

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

TROMBOSTOP 2 mg comprimate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un comprimat conține acenocumarol 2 mg.

Excipienți cu efect cunoscut: α -lactoză monohidrat 18,00mg, β -lactoză anhidră 56,30 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat.

Comprimate lenticulare, de culoare albă sau aproape albă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul și profilaxia bolilor tromboembolice.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Populația generală țintă

Sensibilitatea la anticoagulante prezintă variații inter-individuale și, de asemenea, se poate modifica pe parcursul tratamentului. De aceea, este necesară efectuarea periodică a timpului protrombinei (TP)/International Normalized Ratio (INR) și adaptarea dozelor pacientului în funcție de rezultate. În lipsa acestei posibilități, Trombostop nu trebuie folosit.

Trombostop trebuie administrat în priză unică zilnică.

Pentru adaptarea dozei la diferite stări clinice, vezi, de asemenea, pct. 4.4 și pct. 4.5.

Doza inițială

Doza de Trombostop trebuie individualizată. Dacă valoarea TP/INR înainte de începerea tratamentului se situează în intervalul normal, doza inițială recomandată de Trombostop este între 2 mg pe zi și 4 mg pe zi fără administrarea unei doze de atac. De asemenea, tratamentul poate fi început cu doze de atac, de obicei 6 mg în prima zi, urmată de 4 mg în cea de-a doua zi.

Dacă valoarea TP/INR înainte de începerea tratamentului este anormală, tratamentul trebuie început cu precauție.

Pacienții vârstnici (≥ 65 ani), pacienții cu boală hepatică sau insuficiență hepatică severă cu congestie hepatică sau pacienții malnutriți pot necesita doze mai mici în timpul inițierii tratamentului și pe perioada de întreținere (vezi pct. 4.4).

Trebuie determinată zilnic valoarea TP/INR începând cu a doua sau a treia doză de Trombostop și până când status-ul coagulării este stabilizat în intervalul țintă. Ulterior, intervalul dintre teste poate fi extins, în funcție de gradul de stabilitate a rezultatelor TP/INR. Se recomandă ca probele de sânge pentru analizele de laborator să fie recoltate de fiecare dată în același moment al zilei.

Tratamentul de întreținere și testele de coagulare:

Doza de întreținere diferă de la pacient la pacient și faptul că este adecvată trebuie verificat individual pe baza valorilor TP/INR. Raportul TP/INR trebuie determinat periodic, de exemplu o dată pe lună.

De obicei, dozele de întreținere variază între 1 și 8 mg pe zi, în funcție de pacient, boala de bază, indicația clinică și intensitatea dorită a anticoagulării.

În funcție de indicația clinică, intensitatea optimă a anticoagulării sau intervalul țintă este situat în general între valori ale INR de 2,0 și 3,5 (vezi tabelul 1). În anumite cazuri, pot fi necesare valori INR mai mari, de până la 4,5.

Tabelul 1 INR recomandat* pentru tratament anticoagulant oral

Indicația	INR recomandat
Profilaxia și tratamentul tromboembolismului venos (inclusiv embolismului pulmonar)	2,0-3,0
Fibrilație atrială	2,0-3,0
Post infarct miocardic (cu risc crescut de apariție a complicațiilor tromboembolice)	2,0-3,0
Valve cardiace bioprostetice	2,0-3,0
Profilaxie secundară la pacienți cu sindromul antifosfolipidic	2,0-3,0
Pacienți cu sindromul antifosfolipid și tromboembolism venos în tratament cu antagoniști ai vitaminei K	2,0-3,5
Valve cardiace mecanice	2,0-3,5

* TP, care reflectă reducerea factorilor de coagulare VII, X și II dependenți de vitamina K, este dependent de răspunsul la tromboplastina utilizată pentru testarea TP. Receptivitatea tromboplastinei locale comparativ cu preparatele internaționale de referință ale Organizației Mondiale a Sănătății este reflectată de Indexul Internațional de Sensibilitate (IIS)

“Raportul internațional normalizat” (INR) a fost introdus în scopul standardizării TP. INR este raportul dintre TP plasmatic al pacientului anticoagulat și TP plasmatic normal, utilizându-se aceeași tromboplastină în același sistem de testare, ridicat la puterea unei valori definite de Indexul Internațional de Sensibilitate.

