctuar además en el transcurso del tratamiento. Por ello, es imprescindible efectuar periódicamente pruebas de coagulación bajo condiciones de laboratorio estandarizadas y adaptar constantemente la dosificación en base a los resultados obtenidos. En caso de que no sea posible efectuar estas pruebas, el acenocumarol no debe ser usado.

Las pruebas de coagulación deberán realizarse antes de comenzar el tratamiento y luego, a diario, hasta que se establezca la coagulación entre los límites deseados. Más adelante pueden prolongarse los intervalos entre los controles. Se recomienda efectuar las extracciones de sangre para las pruebas de laboratorio siempre a la misma hora del día.

En vías de una estandarización, se ha introducido el cociente normalizado internacional (INR, International Normalized Ratio) que, mediante tromboplastinas calibradas, permite una comparación internacional. El INR es el cociente entre el tiempo de tromboplastina del plasma del paciente y el tiempo de tromboplastina normal, elevado al Índice de Sensibilidad Internacional (ISI), determinado por el método de la OMS para la tromboplastina de referencia. A medida que desciende el valor de Quick (tiempo de protrombina), el tiempo de tromboplastina del paciente aumenta y el INR es mayor.

El margen terapéutico que se debe alcanzar se encuentra, en general, entre los valores del INR de 2,0 y 4,5, según sea el cuadro clínico. Dentro de este margen, la mayoría de los enfermos tratados no presentan recidiva de la trombosis ni complicaciones hemorrágicas graves.

Una vez que se suspende la administración del acenocumarol, no hay peligro, por lo general,

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**ACEBRON COMPRIMIDOS 4 mg**

de hipercoagulabilidad reactiva ni es preciso reducir paulatinamente la dosificación al terminar un tratamiento. No obstante, en casos muy raros y en ciertos pacientes con alto riesgo (por ej., después de un infarto de miocardio), puede producirse una hipercoagulabilidad de rebote. En tales enfermos, la suspensión de la terapéutica anticoagulante se llevará a cabo gradualmente.

Dosis en adultos:**Dosis inicial**

Si el resultado de las pruebas de coagulación antes de comenzar el tratamiento se encuentra dentro del rango normal, se aconseja generalmente el siguiente esquema de dosis:

- Primer día: 4 a 12 mg (dentro de este rango, las dosis más bajas pueden ser requeridas si los pacientes están recibiendo heparina).
- Segundo día: 4 a 8 mg.

Si el resultado es anormal antes de iniciar el tratamiento, el medicamento se comenzará a administrar con suma cautela.

Terapia de mantención:

La dosis de mantención varía de un paciente a otro y debe ser establecida basándose en las determinaciones de laboratorio regulares del tiempo de coagulación sanguínea del paciente. Los ajustes de la dosis de mantención sólo pueden ser realizados mediante el monitoreo a intervalos regulares del valor de Quick o del INR (que es una medida de normalización internacional del tiempo de protrombina), asegurando que la dosis permanece dentro del rango terapéutico. Dependiendo del caso individual, la dosis de mantención generalmente fluctúa entre 1 a 8 mg diarios.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal: Acenocumarol está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave, siempre que el riesgo hemorrágico supere el riesgo trombótico. Se ha de tener precaución en los pacientes con insuficiencia renal moderada.

Insuficiencia hepática: Acenocumarol está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave debido a un mayor riesgo de hemorragia. Se ha de tener precaución en los pacientes con insuficiencia hepática moderada

Pacientes de edad avanzada: Los pacientes de edad avanzada pueden necesitar dosis más bajas tanto al inicio del tratamiento como durante la mantención. Se recomienda precaución y controles más frecuentes de TP e INR.

CONTRAINDICACIONES:

- Antecedentes de hipersensibilidad al acenocumarol, derivados cumarínicos relacionados o a cualquiera de los componentes de la formulación.
- Embarazo: El acenocumarol atraviesa la placenta y puede producir malformaciones congénitas.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**ACEBRON COMPRIMIDOS 4 mg**

- Pacientes incapaces de cooperar o seguir las instrucciones del médico (por ej., pacientes seniles, alcohólicos y pacientes con trastornos psiquiátricos sin supervisión).
- Estados patológicos en los que el riesgo de una hemorragia sea mayor que el posible beneficio clínico, como por ejemplo:
 - Diátesis hemorrágica y/o discrasia sanguínea hemorrágica.
 - Poco antes o después de una intervención quirúrgica del sistema nervioso central, así como de operaciones oftalmológicas e intervenciones traumatizantes que impliquen una extensa exposición de los tejidos.
 - Úlcera péptica o hemorragia del tracto gastrointestinal, tracto urogenital o sistema respiratorio, así como hemorragias cerebrovasculares, pericarditis aguda, derrame pericárdico y endocarditis infecciosa.
 - Hipertensión arterial severa.
 - Enfermedad hepática o renal severa.
 - Actividad fibrinolítica aumentada (por ej., después de operaciones de pulmón, próstata o útero).

