

PROYECTO DE PROSPECTO

Azecar 1 - 4

Acenocumarol 1 - 4 mg

Comprimidos

Industria Argentina

EXPENDIO BAJO RECETA



FÓRMULA

Azecar 1: cada Comprimido contiene: Acenocumarol 1 mg. Excipientes: Talco, Anhídrido Silícico Coloidal; Almidón de Maíz; Almidón de Maíz Pregelatinizado; Estearato de Magnesio; Lactosa.

Azecar 4: cada Comprimido contiene: Acenocumarol 4 mg. Excipientes: Talco, Anhídrido Silícico Coloidal; Almidón de Maíz; Almidón de Maíz Pregelatinizado; Amarillo 10 Óxido Férrico; Estearato de Magnesio; Lactosa.

Este Medicamento es Libre de Gluten.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Anticoagulante oral. Código ATC: B01AA07

INDICACIONES

Prevención y tratamiento por vía oral de la enfermedad tromboembólica.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES

Acción farmacológica

Azecar contiene como sustancia activa Acenocumarol, un derivado cumarínico antagonista de la vitamina K. Inhibe la gamma-carboxilación de ciertas moléculas de ácido glutámico localizadas en diversos sitios cercanos a los extremos terminales de los factores de la coagulación II (protrombina), VII, IX y X y de la proteína C o de su cofactor, la proteína S. Esta gamma-carboxilación posee un peso significativo en la interacción de los factores de la coagulación antes mencionados con los iones de Ca. Sin esta reacción no puede dar inicio la coagulación sanguínea. Aún no se ha determinado con precisión cómo los derivados cumarínicos impiden que la vitamina K cause la gamma-carboxilación de las moléculas de ácido glutámico en estos factores de la coagulación. De acuerdo a la dosis inicial, el Acenocumarol causa, en aproximadamente 36 a 72 horas, la prolongación del tiempo de coagulación del plasma citratado en presencia de tromboplastina tisular y calcio. Luego de la interrupción de la medicación, el tiempo de tromboplastina se revierte usualmente a valores normales después de unos pocos días.

Farmacocinética

Absorción

Acenocumarol, consiste en una mezcla racémica de enantiómeros ópticos R (+) y S (-) y se absorbe en forma rápida por vía oral, siendo su disponibilidad sistémica de al menos un 60% de la dosis. Luego de la administración de una dosis única, las concentraciones plasmáticas máximas ($0,3 \pm 0,05$ mcg/ml para una dosis de 10 mg), se obtienen en 1 a 3 horas. Las

IF-2025-100311383-APN-DERM#ANMAT

concentraciones plasmáticas máximas y las áreas bajo la curva de concentración plasmática / tiempo (ABC) son proporcionales a la dosis en un rango posológico de 8 a 16 mg. Debido a la extensa variabilidad interindividual no se puede establecer una correlación entre las concentraciones plasmáticas de Acenocumarol y los niveles aparentes de protrombina.

Distribución

La mayor parte del Acenocumarol administrado se encuentra en la fracción plasmática de la sangre. Aproximadamente el 98,7% se une a proteínas plasmáticas, sobre todo a la albúmina. El volumen de distribución aparente es de 0,16 a 0,18 l/kg en el caso del enantiómero R (+) y de 0,22 a 0,34 l/kg para el enantiómero S (-). Atraviesa la barrera placentaria. Pasa a la leche materna en cantidades no detectables por métodos analíticos habituales.

Metabolismo

El Acenocumarol sufre una metabolización importante. Mediante oxidación se forman dos metabolitos hidroxilados y por lo menos otro metabolito no identificado aún, fuertemente polar. Por reducción del grupo cetónico se forman dos metabolitos diferentes del carbinol. La reducción del grupo nitro produce un metabolito aminado. Ninguno de los metabolitos participa del efecto anticoagulante del Acenocumarol inmodificado en el ser humano, pero todos son activos farmacológicamente en un modelo animal.