Întreruperea tratamentului

În general, după întreruperea tratamentului cu Trombostop nu există niciun pericol de hipercoagulabilitate reactivă și, prin urmare, nu este necesară reducerea treptată a dozei.

Cu toate acestea, s-a observat în cazuri extrem de rare și la anumiți pacienți cu risc crescut (de exemplu după infarct miocardic) că întreruperea tratamentului anticoagulant trebuie să fie realizată gradual.

Doze uitate

Efectul anticoagulant al Trombostop persistă mai mult de 24 ore. Dacă pacientul uită să administreze doza prescrisă de Trombostop la ora programată, doza trebuie administrată cât mai curând posibil în aceeași zi. Pacientul nu trebuie să administreze doza uitată prin dublarea dozei zilnice pentru a compensa dozele uitate, dar trebuie să ceară sfatul medicului.

Trecerea de la tratamentul cu heparină la anticoagulant oral

În situații clinice care necesită o anticoagulare rapidă se preferă tratamentul inițial cu heparină deoarece efectul anticoagulant al Trombostop este întârziat. Trecerea de la tratamentul cu heparină la Trombostop poate începe concomitent cu tratamentul cu heparină sau poate fi întârziată, în funcție de starea clinică. Pentru a asigura anticoagulare continuă, este recomandată continuarea prescrierii tratamentului cu heparină timp de minimum 4 zile după începerea tratamentului cu Trombostop și continuarea tratamentului cu heparină până când INR se situează în intervalul-țintă timp de cel puțin două zile consecutive. În timpul fazei de tranziție este necesară monitorizarea atentă a anticoagulării.

Tratamentul în timpul intervențiilor stomatologice și chirurgicale

Pacienții care utilizează Trombostop și care sunt supuși unei intervenții chirurgicale sau unor proceduri invazive necesită o supraveghere atentă a coagulării. În anumite situații, de exemplu când zona de operare este limitată și accesibilă pentru a permite utilizarea eficientă a procedurilor locale pentru hemostază, procedurile stomatologice sau procedurile chirurgicale minore pot fi efectuate în timpul anticoagulării continue fără risc exagerat de hemoragie. Decizia pentru întreruperea Trombostop, chiar și pentru o scurtă perioadă de timp, trebuie să aibă atent în vedere riscurile și beneficiile individuale. Introducerea tratamentului anticoagulant cumulativ, de exemplu cu heparină trebuie să se bazeze pe evaluarea atentă a riscurilor probabile de tromboembolism și hemoragie.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

Nu se recomandă utilizarea Trombostop la pacienții cu insuficiență renală severă din cauza riscului crescut de hemoragie. Trebuie avută grijă la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată (vezi pct. 4.3, pct. 4.4 și pct. 5.2).

Insuficiență hepatică

Nu se recomandă utilizarea Trombostop la pacienții cu insuficiență hepatică severă din cauza riscului crescut de hemoragie. Trebuie avută grijă la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată (vezi pct. 4.3, pct. 4.4 și pct. 5.2).

Utilizarea la copii

Experiența cu anticoagulantele orale, inclusiv acenocumarolul, la copii rămâne limitată. Se recomandă prudență și monitorizarea mai frecventă a timpului protrombinei și INR (vezi pct. 4.4).

Utilizarea la vârstnici

Pacienții vârstnici pot necesita doze inițiale și de întreținere mai mici. Se recomandă prudență și o monitorizare mai frecventă a timpului de protrombină și a INR-ului (vezi pct. 4.4 și pct. 5.2).

Mod de administrare

Doza zilnică trebuie luată întotdeauna în același moment al zilei. Comprimatul trebuie înghițit întreg, cu un pahar cu apă.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Sarcina.
- Incapacitatea de cooperare a pacientului și pacienți nesupravegheați (de exemplu pacienți senili nesupravegheați, alcoolici și pacienți cu tulburări psihice).

De asemenea, Trombostop este contraindicat în stările în care riscul de hemoragie este mai mare decât beneficiul clinic posibil, de exemplu:

- Diateze hemoragice și/sau discrazii sanguine hemoragice.