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:

- Embarazo: Al igual que otros derivados de la cumarina, el acenocumarol puede estar relacionado con malformaciones congénitas del embrión, por lo que no debe administrarse durante el embarazo.
- Las mujeres en edad reproductiva deberán tomar medidas contraceptivas durante el tratamiento.
- Lactancia: El acenocumarol pasa a la leche materna en cantidades que son muy pequeñas para la detección, por lo que no es esperable que ocurran efectos indeseados en el lactante, sin embargo, se recomienda como precaución administrarle 1 mg de vitamina K₁ a la semana como profilaxis.
- Uso pediátrico: Los lactantes, especialmente los neonatos, son más sensibles a los efectos de los anticoagulantes, debido a la deficiencia de vitamina K. Estudios en animales sugieren que la administración de anticoagulantes durante períodos de rápido crecimiento óseo (es decir, principalmente en niños) podría causar anormalidades óseas similares a las que ocurren en los niños cuyas madres recibieron anticoagulantes durante el embarazo. Al respecto, no se han realizado estudios en humanos.
- Uso geriátrico: Los ancianos son más sensibles a los efectos de los anticoagulantes, incrementando el riesgo de hemorragia. Estos pacientes pueden presentar una enfermedad vascular avanzada que altere los mecanismos hemostáticos, una ~~disfunción~~ insuficiencia hepática que disminuye la síntesis del factor procoagulante o el metabolismo del anticoagulante, o pueden presentar una ~~disfunción~~ insuficiencia renal. Pueden ser requeridas dosis de mantención menores a las recomendadas usualmente para los adultos en este tipo de pacientes.
- En ciertos cuadros clínicos que puedan reducir la unión del acenocumarol a las proteínas con el correspondiente aumento de su actividad (por ejemplo: tirotoxicosis, tumores, enfermedades renales, infecciones e inflamación), se debe realizar una supervisión médica estricta.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ACEBRON COMPRIMIDOS 4 mg

- Es preciso tener un especial cuidado cuando sea necesario reducir el tiempo de tromboplastina para procedimientos de diagnóstico o terapéuticos (por ejemplo, angiografía, punción lumbar, cirugía menor, extracciones dentales, etc.).
- Pacientes con insuficiencia cardíaca severa: El ajuste posológico debe ser muy cauteloso, ya que es posible que la activación o la γ -carboxilación de los factores de coagulación esté limitada en presencia de una congestión hepática. En cambio, cuando se revierte esta condición puede ser necesario aumentar la dosis.
- Pacientes con ~~disfunción~~ insuficiencia hepática: Es necesario tener precaución especial ~~un particular cuidado en este tipo de pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada, ya que puede también estar debido a que puede ser~~ afectada la síntesis de los factores de coagulación o puede haber una insuficiencia plaquetaria subyacente.
- Pacientes con ~~disfunción~~ insuficiencia renal: Debido a que el acenocumarol es extensamente metabolizado en el hígado, la ~~disfunción~~ insuficiencia renal no afecta mayormente la eliminación de este fármaco. No obstante, se debe tener precaución por la posibilidad de que haya una disfunción plaquetaria subyacente. Los pacientes con insuficiencia renal presentan mayor riesgo hemorrágico que los pacientes con función renal normal, por lo que se ha de tener precaución en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada. Acenocumarol no debe utilizarse en insuficiencia renal grave.
- Debido al aumento de riesgo de necrosis cutánea hemorrágica, se requiere precaución en pacientes con déficit de proteína C o proteína S conocida o sospechada.
- Calcifilaxis: La calcifilaxis es un síndrome raro de calcificación vascular con necrosis cutánea asociado a una elevada mortalidad. Esta afección se desarrolla principalmente en pacientes con una enfermedad renal en fase terminal sometidos a diálisis o en pacientes con factores de riesgo conocidos tales como deficiencia de proteína C o S, hiperfosfatemia, hipercalcemia o hipoalbuminemia. Se han notificado casos raros de calcifilaxis en pacientes que tomaban antagonistas de la vitamina K, entre ellos acenocumarol aunque no padecieran una enfermedad renal. Si se diagnostica calcifilaxis, se debe instaurar un tratamiento apropiado y se debe considerar interrumpir el tratamiento con acenocumarol.
- Pacientes que presentan trastornos que afectan la absorción gastrointestinal: Se debe tener precaución, debido a que estos trastornos pueden alterar el efecto anticoagulante del acenocumarol.
- Durante el tratamiento con anticoagulantes, las inyecciones intramusculares pueden causar hematomas, por lo que deben evitarse. Por el contrario, las inyecciones subcutáneas e intravenosas no conducen a tales complicaciones.
- El acenocumarol no afecta la capacidad de conducir vehículos o manejar maquinarias, sin embargo, es conveniente que los pacientes tratados ambulatoriamente lleven consigo una hoja de control de coagulación por si resultan heridos.