Eliminación

Su vida media de eliminación plasmática es de aproximadamente 8 a 11 horas, con una depuración plasmática aparente por vía oral de 3,65 l/min. El enantiómero R (+) muestra un efecto anticoagulante significativamente mayor y una mucho menor depuración plasmática que el enantiómero S (-). Al cabo de 8 días se observa una excreción acumulativa del fármaco inmodificado y sus metabolitos de aproximadamente 60% de la dosis en orina y 29% de la misma en materia fecal. En forma inmodificada se excreta solo 0,12 - 0,18% de la dosis, por vía urinaria.

Situaciones clínicas especiales

Un estudio ha mostrado que las concentraciones plasmáticas de Acenocumarol que producen un nivel de protrombina determinado en los pacientes de más de 70 años de edad parecen ser más elevadas que en los pacientes de menor edad, aunque las dosis de los individuos de edad avanzada no sean más altas.

Datos de seguridad preclínica

Luego de una dosis única oral o intravenosa, el Acenocumarol mostró bajo nivel de toxicidad en ratones, ratas y conejos y moderado en perros. Los estudios de dosis repetidas muestran al hígado como el principal órgano blanco de la toxicidad de los derivados cumarínicos, incluido el Acenocumarol. Su administración superterapéutica puede provocar hemorragias.

Toxicidad reproductiva, teratogenicidad

No se llevaron a cabo experiencias con Acenocumarol en animales. No obstante, la interferencia placentaria y transplacentaria con los factores de la coagulación dependientes de la vitamina K puede dar lugar a anomalías embrionarias o fetales y a hemorragias neonatales, tanto en animales como en seres humanos.

Mutagenicidad

A partir de investigaciones efectuadas en sistemas celulares bacterianos y mamíferos in vitro, incluyendo un estudio de reparación del ADN en hepatocitos de rata, puede concluirse que el Acenocumarol o sus metabolitos carecen de efecto mutagénico.

Un estudio in vitro en linfocitos humanos ha demostrado cierta actividad mutagénica leve, con concentraciones efectivas de Acenocumarol = 188 y = 250 mcg/ml (con activación metabólica y sin ella, respectivamente), que fueron 500 a 1000 veces mayores que las concentraciones en el plasma humano luego de la administración de dosis habituales.

IF-2025-100311383-APN-DERM#ANMAT

Carcinogenicidad

No se realizaron estudios de exposición al Acenocumarol de por vida en animales. La cumarina, en dosis que claramente excedían a la dosis máxima tolerada (MTD), indujo un incremento en la incidencia de los tumores hepáticos en ratas, sin impacto sobre la sobrevivencia. No se registraron hallazgos de este tipo en los ratones. La inducción de hepatomas observada en ratones por anticoagulantes del grupo de las cumarinas probablemente no indica un riesgo de carcinogenicidad aumentado en los seres humanos. La hepatotoxicidad de la cumarina y sus derivados en la rata se considera asociada con la inducción enzimática y la vía metabólica de la cumarina o sus metabolitos propia de esta especie de roedores.

POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN

La dosis de **Azecar** debe ajustarse a cada paciente al inicio del tratamiento y después de forma regular, ya que la sensibilidad a los anticoagulantes varía según los individuos y puede variar también a lo largo del tratamiento. Para ello, deben realizarse determinaciones regulares del Tiempo de Protrombina (TP) y de la Razón Internacional Normalizada (RIN).

En caso de no poderse efectuar estas pruebas, no deberá utilizarse **Azecar**.

La dosis diaria se tomará siempre en una única toma a la misma hora del día y separada lo máximo posible de las comidas.

Para ajustar la dosis a las distintas condiciones clínicas, deben consultarse también las secciones “ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES” e “*Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción*”.

Dosis inicial

Cuando se inicia un tratamiento anticoagulante oral debe administrarse simultáneamente con heparinas al menos durante 4-5 días o hasta obtener dos datos de RIN dentro del rango terapéutico deseado y separados al menos por 24 horas.

Siempre que el valor del TP y la RIN sean normales antes del inicio del tratamiento, se puede empezar con una dosis de 1 a 3 mg/día, sin la administración de una dosis de carga. En general se recomienda iniciar el tratamiento anticoagulante evitando administrar dosis de carga, especialmente en los déficits de proteínas C o S, en los que se administrará heparina hasta que se alcance el nivel terapéutico. Si el resultado de RIN es anormal, el tratamiento se iniciará con suma cautela.

