



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.*

DISPOSICIÓN Nº 0 4 1 1

BUENOS AIRES, 19 ENE 2016

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-013689-15-4 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIOS TAURO S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada ACENOCUMAROL TAURO / ACENOCUMAROL Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS, ACENOCUMAROL 1 mg - 4 mg, aprobada por Certificado Nº 55.208.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición Nº: 5904/96 y Circular Nº 4/13.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT Nº 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

Handwritten signature and initials



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

DISPOSICIÓN N° 0 4 1 1

Que a fojas 76 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y Decreto N° 101/15 de fecha 16 de Diciembre de 2015.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos e información para el paciente presentado para la Especialidad Medicinal denominada ACENOCUMAROL TAURO / ACENOCUMAROL Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS, ACENOCUMAROL 1 mg - 4 mg, aprobada por Certificado N° 55.208 y Disposición N° 4865/09, propiedad de la firma LABORATORIOS TAURO S.A., cuyos textos constan de fojas 20 a 46, para los prospectos y de fojas 47 a 64, para la información para el paciente.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 4865/09 los prospectos autorizados por las fojas 20 a 28 y la información para el paciente autorizada por las fojas 47 a 52, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

DISPOSICIÓN Nº **0 4 1 1**

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado Nº 55.208 en los términos de la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos e información para el paciente y Anexos, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-013689-15-4

DISPOSICIÓN Nº **0 4 1 1**

Jfs

Dr. ROBERTO LEDE
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.

UP



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° **0411** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 55.208 y de acuerdo a lo solicitado por la firma LABORATORIOS TAURO S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: ACENOCUMAROL TAURO / ACENOCUMAROL Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS, ACENOCUMAROL 1 mg - 4 mg.

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 4865/09.

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-012085-07-1.

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos de información para el paciente.	Anexo de Disposición N° 4865/09.	Prospectos de fs. 20 a 46, corresponde desglosar de fs. 20 a 28. Información para el paciente de fs. 47 a 64, corresponde desglosar de fs. 47 a 52.-

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización antes mencionado.

[Handwritten signature]
UP



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma LABORATORIOS TAURO S.A., Titular del Certificado de Autorización N° 55.208 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días....., del mes de...**19 ENE** 2016

Expediente N° 1-0047-0000-013689-15-4

DISPOSICIÓN N° **0 4 1 1**

Jfs

Dr. ROBERTO LEIDE
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.



0411

Información para pacientes

ACENOCUMAROL TAURO
ACENOCUMAROL 1 y 4 mg
Comprimidos

19 ENE 2016

Venta bajo receta

Industria Argentina

Antes de usar **ACENOCUMAROL Tauro** por favor lea estas instrucciones con cuidado, dado que contienen información importante. Ante cualquier duda, consulte a su médico.

¿Qué es **ACENOCUMAROL Tauro**?

ACENOCUMAROL Tauro es un medicamento anticoagulante que contiene el componente activo **ACENOCUMAROL**. Se presenta en comprimidos de 1 ó 4 mg de **ACENOCUMAROL**.

Antes de comenzar el tratamiento con **ACENOCUMAROL Tauro**

Usted sólo debe recibir **ACENOCUMAROL Tauro** por indicación y bajo control médico. El uso de este medicamento debe ser adecuado en forma personalizada para cada paciente.

La decisión de iniciar o no el tratamiento **ACENOCUMAROL Tauro** se debe tomar de forma individualizada, a partir de la evaluación del riesgo trombótico y hemorrágico de cada paciente que haga su médico.

Debido a que **ACENOCUMAROL Tauro** no cuenta, aún, con un antídoto específico que revierta su efecto, se recomienda al personal de salud, un seguimiento continuado de los pacientes y evaluar cuando es necesario interrumpir o ajustar el tratamiento anticoagulante (ej.: aparición de sangrados, intervenciones quirúrgicas, ajuste de dosis por variación en la función renal, cambio del tipo de anticoagulante, etc.)

Se debe advertir a los pacientes acerca de:

- La importancia de cumplir con el tratamiento, con el fin de evitar posibles complicaciones.
- Signos y síntomas de alarma y cuando es necesario solicitar la atención de un profesional.
- La necesidad de que los pacientes siempre informen a otros médicos, enfermeros, dentistas, farmacéuticos, o cualquier personal de la salud que se encuentra bajo tratamiento anticoagulante, a la hora de someterse a cualquier cirugía o a un procedimiento invasivo.
- Que durante el tratamiento con anticoagulantes, las inyecciones intramusculares pueden causar hematomas, por lo que deben evitarse. Las inyecciones subcutáneas e intravenosas, por otra parte, no conducen a tales complicaciones.