- Imediat înainte sau ulterior intervențiilor chirurgicale la nivelul sistemului nervos central, precum și al ochiului sau intervenții intense traumatizante care implică expunerea extinsă a țesuturilor.
- Ulcere peptice sau hemoragii gastrointestinale, urogenitale, ale aparatului respirator, precum și hemoragii vasculare cerebrale, pericardită acută, revărsat pericardic, endocardite bacteriene.
- Hipertensiune arterială severă.
- Insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.2).
- Insuficiență renală severă (vezi pct. 4.2).
- Activitate fibrinolitică crescută (de exemplu, după intervenții chirurgicale la nivel pulmonar, la nivelul prostatei, la nivelul uterului).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Insuficiență hepatică

La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară și moderată se impune o atenție deosebită, deoarece sinteza factorilor de coagulare poate fi alterată sau poate exista o disfuncție plachetară asociată (vezi, de asemenea, pct. 4.2 și pct. 5.2).

Insuficiență renală

Din cauza posibilității de acumulare a metaboliților în cazul funcției renale afectate, se recomandă precauție la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată. (vezi și pct. 4.2 și pct. 5.2)

Insuficiență cardiacă

În cazul insuficienței cardiace severe este necesară stabilirea unei scheme de tratament foarte precaute, deoarece activarea sau gama-carboxilarea factorilor de coagulare poate fi redusă în prezența congestiei hepatice (vezi, de asemenea, pct. 4.2). Cu toate acestea, după compensarea disfuncției hepatice, poate fi necesară creșterea dozei.

Tulburări hematologice

Trebuie exercitată precauție la pacienții cu deficiență cunoscută sau suspectată (de exemplu sângerare anormală după rănire) de proteină C sau S (vezi pct. 4.8).

Grupe speciale de pacienți

La copii, adolescenți și vârstnici (≥ 65 de ani), se recomandă prudență și o monitorizare mai frecventă a timpului de protrombină și a INR (vezi și pct. 4.2 și 5.2).

Alte situații

În condițiile sau bolile care determină legarea acenocumarolului în reducerea proporției cu proteinele plasmatică (de exemplu, tireotoxicoză, tumori, boli renale, infecții, inflamații), este necesară administrarea Trombostop sub strictă monitorizare medicală.

Bolile care afectează absorbția gastrointestinală pot modifica efectul anticoagulant al Trombostop.

În timpul tratamentului anticoagulant, injecțiile musculare pot determina hematoame, și din acest motiv trebuie evitată această cale de administrare. Pe de altă parte, injecțiile subcutanate sau intravenoase nu duc la apariția unor astfel de complicații.

Scurtarea timpului de protrombină necesar intervențiilor diagnostice sau terapeutice (de exemplu, angiografie, puncție lombară, intervenții chirurgicale minore, extracții dentare) trebuie realizată cu mare prudență.

Calcifilaxia este un sindrom rar de calcificare vasculară cu necroză cutanată, asociată cu un grad mare de mortalitate. Această afecțiune este observată, în principal, la pacienții cu boală renală în stadiu terminal care efectuează ședințe de hemodializă sau la pacienții cu factori de risc cunoscuți, de exemplu deficit de

proteină C sau S, hiperfosfatemie, hipercalcemie sau hipoalbuminemie. La pacienții cărora li s-au administrat antagoniști ai vitaminei K, inclusiv Trombostop, au fost raportate cazuri rare de calcifilaxie și în absența bolii renale. În cazul diagnosticării calcifilaxiei, trebuie să se înceapă tratamentul adecvat și să se ia în considerare oprirea tratamentului cu Trombostop.

Hemoragie

Acenocumarol poate provoca hemoragii majore (inclusiv șoc hemoragic și hipovolemic) sau letale. Factorii de risc pentru sângerare includ intensitate crescută a anticoagulării (INR > 4,0), vârsta ≥ 65 ani, istoric de INR cu variabilitate ridicată, istoric de hemoragie gastrointestinală, hipertensiune arterială, boală cerebrovasculară, boală cardiacă gravă, anemie, neoplasm malign, traumatisme, insuficiență renală, medicamente concomitente (vezi pct. 4.5) și durata lungă a tratamentului cu Trombostop. Monitorizarea periodică a INR trebuie efectuată la toți pacienții tratați. Pacienții cu risc crescut de hemoragie trebuie să beneficieze de monitorizarea mai frecventă a INR, ajustarea atentă a dozei la INR dorit și durata mai scurtă a terapiei.