Los pacientes de edad avanzada (mayores a 65 años), con problemas de hígado o con insuficiencia cardíaca grave con congestión hepática o pacientes desnutridos, pueden necesitar dosis más bajas al inicio del tratamiento y durante el mantenimiento (ver “ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES”).

Las pruebas RIN deberán realizarse diariamente desde la segunda o tercera dosis hasta que la coagulación se estabilice dentro del rango objetivo. Más adelante pueden prolongarse los intervalos entre los controles, en función de la estabilidad de los resultados TP/RIN. Se recomienda efectuar las extracciones de sangre para las pruebas de laboratorio siempre a la misma hora del día.

Los cambios en la dosificación no se reflejarán en el TP hasta pasadas al menos 36 horas. En general, las modificaciones que se hacen en los pacientes que están fuera de rango se evalúan a los 7-8 días.

Dosis de mantenimiento

La dosis de mantenimiento varía según el paciente y debe ajustarse individualmente en base a los valores de RIN. Éstos deben determinarse regularmente, al menos una vez al mes.

En función del cuadro clínico, la intensidad de anticoagulación y el rango objetivo, los valores de RIN se sitúan entre 2,0 y 3,5 (ver tabla 1). En algunos casos, puede que se necesiten niveles

IF-2025-100311383-APN-DERM#ANMAT

mayores de hasta 4,5. Dentro de este margen la mayoría de los pacientes no presentan riesgo de hemorragia ni de trombosis.

Tabla 1. Valores de INR recomendados para el tratamiento con Azecar

Indicación	RIN recomendado
Profilaxis y tratamiento de tromboembolismo venoso (incluido el embolismo pulmonar)	2,0 – 3,0
Tratamiento y prevención secundaria del tromboembolismo asociado a síndrome antifosfolípido*	2,0 – 3,0
Fibrilación auricular	2,0 – 3,0
Post infarto de miocardio (con riesgo incrementado de complicaciones tromboembólicas)	2,0 – 3,0
Valvulopatía mitral reumática con aurícula izquierda dilatada >55 mm o con trombo en su interior	2,0 – 3,0
Prótesis valvular cardiaca biológica mitral	2,0 – 3,0
Prótesis valvulares cardíacas mecánicas	2,0 – 3,0
Aórticas	2,0 – 3,0
Mitrales o dobles	2,5 – 3,5
Miocardiopatía dilatada	2,0 – 3,5

*Aumentar la intensidad de anticoagulación (RIN: 2,5 - 3,5) en caso de tromboembolismo recurrente.

Interrupción del tratamiento

Puede interrumpirse el tratamiento con **Azecar** sin necesidad de reducir la medicación. No obstante, en casos muy raros y en ciertos pacientes con alto riesgo (por ejemplo, después de un infarto de miocardio), puede producirse una hipercoagulabilidad reactiva. En tales pacientes, la suspensión de la terapia anticoagulante se llevará a cabo gradualmente.

Dosis Total Semanal (DTS)

Es importante manejar bien el concepto de Dosis Total Semanal (DTS), definida como la cantidad total semanal de Acenocumarol en mg que toma el paciente.

Los ajustes de dosis se basarán en la DTS distribuida lo más homogéneamente posible a lo largo de los siete días.

Dosis olvidadas

El efecto anticoagulante de **Azecar** persiste más de 24 horas. Si el paciente olvida tomar la dosis prescrita, la dosis debe tomarse lo antes posible el mismo día. No se debe tomar una dosis doble para compensar la dosis olvidada.

Conversión del tratamiento con heparina

En situaciones clínicas en las que se requiere una rápida anticoagulación, el tratamiento inicial preferente es el tratamiento con heparina, ya que el efecto anticoagulante de **Azecar** es retardado. El cambio a **Azecar** puede iniciarse de forma concomitante con el tratamiento de heparina o bien puede retrasarse en función del cuadro clínico. Para asegurar una anticoagulación mantenida, se aconseja seguir con el tratamiento completo prescrito con heparina hasta al menos 4 días después de haber iniciado **Azecar** y continuar con el tratamiento con heparina hasta que el valor de RIN esté dentro del rango objetivo al menos durante dos días seguidos. Durante el periodo de transición, es necesario monitorizar la anticoagulación.