VICENTE AVILA
LABORATORIOS TAURO S.A.
APODERADO

LABORATORIOS TAURO S.A.
Farm. Roberto P. ...
Buenos Aires
C.P. 1000

Nº 7
20

07/11/11



No prescribir **ACENOCUMAROL Tauro** junto con medicamentos que aumenten el riesgo de producir hemorragias, como agentes antiplaquetarios, heparinas, agentes fibrinolíticos y AINEs en uso crónico.

Se recomienda utilizar con precaución en condiciones que eleven el riesgo de hemorragia. La administración debe interrumpirse en caso de presentar hemorragia.

Se recuerda a los profesionales sanitarios la necesidad de notificar las sospechas de reacciones adversas, en particular por tratarse de fármacos de reciente comercialización.

Ud. no debe recibir ACENOCUMAROL:

Si ha presentado alguna reacción inusual o alérgica al **ACENOCUMAROL**, a otras sustancias con estructura similar o a otros componentes del comprimido. En caso de no estar seguro de qué sustancias debe evitar, consulte a su médico.

Si tiene problemas o no se siente capacitado para cumplir correctamente con los horarios, las tomas y los controles indicados por el médico. Ante la duda, se debe asegurar ayuda y supervisión adecuadas.

Si ha padecido alguna enfermedad hemorrágica severa (como por ejemplo hemofilia) o trastornos sanguíneos con tendencia al sangrado.

Si ha sido sometido en fecha reciente a cirugía ocular o cerebral o a alguna otra intervención quirúrgica mayor, durante las cuales usted sangró en gran cantidad, incluso durante una cirugía dental, así como a continuación de cirugías de pulmón, próstata, útero, etc.

Si padece úlcera de estómago o duodeno y/o hemorragia gastrointestinal, cerebral (accidente cerebrovascular) o pulmonar.

Si presenta una infección cardíaca, presión sanguínea no controlada o enfermedades serias de hígado o riñón.

Si está embarazada o tiene razones para creer que usted ha quedado embarazada.

Informe a su médico antes de recibir ACENOCUMAROL Tauro:

Si Ud. padece una enfermedad hepática.

Si Ud. padece una enfermedad renal o tiroidea, o presenta tumores, infecciones o inflamaciones. Estos pueden interferir con el nivel de la medicación en sangre.

Si Ud. padece una enfermedad cardíaca seria.

Si Ud. sabe que presenta una deficiencia de proteínas C o S (componentes de los factores de coagulación).

Si Ud. será sometido a intervenciones que puedan implicar riesgo de sangrar, como por ejemplo cirugía menor, extracción dental, punciones, angiografías u otros procedimientos similares.

Asimismo, informe a su médico si usted ya se halla recibiendo cualquier tipo de medicamentos (Ver párrafo siguiente).

Medicamentos o sustancias que pueden interferir con la acción de ACENOCUMAROL Tauro:

UP ESN
✓

VICENTE AVILA
LABORATORIOS TAURO S.A.
SABERABE

2
Laboratorios Tauro S.A.
Farm. Ref. de Gl. de
El Centro Médico
S.A. S.A. S.A.

49

Antes de recibir cualquier medicamento conjuntamente con **ACENOCUMAROL Tauro**, consulte a su médico. Quizás sea necesario cambiar la dosis o, en algunos casos, que usted interrumpa uno de ellos.

Se deben considerar tanto los productos bajo receta como los de venta libre, en particular:

Medicamentos capaces de incrementar la actividad de **ACENOCUMAROL Tauro**, tales como alopurinol, esteroides anabólicos, andrógenos, agentes antiarrítmicos (por ejemplo amiodarona, quinidina), antibióticos

(por ejemplo eritromicina, tetraciclinas, neomicina, cloranfenicol y amoxicilina), clofibrato y sustancias relacionadas, disulfiram, ácido etacrínico, glucagón, cimetidina, derivados

imidazólicos (por ejemplo metronidazol y miconazol, éste último incluso cuando se lo administra localmente). Sulfonamidas (incluso el cotrimoxazol), sulfonilureas, hormonas tiroideas (incluso la dextrotiroxina), sulfinpirazona, simvastatina y tamoxifeno. Otros medicamentos utilizados para la prevención de la coagulación sanguínea (por ejemplo la heparina) o que afectan la función de las plaquetas (partículas de la sangre involucradas en la coagulación de la sangre), como el ácido salicílico y sustancias relacionadas (como por ejemplo aspirina, ácido aminosalicílico, diflunisal), fenilbutazona u otros derivados pirazolónicos (sulfinpirazona) y otras sustancias con efecto antiinflamatorio. Medicamentos capaces de reducir el efecto de **ACENOCUMAROL Tauro**.