INTERACCIONES:

De las numerosas interacciones entre las cumarinas y otros fármacos, se describirán sólo las de relevancia clínica. Los mecanismos importantes relacionados con estas interacciones son los trastornos de la absorción, la inhibición o inducción del sistema enzimático metabolizante y una disponibilidad reducida de la vitamina K necesaria para la gamma-carboxilación de los

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ACEBRON COMPRIMIDOS 4 mg

factores del complejo de protrombina. Aunque sólo un número limitado de tales interacciones es significativo, todo tratamiento puede implicar un riesgo de interacción. Por lo tanto, es preciso vigilar estrechamente la coagulación y controlarla a menudo (por ej., dos veces por semana) cuando se prescriba un medicamento en combinación con acenocumarol o se interrumpa la administración simultánea.

El empleo concomitante con los siguientes medicamentos puede potenciar el efecto anticoagulante: alopurinol, esteroides anabólicos, andrógenos, antiarrítmicos (por ej., amiodarona, quinidina), antibióticos (por ej., eritromicina, tetraciclinas, neomicina, cloranfenicol, amoxicilina, cefalosporinas de segunda y tercera generación, fluoroquinolonas, clindamicina), cimetidina, ácido clofíbrico, así como sus derivados y análogos estructurales, disulfiram, ácido etacrínico, glucagón, antagonistas de los receptores de histamina H₂, derivados del imidazol (por ej., metronidazol, miconazol, incluso aplicado localmente), paracetamol, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (p.ej. citalopram, fluoxetina, sertralina), estatinas (p.ej. fluvastatina, atorvastatina, simvastatina), sulfonamidas de acción prolongada (inclusive el cotrimoxazol), sulfonilureas como tolbutamida y clorpropamida, hormonas tiroideas (inclusive dextrotiroxina), tamoxifeno, y tramadol, agentes procinéticos (p.ej. cisaprida), inhibidores de la bomba de protones (p.ej. omeprazol), antiácidos (p.ej. hidróxido de magnesio), viloxacina, noscapina, corticosteroides (metilprednisolona, prednisona), antidiabéticos orales, hormonas tiroideas (inclusive el dextrotiroxina), sulfinpirazona.

Se desaconseja la administración de acenocumarol con sustancias que modifiquen la hemostasis, ya que puede reforzarse el efecto anticoagulante y aumentar el peligro de hemorragias gastrointestinales. Entre tales fármacos se encuentran principalmente la heparina (excepto aquellas situaciones donde se requiera una rápida anticoagulación) y los siguientes inhibidores de la agregación plaquetaria: clopidogrel, ticlopidina o ácido salicílico y derivados (p.ej. ácido acetilsalicílico, ácido para-aminosalicílico, diflunisal), fenilbutazona u otros derivados pirazólicos (p. ej. sulfinpirazona), otros antiinflamatorios no esteroideos incluidos los inhibidores de la ciclo-oxigenasa 2 (p.ej. celecoxib), dosis elevadas por vía intravenosa de metilprednisolona, activadores del plasminógeno (p.ej. uroquinasa, estreptoquinasa y alteplasa), inhibidores de la trombina (p.ej. argatroban), vitamina E. Cuando el acenocumarol se combine con otros antiinflamatorios no esteroideos se recomienda, por precaución, controlar más a menudo la coagulación.

El empleo concomitante con los siguientes medicamentos puede disminuir el efecto anticoagulante de acenocumarol: aminoglutetimida, antineoplásicos (azatioprina, 6-mercaptopurina), barbitúricos (p. ej. fenobarbital), carbamazepina, colestiramina, inhibidores de la proteasa VIH (p.ej. ritonavir, nelfinavir), griseofulvina, anticonceptivos orales, rifampicina, hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) y diuréticos tiazídicos.