Tratamiento odontológico y cirugía

Los pacientes que reciben **Azecar** y vayan a ser intervenidos quirúrgicamente o sufran procedimientos invasivos, necesitan 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, se pueden realizar operaciones dentales o intervenciones menores durante el tratamiento anticoagulante sin riesgos innecesarios de hemorragia. La decisión de interrumpir **Azecar**, incluso durante un corto periodo de tiempo, debería tener en cuenta los beneficios y los riesgos individualmente. La introducción de un tratamiento anticoagulante puente, por ejemplo, con heparina, debería basarse en la evaluación cuidadosa de los riesgos esperados de tromboembolismo y de hemorragia.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

Azecar está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave, siempre que el riesgo hemorrágico supere el riesgo trombótico. (ver “CONTRAINDICACIONES”) Se ha de tener precaución en los pacientes con insuficiencia renal moderada (ver “ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES” y “*Farmacocinética*”).

Insuficiencia hepática

Azecar está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave debido a un mayor riesgo de hemorragia (ver “CONTRAINDICACIONES”). Se ha de tener precaución en los pacientes con insuficiencia hepática moderada (ver “ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES” y “*Farmacocinética*”).

Población pediátrica

La experiencia actual en niños con anticoagulantes orales es limitada y de escaso nivel de evidencia.

Las recomendaciones encontradas al respecto hacen referencia a series de casos, estudios no controlados, experimentos *in vitro* y en general extrapolaciones de la evidencia disponible en adultos. Se recomienda precaución y controles más frecuentes del TP y la RIN (ver “ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES”).

Dosis de inicio:

- 0,2 mg/Kg/día en neonatos
- 0,1 mg/Kg/día para pacientes hasta 1 año de edad
- 0,06 mg/Kg/día entre 1 y 5 años
- 0,05 mg/Kg/día entre 6 y 10 años
- 0,04 mg/Kg/día entre 11 y 18 años

Estas dosis deben ajustarse según las RIN obtenidas, que deben realizarse diariamente hasta conseguir la estabilización.

Rango objetivo de RIN óptimo:

- 2-3 para tratamiento de la trombosis venosa profunda
- 2,5-3,5 para tratamiento de deficiencias congénitas graves de Proteína C o S
- 2,5-3,5 para tratamiento en pacientes con prótesis valvulares cardíacas

No obstante, estas recomendaciones no proceden de estudios clínicos, se recomienda precaución y un control más frecuente del tiempo de protrombina y de RIN.

Pacientes de edad avanzada

Los pacientes de edad avanzada pueden necesitar dosis más bajas tanto al inicio del tratamiento como durante el mantenimiento. Se recomienda precaución y controles más frecuentes de TP y RIN (ver “ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES” y “*Farmacocinética*”).

Forma de administración

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

CONTRAINDICACIONES

IF-2025-100311383-APN-DERM#ANMAT

- Hipersensibilidad al Acenocumarol y derivados cumarínicos o a cualquiera de los componentes de la fórmula.

- Embarazo.

- Pacientes incapacitados para autoadministrarse correctamente el esquema posológico indicado, que no cuenten con la asistencia adecuada (por ejemplo, pacientes con deterioro cognitivo, alcoholismo, o ciertos trastornos psiquiátricos, que no estén vigilados).

Azecar también está contraindicado en situaciones clínicas en las que el riesgo de hemorragia sea mayor que el beneficio clínico, por ejemplo:

- Diátesis hemorrágica o discrasia sanguínea hemorrágica.

- Intervenciones quirúrgicas recientes o previstas del sistema nervioso central, operaciones oftalmológicas e intervenciones quirúrgicas traumáticas 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.

- Insuficiencia hepática grave.

- Insuficiencia renal grave, siempre que el riesgo hemorrágico supere el riesgo trombótico.

- Coagulopatías hereditarias, adquiridas y trombocitopenias con recuentos plaquetarios inferiores a $50 \times 10^9/L$.

- Aumento de la actividad fibrinolítica (por ejemplo, tras operaciones de pulmón, próstata, útero, etc).