tales como aminoglucetimidina, barbitúricos, carbamacepina, colestiramina, griseofulvina, anticonceptivos orales y rifampicina. Hidantoínas (medicamentos utilizados para el tratamiento de la epilepsia). Sulfonilureas (medicamentos utilizados para la reducción de la glucemia).

Todos los medicamentos administrados por inyección intramuscular. Las inyecciones intramusculares pueden causar hematomas si usted se encuentra recibiendo **ACENOCUMAROL Tauro** o medicamentos similares, por lo que deben evitarse.

Evite el alcohol en cantidades importantes. Beber demasiado alcohol puede alterar la forma en que **ACENOCUMAROL Tauro** afecta a su organismo. Usted no debe beber regularmente todos los días, ni beber más de uno o dos vasos de una vez. Ante la duda, consulte con su médico.

OTRAS MEDIDAS DE SEGURIDAD

¿Qué debe hacer si Ud. está embarazada o amamantando?

No tome **ACENOCUMAROL Tauro** si Ud. está embarazada. **ACENOCUMAROL Tauro**, al igual que otros anticoagulantes, puede causar serios riesgos a su bebé. En consecuencia, es importante informar a su médico si usted está embarazada o se halla planeando un embarazo con el fin de descartar la gravidez. También se le podrá indicar que siga medidas anticonceptivas mientras recibe **ACENOCUMAROL Tauro**.

Si Ud. está amamantando puede seguir recibiendo **ACENOCUMAROL Tauro**. Sin embargo, a modo de precaución el médico podrá indicar vitamina K para el lactante.

UP ESN

VICENTE AVILA
LABORATORIOS TAURO S.A.
APODERADO

Laboratorios Tauro S.A.
Farm. Roberto C. Avila
Dirección: Caracas
P.N. 6228

¿Qué sucede con los niños y los pacientes de edad avanzada?

Si usted tiene 65 años de edad o más, puede ser más sensible a los efectos de **ACENOCUMAROL Tauro**, requiriendo por lo tanto controles más frecuentes. La experiencia con ACENOCUMAROL en niños es limitada.

¿Qué sucede si Ud. conduce vehículos o usa maquinaria?

ACENOCUMAROL Tauro no tiene influencia sobre la capacidad para conducir o usar máquinas. No obstante, en caso de accidente mientras se está recibiendo **ACENOCUMAROL Tauro**, el médico o el personal hospitalario deben ser informados de inmediato. Con tal propósito, asegúrese de llevar siempre encima su "tarjeta personal de anticoagulación" (una tarjeta de identificación que menciona que Ud. está usando dicha medicación).

Uso apropiado del medicamento**¿Cuál es la dosis que se debe administrar diariamente?**

La dosis diaria debe ser determinada por su médico. Las pruebas sanguíneas periódicas, a fin de observar cuán rápidamente coagula su sangre, ayudarán a su médico a decidir acerca de la cantidad apropiada de **ACENOCUMAROL Tauro** que Ud. debe recibir cada día. Normalmente, usted debe recibir los comprimidos todos los días en el mismo horario.

En cada visita, mencione a su médico u odontólogo que usted está usando este medicamento.

¿Qué sucede si Ud. por olvido u otro motivo no toma una dosis a la hora que debe?

En tal caso, tómela tan pronto como le sea posible. Si ya casi es hora de la dosis siguiente, descarte la dosis omitida y continúe con su horario de tomas normal. No duplique las dosis.

Asimismo, asegúrese de entregar a su médico un registro de todas las dosis omitidas en su próxima visita de control.

¿Qué sucede si Usted ha ingerido una sobredosis?

La sobredosis de **ACENOCUMAROL** puede dar lugar a una hemorragia. Si ello ocurre se debe interrumpir la administración de **ACENOCUMAROL Tauro** y administrar un tratamiento para la hemorragia. Consulte al médico de inmediato.

¿Qué efectos no deseados pueden ocurrir durante el tratamiento con ACENOCUMAROL Tauro?