La administración simultánea de acenocumarol con derivados de la hidantoína (tales como fenitoína), puede elevar la concentración sérica de ésta. Administrado con derivados de la sulfonilurea puede incrementarse el efecto hipoglicemiante de éstos. Dado que no puede predecirse ni la severidad ni los signos iniciales de una interacción con alcohol, se evitará el consumo excesivo sobre todo si el paciente presenta además trastornos de la función hepática.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ACEBRON COMPRIMIDOS 4 mg

Se debe evitar tomar alcohol o jugo de arándanos durante el tratamiento con acenocumarol, ya que pueden inhibir el metabolismo de éste y aumentar el riesgo de aparición de hemorragias.

Se debe tener en cuenta que los alimentos con alto contenido en vitamina K (ej.: espinaca, coliflor, etc.) pueden disminuir el efecto anticoagulante de los dicumarínicos.

REACCIONES ADVERSAS:

La hemorragia en diversos órganos es una reacción adversa frecuente asociada con el uso de acenocumarol; su aparición está relacionada con la dosis administrada, la edad del paciente y la naturaleza de la enfermedad subyacente pero no con la duración del tratamiento.

Las reacciones adversas que requieren atención médica son las siguientes:

▪ **Incidencia relacionada con la dosis:**

1. Síntomas de sangramiento menor: Sangre en la orina; epistaxis (hemorragia nasal); sangramiento gingival (sangrado de las encías al cepillar los dientes); petequias (manchas o puntos rojos en la piel); sangramiento o hematomas inusuales; sangramiento inusualmente excesivo o exudación de cortes o heridas; sangramiento uterino excesivo (sangramiento menstrual inusualmente profuso o inesperado).
2. Síntomas de sangramiento mayor o hemorragia interna: Hemorragia adrenal (dolor estomacal o abdominal; diarrea; mareos o desmayos; cefalea; pérdida del apetito; náuseas con o sin vómitos; nerviosismo; debilidad); sangramiento en las articulaciones (dolor, rigidez o hinchazón de las articulaciones); sangramiento gastrointestinal (heces negras, alquitranadas; sangre en las heces; vómito con sangre o vómito de un residuo de color café; constipación); hemorragia hepática (asintomática); hipotensión o shock (mareo o desmayo); hemorragia intracraneal, incluyendo hemorragia espinal (confusión; mareos; cefalea, continua o severa; náuseas y vómitos; parálisis; parestesias; debilidad); hemorragia oftálmica (sangramiento ocular; visión borrosa); hemorragia ovárica en el momento de la ovulación (dolor estomacal o abdominal); hemorragia pericárdica (dolor en el pecho); sangramiento pulmonar (tos con sangre; falta de aire); sangramiento retroperitoneal (dolor o hinchazón abdominal; dolor de espalda).

- **Incidencia menos frecuente:** Dermatitis alérgica (rash cutáneo, urticaria y/o prurito); fiebre; leucopenia (fiebre o escalofríos; tos o ronquera; dolor del costado o de la parte inferior de la espalda; dolor o dificultad al orinar).

- **Incidencia rara:** Hepatotoxicidad (usualmente asintomática y observada en exámenes de laboratorio; orina oscura; coloración amarilla de los ojos o piel); embolia lipídica, incluyendo la ateroembolia sistémica y la microembolia por colesterol; necrosis y/o gangrena hemorrágica de la piel y otros tejidos (heridas en la piel, especialmente en los muslos, mamas, pene o nalgas); síndrome de los dedos púrpuras (dedos de los pies púrpuras o azules; dolor de los dedos de los pies); daño renal, con edema resultante y proteinuria (orina oscura o sanguinolenta; dificultad o dolor al orinar; aumento o

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ACEBRON COMPRIMIDOS 4 mg

disminución repentina de la cantidad de orina; hinchazón de la cara, pies y/o parte inferior de las piernas); heridas, úlceras o manchas blancas en la boca o en la garganta; vasculitis (fiebre; prurito; heridas o ampollas en la piel).

También se pueden producir los siguientes efectos adversos que normalmente no requieren atención médica, a menos que sean demasiado molestos o no desaparezcan durante el curso del tratamiento:

- **Incidencia menos frecuente o rara:** Intolerancia al frío; diarrea; pérdida del apetito; náuseas o vómitos; dolor o calambres estomacales.
- **Otros efectos adversos,** los cuales no requieren atención médica: Alopecia (caída reversible del cabello) - con el uso prolongado.

Erupción cutánea dolorosa. En raras ocasiones, acenocumarol puede provocar serios problemas cutáneos, como calcifilaxis que puede empezar con una erupción cutánea dolorosa y después llevar a complicaciones más graves. Esta reacción adversa se produce con más frecuencia en pacientes que padecen enfermedades renales crónicas (pacientes en diálisis o trasplantados renales).