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Insuficiencia hepática

Se tendrá especial precaución en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada, ya que puede también estar afectada la síntesis de los factores de coagulación o puede haber una disfunción plaquetaria subyacente (ver “POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN” y “*Farmacocinética*”).

Insuficiencia renal

Los pacientes con insuficiencia renal presentan mayor riesgo hemorrágico que los pacientes con función renal normal, por lo que se debe tener precaución en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (ver “POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN” y “*Farmacocinética*”). Acenocumarol no debe utilizarse en insuficiencia renal grave siempre que el riesgo hemorrágico supere el riesgo trombótico (ver “CONTRAINDICACIONES”).

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 RIN supratrapéutico y hematuria (incluso microscópica).

Insuficiencia cardíaca

Se dosificará con suma cautela a los pacientes que padezcan insuficiencia cardíaca grave, ya que es posible que la activación o gamma-carboxilación de los factores de coagulación esté limitada en presencia de congestión hepática. En cambio, puede ser necesario aumentar la dosis cuando revierta la congestión hepática.

IF-2025-100311383-APN-DERM#ANMAT

Déficit de proteína C y S

Se requiere precaución en pacientes con déficit de proteína C o proteína S conocido o sospechado, debido al aumento de riesgo de necrosis cutánea hemorrágica (ver “REACCIONES ADVERSAS”).

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.

Hemorragia

Acenocumarol puede causar sangrados graves (incluyendo shock hemorrágico e hipovolémico) o fatales. Los factores de riesgo para el sangrado incluyen alta intensidad de anticoagulación (RIN mayor a 4,0), edad mayor a 65 años, historial de valores de RIN altamente variables, historial de sangrado gastrointestinal, hipertensión, enfermedad cerebrovascular, enfermedad cardíaca grave, anemia, cáncer, trauma, insuficiencia renal, tratamientos concomitantes (ver “Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción”) y larga duración del tratamiento con Acenocumarol. Se debe realizar un control regular de RIN en todos los pacientes tratados.

Otras precauciones

Se requiere un estricto control médico en ciertos estados o afecciones que pueden reducir la fijación proteica de Acenocumarol, por ejemplo: tirotoxicosis, tumores, enfermedades renales, infecciones o inflamaciones.

Los trastornos que afectan la absorción gastrointestinal pueden alterar el efecto anticoagulante del Acenocumarol.

Durante el tratamiento con **Azecar** deben evitarse las inyecciones intramusculares, ya que existe un aumento de riesgo de hematomas. Por el contrario, las inyecciones subcutáneas e intravenosas no provocan tales complicaciones.

Cuando debido a intervenciones terapéuticas o diagnósticas (por ejemplo: angiografía, punción lumbar, cirugía menor o extracciones dentales, etc.) deba acortarse la RIN, esto debe hacerse con especial cuidado.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Existen muchas posibles interacciones entre cumarinas y otros fármacos. Los mecanismos de estas interacciones incluyen trastornos de la absorción, la inhibición o inducción del sistema enzimático metabolizador (principalmente CYP2C9) y una disponibilidad reducida de la vitamina K necesaria para la gamma-carboxilación de los factores del complejo de protrombina. Es importante señalar que algunos fármacos pueden interactuar con más de un mecanismo. Aunque todo tratamiento puede implicar un riesgo de interacción, sólo un número limitado de tales interacciones es significativo. Por tanto, es preciso vigilar estrechamente la coagulación y controlarla a menudo (por ejemplo, dos veces por semana) cuando se prescriba un medicamento en combinación con **Azecar** o se interrumpa la administración concomitante.

Se ha notificado un aumento de la RIN en pacientes que toman glucosamina y antagonistas orales de vitamina K. Por lo tanto, los pacientes tratados con antagonistas orales de la vitamina K deben ser monitorizados de cerca en el momento del inicio o de la finalización del tratamiento con glucosamina.