Al igual que todos los medicamentos, **ACENOCUMAROL Tauro** puede causar ciertas reacciones indeseables, además de sus buenos efectos. Si bien no todos estos efectos son comunes, en caso de ocurrir podrán requerir atención médica; el más frecuente es la hemorragia.

Consulte con su médico tan pronto como le sea posible en caso de presentarse cualquiera de los siguientes síntomas de hemorragia, ya que ello puede significar que está recibiendo una dosis mayor que la que usted necesita: hemorragias nasales inexplicables o sangrado de las encías cuando

VP
NSV
✓

VICENTE AVILA
LABORATORIOS TAURO S.A.
CALLE 100

Laboratorios Tauro S.A.
Buenos Aires, Argentina
Ezeiza, Uruguay
C.R. 5818

0411



lava sus dientes; hematomas sin explicación; sangrado inusualmente importante o exudación en cortes o heridas; sangrado menstrual inusualmente importante o inesperado; sangre en orina; materia fecal sangrante o de color negro alquitranado; tos o vómitos con sangre, dolor de cabeza repentino, severo o continuado.

Asimismo, consulte a su médico tan pronto como le sea posible en caso de ocurrir cualquiera de los siguientes efectos indeseados:

Muy raros: magulladuras con ampollamiento de la piel, con cicatrices o sin ellas, por lo general en muslos, nalgas, abdomen, mamas o, a veces, en los dedos de los pies; magulladuras o sangrado debajo de la piel (posible signo de vasculitis); ojos o piel de color amarillo (posibles signos de daño hepático). Muchos efectos colaterales cederán sin que usted deba interrumpir la administración del medicamento. Consulte a su médico si cualquiera de ellos persiste o es molesto.

Raros: reacción alérgica en forma de erupción cutánea o picazón; pérdida inusual de cabello, pérdida de apetito; vómitos, náuseas.

Si usted observa cualquier otro efecto no mencionado aquí, consulte a su médico.

OTRAS INFORMACIONES

Fecha de vencimiento:

No utilice **ACENOCUMAROL Tauro** luego de la fecha de vencimiento que se muestra en el envase.

¿Cómo almacenar ACENOCUMAROL Tauro?

Mantenga esta medicación fuera del alcance de los niños, dado que puede dañarlos.

Otras informaciones de importancia.

Esta medicación ha sido prescrita solo para su problema médico actual. No la dé a otras personas.

No la use usted mismo para otros problemas, a menos que el médico le indique hacerlo.

Para la obtención de los mejores resultados y para reducir la posibilidad de aparición de efectos no deseados es muy importante que usted tome este medicamento exactamente como se lo indicó su médico.

SALVO PRECISA INDICACIÓN DEL MÉDICO NO DEBE UTILIZARSE NINGÚN MEDICAMENTO DURANTE EL EMBARAZO.

ES UN RIESGO PARA SU SALUD INTERRUMPIR EL TRATAMIENTO O MODIFICAR LA DOSIS INDICADA POR SU MÉDICO SIN CONSULTARLO.

Presentaciones:

Comprimidos de 1 mg: cajas de 10, 20, 30, 60, 100, 500 y 1000 comprimidos, los tres últimos para Uso Hospitalario.

Comprimidos de 4 mg: cajas de 10, 20, 30, 60, 100, 500 y 1000 comprimidos, los tres últimos para Uso Hospitalario.

NSU
UP

Laboratorios Tauro S.A.
Firma: Roberto J. García
Director Médico
R.N. 5135
VICENTE AVILA
LABORATORIOS TAURO S.A.
APODERADO

0 4:11:11



Conservación: Conservar al abrigo del calor (no mayor de 30°C) y de la humedad excesiva.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Director Técnico: ROBERTO PEDRO GARCÍA – Farmacéutico.

Elaborado por: LABORATORIO TAURO S.A. Laboratorio de Especialidades Medicinales.

Planta industrial y Administración: JUAN AGUSTÍN GARCÍA 5420 C1407FXR. Buenos Aires.