Trombostop conține lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază (Lapp) sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Există multe interacțiuni posibile între derivații cumarinici și alte medicamente. Interacțiunile cu relevanță clinică sunt prezentate mai jos. Multe dintre acestea sunt doar rapoarte izolate sau au fost raportate mai degrabă cu warfarină, decât cu acenocumarol; pentru completare, toate au fost incluse. Mecanismele implicate în aceste interacțiuni sunt: tulburările de absorbție, inhibarea sau activarea sistemului enzimatic de metabolizare (în principal CYP2C9, vezi, de asemenea, pct. 5.2) și scăderea cantității de vitamină K necesară gama-carboxilării factorilor de coagulare. Este important de notat că anumite medicamente pot interacționa prin mai mult decât un mecanism. Deși numai un număr limitat de interacțiuni au semnificație, orice tratament concomitent prezintă riscul unei interacțiuni. De aceea, este necesară supravegherea atentă, regulată (de 2 ori pe săptămână) a timpilor de coagulare în cazul prescrierii oricărui tratament în asociere cu Trombostop sau la întreruperea unui medicament administrat concomitent.

Interacțiuni care nu recomandă utilizarea concomitentă

Efectele altor medicamente asupra acenocumarolului

Următoarele medicamente potențează activitatea anticoagulantă a acenocumarolului și/sau modifică hemostaza, crescând astfel riscul de apariție a hemoragiei. Medicamentele care modifică hemostaza pot potența activitatea anticoagulantă a Trombostop și, prin urmare, crește riscul de sângerare.

În consecință, Trombostop nu trebuie prescris împreună cu astfel de medicamente, inclusiv:

- heparină (inclusiv heparină cu greutate moleculară mică) (cu excepția situațiilor care necesită anticoagulare rapidă; vezi pct. 4.2),
- antibiotice (de exemplu clindamicina);
- inhibitori ai agregării plachetare (de exemplu dipiridamol, clopidogrel), acid salicilic și derivații săi (de exemplu acidul acetilsalicilic, acidul para-aminosalicilic, diflunisalul).
- clopidogrel, ticlopidina, fenilbutazonă și alți derivați pirazonici (de exemplu sulfpirazona) și alte medicamente antiinflamatoare nesteroidiene incluzând inhibitorii ciclooxigenazei 2 (de exemplu celecoxib), doze mari de metilprednisolon administrat intravenos.

Creșterea INR a fost raportată la pacienții care au luat glucozamină și antagoniști ai vitaminei K orale. Prin urmare, pacienții tratați cu antagoniști ai vitaminei K cu administrare orală trebuie monitorizați îndeaproape la momentul inițierii sau încheierii tratamentului cu glucozamină.

Riscul de sângerare gastrointestinală este mai mare dacă Trombostop este prescris în asociere cu aceste medicamente. În cazul utilizării concomitente inevitabile, trebuie efectuate mai frecvent teste de coagulare.

Interacțiuni de luat în considerare

Următoarele medicamente pot potența efectul anticoagulant al acenocumarolului:

- alopurinol,
- steroizi anabolizanți,
- steroizi androgeni,
- antiaritmice (de exemplu amiodaronă, chinidină),
- antibiotice:
 - antibiotice cu spectru larg (de exemplu amoxicilină, amoxicilină cu acid clavulanic), macrolide (de exemplu eritromicină, claritromicină)
 - cefalosporine de generația a doua și a treia,
 - metronidazol,
 - chinolone (de exemplu, ciprofloxacina, norfloxacina, ofloxacina),
 - tetraciline,
 - neomicină,
 - cloramfenicol,
- derivați de imidazol, inclusiv cei administrați local (de exemplu econazol, fluconazol, ketoconazol, miconazol),,
- sulfonamide incluzând cotrimoxazol (sulfametoxazol + trimetoprim),
- fibrați (de exemplu acid clofibrat), derivate moștenitoare și analogi structurali (de exemplu fenofibrat, gemfibrozil),
- disulfiram,
- acid etacrinic,
- glucagon,
- medicamente antidiabetice orale (de exemplu glibenclamidă),
- sulfoniluree (cum sunt tolbutamida și clorpropamida),
- antagoniști H₂ (de exemplu, cimetidină),
- paracetamol,
- hormoni tiroidieni (inclusiv dextrotiroxina),
- sulfinpirazonă,
- statine (de exemplu fluvastatină, atorvastatină, simvastatină),
- inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei ISRS (de exemplu citalopram, fluoxetină, sertralină),
- tamoxifen
- 5-fluorouracil și analogi,
- tramadol,
- inhibitori ai pompei de protoni (de exemplu, omeprazol),
- activatori de plasminogen (de exemplu, urokinază, streptokinază și alteplază),
- inhibitori ai trombinei (de exemplu, argatroben),
- agenți prokinetici (de exemplu, cisapridă),
- antiacide (de exemplu, hidroxid de magneziu),
- viloxazin.