IF-2025-100311383-APN-DERM#ANMAT

Efectos de otros medicamentos sobre Azecar

Interacciones farmacodinámicas

Los siguientes medicamentos potencian la actividad anticoagulante y/o pueden alterar la hemostasia y aumentar el riesgo de hemorragia, por lo que no se recomienda generalmente su administración concomitante con **Azecar**: heparina (excepto en aquellas situaciones donde se requiera una rápida anticoagulación, ver “POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN”), inhibidores de la agregación plaquetaria tales como clopidogrel, ticlopidina o ácido salicílico y derivados (por ejemplo: ácido acetilsalicílico, ácido para-aminosalicílico, diflunisal), fenilbutazona u otros derivados pirazolónicos (por ejemplo: sulfipirazona), otros antiinflamatorios no esteroideos incluidos los inhibidores de la ciclooxigenasa 2 (por ejemplo: celecoxib), dosis elevadas por vía intravenosa de metilprednisolona, activadores del plasminógeno (por ejemplo: uroquinasa, estreptoquinasa y alteplasa), inhibidores de la trombina (por ejemplo: argatroban), vitamina E.

Se desaconseja generalmente el uso de **Azecar** junto con estos medicamentos, salvo cuando esté estrictamente indicado (por ejemplo: tratamiento inicial de episodios tromboembólicos en asociación con un anticoagulante parenteral hasta alcanzar una RIN en rango terapéutico; indicación concomitante de anticoagulación oral y antiagregación). Cuando **Azecar** se combine con estos fármacos, las pruebas de coagulación deberán realizarse con más frecuencia.

Interacciones farmacocinéticas

Los siguientes medicamentos pueden potenciar el efecto anticoagulante de Acenocumarol: alopurinol, esteroides anabolizantes, andrógenos, agentes antiarrítmicos (por ejemplo: amiodarona, quinidina), antibióticos (amoxicilina, cefalosporinas de segunda y tercera generación, cloramfenicol, eritromicina, fluoroquinolonas, neomicina, tetraciclinas, clindamicina), cimetidina, disulfiram, ácido etacrínico, fibratos (por ejemplo: ácido clofíbrico), glucagón, derivados imidazólicos (por ejemplo: metronidazol e incluso aplicado localmente, miconazol), paracetamol, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (por ejemplo: citalopram, fluoxetina, sertralina), estatinas (por ejemplo: fluvastatina, atorvastatina, simvastatina), sulfonamidas, incluyendo co-trimoxazol (sulfametoxazol + trimetoprima), sulfonilureas como tolbutamida y clorpropamida, hormonas tiroideas (inclusive dextrotiroxina), tamoxifeno, y tramadol, agentes procinéticos (por ejemplo: cisaprida), inhibidores de la bomba de protones (por ejemplo: omeprazol), antiácidos (por ejemplo: hidróxido de magnesio), viloxacina, noscipina, corticosteroides (por ejemplo: metilprednisolona, prednisona).

Los siguientes medicamentos pueden disminuir el efecto anticoagulante de Acenocumarol: aminoglutetimida, antineoplásicos (azatioprina, 6-mercaptopurina), barbitúricos (por ejemplo: fenobarbital), carbamazepina, colestiramina (ver “SOBREDOSIFICACIÓN”), inhibidores de la proteasa VIH (por ejemplo: ritonavir, nelfinavir), griseofulvina, anticonceptivos orales, rifampicina, hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*), diuréticos tiazídicos. La semaglutida puede afectar la absorción del Acenocumarol debido a su efecto de retrasar el vaciado gástrico. Los inductores de CYP2C9, CYP2C19 o CYP3A4 pueden disminuir el efecto anticoagulante de Acenocumarol.

Efecto de Azecar sobre otros medicamentos

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

Acenocumarol puede potenciar el efecto hipoglucemiante de los derivados sulfoniluréticos.

Interacción con alimentos y alcohol

Evitar tomar jugo de grosella o alcohol durante el tratamiento con **Azecar**, ya que pueden inhibir el metabolismo del Acenocumarol y aumentar el riesgo de aparición de hemorragias.

IF-2025-100311383-APN-DERM#ANMAT

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

Fertilidad, embarazo, lactancia

Fertilidad

No existen datos del uso de Acenocumarol y su efecto en la fertilidad en humanos

Embarazo

Dado que Acenocumarol, al igual que otros derivados de la cumarina, puede estar relacionado con malformaciones congénitas, su administración está contraindicada durante el embarazo. Se debe aconsejar a las mujeres en edad reproductiva que tomen medidas anticonceptivas durante el tratamiento.