Teléfono: Teléfono: 4567-9447 Fax: 4639-0938

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 55208

Última revisión Octubre de 2015

ESV
ESV

[Handwritten mark]

[Handwritten signature]
VICENTE AVILA
LABORATORIOS TAURO S.A.
APODERADO

6
Vicente Avila
Director Técnico
M.K. 55208

0 4 1 1

20

8. PROYECTO DE PROSPECTO:

**ACENOCUMAROL TAURO
ACENOCUMAROL 1 y 4 mg
Comprimidos**

Venta bajo receta

Industria Argentina

Composición:

Cada comprimido de 1,00 mg contiene:

Acenocumarol	1.00 mg
Lactosa monohidratada	91.25 mg
Almidón de maíz	37.75 mg
Almidón pregelatinizado	7.00 mg
Dióxido de silicio coloidal	0.25 mg
Estearato de magnesio	2.75 mg

Cada comprimido de 4,00 mg contiene:

Acenocumarol	4.00 mg
Lactosa monohidratada	365.00 mg
Almidón de maíz	151.00 mg
Almidón pregelatinizado	28.00 mg
Dióxido de silicio coloidal	1.00 mg
Estearato de magnesio	11.00 mg

Acción Terapéutica:

Anticoagulante oral.

Indicaciones:

Prevención y tratamiento por vía oral de la enfermedad tromboembólica.

Acción Farmacológica:

ACENOCUMAROL es 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 gammacarboxilación 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

ESV
40

VICENTE AVILA
LABORATORIOS TAURO S.A.
BUENOS AIRES

1
Farm. Bona...
Ejército...
P.N. 5325

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 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.

Posología – Modo de Administración:

Recomendaciones generales

Se observa una significativa variabilidad interindividual en la sensibilidad a los anticoagulantes, la cual puede, además, sufrir modificaciones a lo largo del

VICENTE AVILA

LABORATORIO FAURA S.A.

APODERADO

NSV

tratamiento. Esto hace imprescindible medir periódicamente la coagulabilidad sanguínea mediante pruebas estandarizadas y, llegado el caso, adaptar la dosificación a los resultados obtenidos; es esta una condición sin la cual no deberá utilizarse ACENOCUMAROL TAURO.

La dosis total diaria debe administrarse siempre en 1 toma y a la misma hora del día.

Tener en cuenta los apartados "Precauciones" e "Interacciones" para una correcta adaptación de la posología al cuadro clínico del paciente.

La dosis de ACENOCUMAROL se establecerá en forma individual para cada paciente según criterio médico. Como posología de orientación se recomienda:

Dosificación inicial

Si el tiempo de protrombina se encuentra dentro de valores normales antes del inicio del tratamiento:

Día 1: 8 mg (a 12 mg);

Día 2: 4 mg (a 8 mg).

A partir del tercer día, se sugiere adaptar la dosis de mantenimiento al tiempo de protrombina o a la RIN, p.ej.

T. de protombina	RIN	Dosis diaria
> 50%	< 1,70	8 mg (2 comprimidos de 4 mg)
30-50%	2,53-1,70	4 mg (1 comprimidos de 4 mg)
15-29%	4,29-2,58	1 mg (1/4 de comprimido de 4 mg ó 1 comprimidos de 1 mg)

Si el tiempo de protrombina previo al inicio es anormal, se recomienda extremar la precaución al determinar las dosis iniciales.

Dosis de mantenimiento/pruebas de control

Debido a la variabilidad observada en la respuesta de cada paciente, el ajuste adecuado de las dosis de mantenimiento debe realizarse determinando periódicamente el tiempo de coagulación mediante pruebas de laboratorio, con el objetivo de mantenerlo dentro del rango terapéutico deseado. La dosis de mantenimiento individual se establecerá solamente según el control periódico y exacto, por ejemplo una vez al mes, del tiempo de protrombina (tiempo de Quick) o de la medida internacional del grado de coagulabilidad sanguínea (INR-*International Normalized Ratio* = Razón Internacional Normalizada o RIN). La dosis de mantenimiento se ajusta generalmente en un rango de 1 a 8 mg por día, según el tiempo de protrombina o la RIN, las características del paciente y de su enfermedad.

Antes de comenzar el tratamiento y hasta lograr la estabilización de la coagulabilidad dentro del rango óptimo deseado, debe controlarse diariamente el tiempo de tromboplastina. Posteriormente se pueden ir espaciando los controles en forma gradual, particularmente en pacientes tratados a largo plazo en quienes los resultados de las pruebas han sido estables. Se recomienda extraer sangre para las pruebas siempre a la misma hora del día. Para la vigilancia del

[Firma]
 XENTE AVILA
 LABORATORIOS TAURO S.A.
 APODERADO

3
 Laboratorios Tauro S.A.
 Farm. Robert...
 Dirección...
 P.R. 00118

NS7
 ESU

tratamiento, los esfuerzos por estandarizar las pruebas entre distintos laboratorios condujeron a la adopción ampliamente difundida de la Razón Internacional Normalizada o RIN. La RIN es el cociente entre el tiempo de protrombina en el plasma anticoagulado del paciente y el tiempo de protrombina en plasma normal, usando la misma tromboplastina en el mismo sistema de examen, elevada a una potencia de valor definido por el Índice de Sensibilidad Internacional (ISI), tal como fuera determinado para la tromboplastina de referencia, utilizando el procedimiento de la OMS. Cuanto menor sea el tiempo de protrombina, mayores serán el tiempo de tromboplastina y la RIN del paciente. El valor de RIN objetivo a lograr en el tratamiento se establecerá según criterio médico en base a la indicación y al cuadro clínico del paciente.