SOBREDOSIS:

Mientras que las dosis únicas, aunque sean muy altas, no suelen ser peligrosas, el empleo continuado de dosis diarias mayores que las requeridas para el efecto terapéutico, puede dar lugar a manifestaciones clínicas de sobredosificación. La sensibilidad individual a los anticoagulantes orales, la magnitud de la sobredosis y el período de tratamiento constituyen factores decisivos para la aparición y la gravedad del cuadro de intoxicación.

Signos y Síntomas:

El cuadro clínico se caracteriza principalmente por la aparición a los 1-5 días de hemorragias en diversos órganos. Los síntomas más frecuentes observados son: hemorragia cutánea, hematuria, hematomas, sangrado gastrointestinal, hematemesis, sangrado uterino, epistaxis, sangrado gingival y sangrado en las articulaciones.

Otros síntomas son taquicardia, hipotensión y trastornos de la circulación periférica a consecuencia de la pérdida de sangre, así como náuseas, vómitos, diarrea y dolores abdominales espasmódicos.

En las pruebas de laboratorio puede observarse un valor de Quick extremadamente bajo (o un valor INR alto), una prolongación considerable del tiempo de recalcificación o de tromboplastina y trastornos de la γ -carboxilación de los factores II, VII, IX y X.

Tratamiento:

La vitamina K₁ (fitomenadiona) es capaz de contrarrestar, generalmente a las 3-5 horas, la inhibición causada por el acenocumarol de la γ -carboxilación hepática de los factores de coagulación que dependen de la vitamina K. Si el tiempo de tromboplastina era normal cuando se tomó la sobredosis, la sustancia activa puede eliminarse parcialmente induciendo vómitos o efectuando un lavado de estómago y administrando carbón activado o un laxante de efecto rápido o administrando colestiramina, la cual aumenta significativamente su

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**ACEBRON COMPRIMIDOS 4 mg**

eliminación por interrupción del ciclo enterohepático.

En caso de presencia de hemorragias clínicamente insignificantes, a menudo basta reducir la dosis de acenocumarol.

En caso de hemorragias moderadas, se administrarán 2-5 mg de vitamina K₁ por vía oral. Si se producen hemorragias intensas, se inyectarán 1-10 mg de vitamina K₁ por vía intravenosa muy lenta (no más de 1 mg/minuto). Se administrarán dosis adicionales (hasta 40 mg diarios como máximo) a intervalos de cuatro horas. La vitamina K₁ no deberá inyectarse por vía intramuscular. Se tendrá presente que dosis superiores a 5 mg pueden causar resistencia a los anticoagulantes orales durante varios días, de manera que se recurrirá temporalmente a la heparina si ha de proseguirse la anticoagulación. Al mismo tiempo se reanudará la anticoagulación oral y, cuando se haya alcanzado el margen terapéutico, se retirará la heparina.

Si sobreviene una hemorragia con peligro mortal, puede abolirse inmediatamente el efecto del tratamiento con acenocumarol mediante la infusión intravenosa de concentrados de plasma congelados o de sangre completa fresca para reemplazar los factores de coagulación II, VII, IX y X que falten.

PRESENTACION:

Envases de 10 a 60 comprimidos.

ALMACENAMIENTO:

Almacenar a no más de 30°C ~~en lugar fresco y seco, al abrigo de la luz~~ y fuera del alcance de los niños.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ACEBRON COMPRIMIDOS 4 mg

BIBLIOGRAFIA

- “medicines.org.uk”, electronic Medicines Compendium (eMC)
 - Sinthrome Tablets 1 mg SPC, date of revision of the text: 08/10/2015
<http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/31675>
 - Sinthrome Tablets 1 mg PIL, this leaflet was last revised in October 2015
<http://www.medicines.org.uk/emc/PIL.31673.latest.pdf>
- AEMPSA, Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS (CIMA).
 - Ficha Técnica “Sintrom 1 mg comprimidos y Sintrom 4 mg comprimidos”. Fecha de la revisión del texto: Enero 2017.
https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/25670/FichaTecnica_25670.html.pdf
 - Prospecto: información para el paciente “Sintrom 4 mg comprimidos”. Este prospecto ha sido revisado en Enero 2017.
https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/p/25670/Prospecto_25670.html.pdf
- ANMAT, Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica, Disposición 080 del 03-01-2013 para Sintrom 1 mg y 4 mg. Proyecto de prospecto de envase e Información para el paciente.
http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/enero_2013/Dispo_0080-13.pdf