Lactancia

Acenocumarol pasa a la leche materna en cantidades tan pequeñas que no se espera que cause efectos indeseados en el lactante.

La decisión de amamantar debe considerarse detenidamente y puede que sea necesario realizar pruebas de coagulación y de vitamina K al bebé antes de aconsejar la lactancia. Las mujeres que den el pecho y reciban **Azecar**, deben ser controladas con el fin de asegurar que no se exceden los valores tiempo de protrombina/RIN recomendados.

No obstante, como prevención, se recomienda administrar al lactante 1 mg de vitamina K1 por semana.

Niños

Las experiencias con anticoagulantes orales en niños, incluso con Acenocumarol, siguen siendo limitadas. Se recomiendan mayor precaución y un control más frecuente del tiempo de protrombina y de la RIN.

Pacientes de edad avanzada

En pacientes de edad avanzada (mayores a 65 años) debe controlarse con precaución la medicación anticoagulante y se recomienda realizar un control más frecuente del tiempo de protrombina y la RIN.

Lactosa

Por contener lactosa **Azecar** no debe ser administrado a los pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, insuficiencia de lactasa Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No hay evidencia de que Acenocumarol influya sobre la capacidad para conducir vehículos o usar maquinarias. No obstante, se sugiere aconsejar a los pacientes ambulatorios que lleven consigo una "tarjeta de anticoagulación", ante la constante posibilidad de lesiones y sus implicancias al estar bajo tratamiento anticoagulante.

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas se clasifican según el sistema de órganos de MedRA por orden de frecuencia empezando por las más frecuentes y utilizando el siguiente convenio: muy frecuentes ($>1/10$); frecuentes ($>1/100$ a $<1/10$); poco frecuentes ($>1/1.000$ a $<1/100$); raras ($>1/10.000$ a $<1/1.000$), muy raras ($<1/10.000$), incluyendo casos aislados. Dentro de cada frecuencia, las reacciones adversas se ordenan por gravedad.

Hemorragia: la hemorragia en diversos órganos es un efecto colateral común en asociación con **Azecar**; su ocurrencia se relaciona con la dosis administrada, la edad del paciente y la naturaleza de la patología subyacente.

IF-2025-100311383-APN-DERM#ANMAT

Sistema/órgano	Reacciones adversas	Frecuencia
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad (por ejemplo: urticaria, rash cutáneo).	Raras
Trastornos vasculares	Hemorragias.	Frecuentes
	Vasculitis.	Muy raras
Trastornos gastrointestinales	Disminución del apetito, náuseas, vómitos.	Raras
Trastornos hepatobiliares	Lesión hepática.	Muy raras
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia.	Raras
	Necrosis cutáneas hemorrágicas. *	Muy raras
	Calcifilaxis.	Frecuencia no conocida
Trastornos de la sangre y el sistema linfático	Anemia (a consecuencia de una hemorragia o sangrado).	Frecuencia no conocida
Trastornos renales y urinarios	Nefropatía relacionada con anticoagulantes.	Frecuencia no conocida

* Normalmente asociadas con un déficit congénito de Proteína C o de su cofactor Proteína S.

SOBREDOSIFICACIÓN

Las dosis únicas aunque sean muy elevadas no suelen ser peligrosas. La administración continuada de dosis diarias supraterapéuticas puede dar lugar a manifestaciones clínicas de sobredosificación.

Síntomas

El comienzo y la severidad de los síntomas dependen de la sensibilidad individual, del grado de la sobredosis y de la duración del tratamiento. La hemorragia es el principal signo de intoxicación con los anticoagulantes orales. Las más frecuentemente observadas son: hemorragia cutánea (80%), hematuria (52%), hematomas, hemorragia gastrointestinal, incluida hematemesis, sangrado uterino, epistaxis, hemorragia gingival y hemorragia articular.

Otros síntomas incluyen taquicardia, hipotensión, alteraciones de la circulación periférica, náuseas, vómitos, diarrea y dolor abdominal.