Por lo general, en el rango de valores RIN = 2-4,5 la mayoría de los pacientes no desarrollan recurrencias tromboembólicas ni complicaciones hemorrágicas severas. Por regla general, no es necesario suspender la medicación gradualmente al interrumpir el tratamiento. No obstante, en ciertos pacientes de alto riesgo, como por ejemplo, luego de un infarto agudo de miocardio, la suspensión del tratamiento debe ser gradual a fin de evitar la ocurrencia extremadamente rara de una hipercoagulabilidad de rebote.

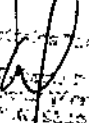
Contraindicaciones:

Antecedentes de hipersensibilidad al ACENOCUMAROL, otros 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 (p.ej. demencia senil, alcoholismo, ciertas enfermedades mentales). Trastornos hemorráginos y toda condición en la cual el riesgo asociado de complicaciones hemorrágicas supere al posible beneficio clínico de su administración. Antes o después de una cirugía, particularmente intervenciones neuroquirúrgicas, oftalmológicas, traumatizantes o cruentas. Antecedentes de úlcera gastroduodenal activa y/o sangrado gastrointestinal, urogenital o del aparato respiratorio. Hemorragia cerebrovascular. Pericarditis aguda y derrame pericárdico. Endocarditis infecciosa. Hipertensión arterial severa. Insuficiencia hepática o renal severa. Hiperfibrinólisis (cirugías o lesiones de tejidos ricos en activador del plasminógeno, cirrosis hepática).

Advertencias:

- 1) La decisión de iniciar o no el tratamiento anticoagulante se debe tomar de forma individualizada, a partir de la evaluación del riesgo trombótico y hemorrágico de cada paciente.
- 2) Debido a que estos fármacos no cuentan, aún, con un antídoto específico que revierta su efecto, se recomienda al personal de salud, realizar un seguimiento clínico continuado de los pacientes, evaluando el cumplimiento terapéutico, teniendo en cuenta las situaciones clínicas en las que sea necesario interrumpir o ajustar el tratamiento anticoagulante (ej.: aparición de sangrados y/o otros efectos


VICENTE AVILA
LABORATORIOS TAURO S.A.
APODERADO


Laboratorios Tauro S.A.
Farm. General P. Gu. 415
Calle 17 y 18
P.R. 00916

HP
ESN
2

adversos, intervenciones quirúrgicas, ajuste de dosis por variación en la función renal, posibles interacciones farmacológicas que pudieran llegar a presentarse, cambio del tipo de anticoagulante, etc.)

3) Advertir a sus pacientes acerca de:

- La importancia de la adherencia a dicho tratamiento, con el fin de evitar posibles complicaciones.
- Signos y síntomas de alarma y cuando es necesario solicitar la atención de un profesional.
- La necesidad de que los pacientes siempre informen a otros médicos, enfermeros, dentistas, farmacéuticos, o cualquier personal de la salud que se encuentra bajo tratamiento anticoagulante, a la hora de someterse a cualquier cirugía o a un procedimiento invasivo.
- Que durante el tratamiento con anticoagulantes, las inyecciones intramusculares pueden causar hematomas, por lo que deben evitarse. Las inyecciones subcutáneas e intravenosas, por otra parte, no conducen a tales complicaciones.

4) No prescribir anticoagulantes orales concomitantemente con medicamentos que aumenten el riesgo de producir hemorragias, como agentes antiplaquetarios, heparinas, agentes fibrinolíticos y AINEs en uso crónico.

5) Se recomienda utilizar con precaución en condiciones que conlleven un riesgo incrementado de hemorragia. La administración debe interrumpirse en caso de presentar hemorragia.

6) Se recuerda a los profesionales sanitarios la necesidad de notificar las sospechas de reacciones adversas, en particular por tratarse de fármacos de reciente comercialización.