Las pruebas de laboratorio revelan un tiempo de protrombina extremadamente bajo (o un valor de RIN elevado), la prolongación pronunciada del tiempo de recalcificación o del tiempo de tromboplastina y la alteración de la gamma-carboxilación de los factores II, VII, IX y X.

Tratamiento

La necesidad o idoneidad del tratamiento con jarabe de ipecacuana o lavado gástrico junto con la administración de carbón activado y colestiramina es objeto de controversia. Los beneficios de estos tratamientos para cada paciente deben valorarse frente al riesgo de sangrado.

Medidas de emergencia y de sostén

En situaciones de emergencia con hemorragia severa, con cualquier valor de RIN, los factores de la coagulación pueden volver a la normalidad por medio de la administración de sangre entera fresca, concentrado del complejo protrombínico o factor recombinante VIIa con vitamina K1.

Antídoto

La vitamina K1 (fitomenadiona) puede antagonizar el efecto inhibitorio de **Azecar** sobre la gamma-carboxilación hepática de los factores de la coagulación dependientes de la vitamina K en un plazo de 3 a 5 horas.

IF-2025-100311383-APN-DERM#ANMAT

En el caso de hemorragias no significativas desde el punto de vista clínico (RIN $<4,5$), tales como un sangrado nasal breve o hematomas aislados pequeños, a menudo es suficiente la reducción temporaria u omitir la dosis de **Azecar**.

En caso de valores de RIN elevados (RIN 4,5-10) sin sangrado significativo, se debe interrumpir el tratamiento con **Azecar**.

En caso de valores de RIN elevados (RIN > 10) sin sangrado significativo, se debe interrumpir el tratamiento con **Azecar** y administrar 1 a 5 mg de vitamina K1 por vía oral.

Si existe evidencia de hemorragia significativa, interrumpir el tratamiento con **Azecar** y administrar 5 a 10 mg de vitamina K1 por vía intravenosa muy lentamente (no más de 1 mg por minuto).

Si hay hemorragia, el tratamiento con **Azecar** debe reiniciarse cuando el valor de RIN se encuentre dentro del rango deseado.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con un Centro de Toxicología, en especial:

- Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez: Tel. (011) 4962-6666/2247,
- Hospital Pedro Elizalde (ex Casa Cuna): Tel. (011) 4300-2115,
- Hospital Nacional Prof. Dr. Alejandro Posadas: Tel. (011) 4654-6648 / 4658-7777.

PRESENTACIONES

Azecar 1: envases que contienen 10, 15, 20, 30, 40, 500 y 1000 Comprimidos color blanco, siendo las dos últimas presentaciones para uso hospitalario.

Azecar 4: envases que contienen 10, 15, 20, 30, 40, 500 y 1000 Comprimidos color amarillo, siendo las dos últimas presentaciones para uso hospitalario.

Conservar el producto a temperatura ambiente no mayor de 25 °C. Mantener en su envase original.

AL IGUAL QUE TODO MEDICAMENTO, **AZECAR** DEBE SER MANTENIDO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Para información adicional del producto comunicarse con el Servicio de Orientación Integral Bagó al 0800-666-2454 / soibago@bago.com.ar.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado Nro. 52.277.
Prospecto autorizado por A.N.M.A.T. Disp. Nro.

Ante cualquier inconveniente con el producto, puede llenar la ficha en la Página Web de A.N.M.A.T.: <http://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia> o llamar a A.N.M.A.T. Responde 0800-333-1234.

Elaborado en: calle 4 Nro. 1429 (B1904CIA) La Plata. Pcia. de Buenos Aires. Argentina.



IF-2025-100311383-APN-DERM#ANMAT

LABORATORIOS BAGÓ S.A.

Bernardo de Irigoyen Nro. 248 (C1072AAF). Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Argentina.

Tel.: (011) 4344-2000/19.

Director Técnico: Juan Manuel Apella. Farmacéutico.



HRYCIUK Nadina Mariana
CUIL 27205366208

PP AZE 1-4 Com V01

12

Página 12 de 12

IF-2025-100311383-APN-DERM#ANMAT



Ética al servicio de la salud

Página 12 de 12