En los casos de insuficiencia cardíaca severa se requiere suma precaución en la dosificación, ya que la activación o la gamma-carboxilación de los factores de la coagulación pueden estar reducidas a causa de la congestión hepática, por el contrario, al revertir la congestión hepática pueden requerirse dosis mayores.

Precauciones:

Se recomienda el control minucioso de los pacientes en los cuales la unión de ACENOCUMAROL a las proteínas plasmáticas puede estar reducida, p.ej. tirotoxicosis, tumores, nefropatías, procesos infecciosos e inflamatorios.

Se recomienda especial cuidado en los pacientes con disfunción hepática, ya que puede estar alterada también la síntesis de los factores de la coagulación o puede haber una disfunción plaquetaria subyacente. Los trastornos que afectan la absorción gastrointestinal pueden alterar el efecto anticoagulante de ACENOCUMAROL TAURO. Se tendrá precaución en los pacientes con certeza o sospecha de deficiencia de proteína C o de proteína S (por ejemplo, sangrado anormal consecutivo a una lesión) (ver "Reacciones Adversas"). La medicación anticoagulante debe ser controlada

con especial cuidado en los pacientes de edad avanzada. Durante el tratamiento con anticoagulantes, las inyecciones intramusculares pueden causar hematomas, por lo que deben evitarse. Las inyecciones subcutáneas e intravenosas, por otra

parte, no conducen a tales complicaciones. 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.

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 en dosis supratrapéuticas 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 1.000 veces mayores que las concentraciones en el plasma humano luego de la administración de dosis habituales.

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.

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.

CENTE AVIVA
 LABORATORIOS TAUBO S.A.
 LABORADO

Form. Ref. Gr. Ua
 Dirección
 P.N. 5325

NSA

26

0411

Se debe aconsejar a las mujeres en edad reproductiva que tomen medidas anticonceptivas durante el tratamiento.

Lactancia

La sustancia activa pasa a la leche materna en cantidades tan pequeñas que no son de temer efectos indeseados en el lactante. 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

Se sugiere un monitoreo especialmente minucioso (ver "Farmacocinética").

Interacciones medicamentosas

Los siguientes fármacos pueden potenciar el efecto anticoagulante de ACENOCUMAROL TAURO: alopurinol, esteroides anabólicos, andrógenos, agentes antiarrítmicos (p. ej. amiodarona, quinidina), antibióticos (p. ej. eritromicina, tetraciclina, neomicina, cloranfenicol y amoxicilina), ácido clofíbrico y derivados y análogos estructurales del ácido clofíbrico, disulfiram, ácido etacrínico, glucagón, cimetidina, derivados imidazólicos (por ejemplo metronidazol y, aun cuando se lo administre localmente, miconazol), sulfonamidas incluso el cotrimoxazol (sulfametoxazol + trimetoprima), sulfonilureas tales como la tolbutamida y la clorpropamida, hormonas tiroideas (incluso la dextrotiroxina), sulfipirazona, simvastatina y tamoxifeno. Los siguientes fármacos alteran la hemostasia y pueden potenciar la actividad anticoagulante de ACENOCUMAROL TAURO, incrementando así el riesgo de hemorragia gastrointestinal: heparina, inhibidores de la agregación plaquetaria, tales como el ácido salicílico y sus derivados (por ejemplo el ácido acetilsalicílico, el ácido paraaminosalicílico, el diflunisal), feniibutazona u otros derivados pirazolónicos (sulfipirazona) y otros fármacos antiinflamatorios no esteroideos. El uso de ACENOCUMAROL TAURO junto con estas sustancias, en consecuencia, no es aconsejable. Cuando se prescribe ACENOCUMAROL TAURO en combinación con estos fármacos, las pruebas de coagulación deben llevarse a cabo con mayor frecuencia. Los siguientes fármacos pueden disminuir el efecto anticoagulante de ACENOCUMAROL TAURO: aminoglutetimida, barbitúricos, carbamacepina, colestiramina (ver "Sobredosificación"), griseofulvina, anticonceptivos orales y rifampicina.

Otras interacciones

Durante el tratamiento concomitante con derivados hidantoínicos puede elevarse la concentración sérica de hidantoína. ACENOCUMAROL TAURO puede potenciar el efecto hipoglucemiante de los derivados de la sulfonilurea. Puesto que no pueden predecirse ni la severidad ni los signos tempranos de las interacciones, los pacientes que reciben ACENOCUMAROL TAURO, en particular si padecen

VP ESN

[Signature]
VICENTE AVILA
LABORATORIOS TAURO S.A.
APODERADO

7
Enfermería
Farm. Roberto R. Avila
Ejército Uruguayo
R.N. 5326

27

0 4 11

asimismo una disfunción hepática, deben disminuir su ingestión de bebidas alcohólicas.

Reacciones adversas:

A las dosis terapéuticas, el medicamento es, generalmente, bien tolerado y no provoca efectos adversos.

Estimación de la frecuencia: muy raros: < 0,01%; raros: ≥ 0,01% a < 0,1%; infrecuentes: ≥ 0,1% a < 1%; frecuentes: ≥ 1% a < 10%; muy frecuentes: ≥ 10%.

Hemorragia: la hemorragia en diversos órganos es un efecto colateral común en asociación con ACENOCUMAROL; su ocurrencia se relaciona con la dosis administrada, la edad del paciente y la naturaleza de la patología subyacente, pero no con la duración del tratamiento.

Tracto gastrointestinal e hígado: Raros: pérdida de apetito, náuseas, vómitos. Muy raros: daño hepático.

Piel: Raros: reacciones alérgicas en forma de urticaria y otras erupciones, alopecia reversible. Muy raros: necrosis cutánea hemorrágica, generalmente asociada con deficiencia congénita de proteína C o de su cofactor, la proteína S, vasculitis.

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. 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: si el paciente no ha estado recibiendo previamente anticoagulantes, se presenta para el tratamiento en el lapso de 1 hora después de la ingesta, no se halla embotado, comatoso o convulsivo y no presenta evidencias de hemorragia, pueden intentarse la emesis con jarabe de ipecacuana y el lavado gástrico con sonda orogástrica de diámetro grande. El lavado gástrico también puede provocar hemorragia. A continuación del lavado gástrico puede administrarse carbón activado. En los pacientes que ya se hallan anticoagulados no debe inducirse la emesis. La reversión de la anticoagulación mediada por la vitamina K puede ser peligrosa en los pacientes que requieren anticoagulación constante (por ejemplo, prótesis de válvulas cardíacas). La colestiramina puede incrementar en grado marcado la eliminación del fármaco por inhibición de la circulación enterohepática.

2

Vicente Avila
VICENTE AVILA
LABORATORIOS TAURO S.A.
APODERADO

Laboratorios Tauro S.A.
Farm. Betancourt, C.R.
Ejército Nacional
M.R. 5213

18

0411



Medidas de emergencia y de sostén: en situaciones de emergencia con hemorragia severa, los factores de la coagulación pueden ser regresados a la normalidad por medio de la administración de sangre entera fresca o plasma congelado fresco.

Antídoto: la vitamina K1 (fitomenadiona) puede antagonizar el efecto inhibitorio de ACENOCUMAROL TAURO sobre la gamma-carboxilación hepática de los factores de la coagulación dependientes de la vitamina K en un plazo de 3 a 5 horas. En el caso de hemorragias no significativas desde el punto de vista clínico, tales como un sangrado nasal breve o hematomas aislados pequeños, a menudo es suficiente la reducción temporaria de la dosis de ACENOCUMAROL. En casos de hemorragia moderada se administrarán 2 a 5 mg de vitamina K1 por vía oral. Si hay evidencias de anticoagulación significativa se administrarán 5 a 10 mg de vitamina K1 por vía IV muy lenta (a una velocidad que no exceda 1mg/minuto).

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano para efectuar los tratamientos específicos, o comunicarse con los centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez (011) 4962 - 6666 / 2247.

Hospital A. Posadas (011) 4654 - 6648 y 4658 - 7777.

Presentaciones:

Comprimidos de 1 mg: cajas de 10, 20, 30, 60, 100, 500 y 1000 comprimidos, los tres últimos para Uso Hospitalario.

Comprimidos de 4 mg: cajas de 10, 20, 30, 60, 100, 500 y 1000 comprimidos, los tres últimos para Uso Hospitalario.

Conservación: Conservar al abrigo del calor (no mayor de 30°C) y de la humedad excesiva.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Director Técnico: ROBERTO PEDRO GARCÍA – Farmacéutico.

Elaborado por: LABORATORIO TAURO S.A.


Planta industrial y Administración: JUAN AGUSTÍN GARCÍA 5420 C1407FXR.
Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Teléfono: Teléfono: 4567-9447 Fax: 4639-0938

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 55.208

Última revisión: Octubre de 2015


VICENTE AVILA
LABORATORIOS TAURO S.A.
APODERADO

LABORATORIOS TAURO S.A.
Farm. Pichard
Director General
1981