Inhibitorii CYP2C9 pot potența efectul anticoagulant al acenocumarolului.

Următoarele medicamente pot diminua efectul anticoagulant al acenocumarolului:

- aminoglutetimidă,
- medicamente antineoplazice (azatioprină, 6-mercaptapurină),
- barbiturice (de exemplu fenobarbital),

- carbamazepină,
- colestiramină (vezi pct. 4.9),
- griseofulvină,
- anticoncepționale orale,
- rifampicină,
- inhibitorii proteazei HIV (de exemplu ritonavir, nelfinavir),
- diuretice tiazidice,
- sunătoarea (*Hypericum perforatum*),
- inductorii CYP2C9, CYP2C19 sau CYP3A4 pot scădea efectul anticoagulant al acenocumarolului.

Vitamina E și corticosteroizii (de exemplu, metilprednisolon, prednison) pot diminua efectul anticoagulant al derivaților cumarinici.

Un efect imprezibil asupra anticoagularii, incluzând atât creșterea cât și scăderea activității anticoagulante a fost raportată pentru următoarele medicamente:

- inhibitori de protează HIV (de exemplu, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir).

Efectul acenocumarolului asupra altor medicamente

În timpul tratamentului concomitent cu derivați de hidantoină (cum ar fi fenitoina), concentrația plasmatică a hidantoinii poate crește.

Trombostop poate potența efectul hipoglicemiant al derivaților de sulfoniluree (de exemplu glibenclamidă, glimepiridă).

Deoarece nici severitatea, nici semnele precoce de interacțiune nu pot fi prevăzute, pacienții tratați cu Trombostop și în special cei cu disfuncții hepatice nu trebuie să consume alcool etilic.

Sucul de merișoare este interzis pacienților care primesc Trombostop din cauza riscului teoretic crescut de anticoagulare. Supravegherea medicală suplimentară și monitorizarea INR trebuie luate în considerare la orice pacient tratat cu Trombostop care utilizează regulat suc de merișoare. Nu se cunoaște dacă alte produse care conțin merișoare, ca de exemplu capsulele sau suc concentrat, interacționează cu Trombostop. De aceea, aceeași precauție trebuie respectată și cu aceste produse.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Utilizarea Trombostop ca și a altor derivați cumarinici se poate asocia cu malformații congenitale ale embrionului. Astfel, Trombostop este contraindicat în timpul sarcinii (vezi și pct. 4.3).

Femeile cu potențial fertil trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficiente în timpul tratamentului cu Trombostop.

Alăptarea

Deși Trombostop se elimină în lapte, cantitățile din lapte sunt mici și, de obicei, reacțiile adverse la nou născut nu sunt de așteptat. Totuși, ca măsură de precauție, nou-născutul trebuie să primească profilactic 1 mg de vitamina K₁ săptămânal.

Decizia de alăptare trebuie evaluată cu atenție și poate include teste de coagulare și evaluarea status-ului vitaminei K la nou născuți înainte de sfătuirea femeilor să alăpteze. Femeile care alăptează și sunt tratate

cu Trombostop trebuie monitorizate cu atenție pentru a se asigura că valorile recomandate ale TP/INR nu sunt depășite.

Fertilitatea

Nu există date disponibile privind utilizarea Trombostop și efectul său asupra fertilității la om.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Trombostop nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Cu toate acestea, pacienții trebuie avertizați să aibă asupra lor cardul de avertizare.

4.8 Reacții adverse

Reacțiile adverse (Tabelul 2) sunt enumerate în conformitate cu recomandările clasificării MedDRA (14.0) pe sisteme, aparate și organe. Reacțiile adverse sunt ordonate în funcție de frecvență, cele mai frecvente primele. În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt enumerate în ordinea descrescătoare a gravității. În plus categoria corespondentă de frecvență pentru fiecare reacție adversă se bazează pe următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$, $<1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$, $<1/100$); rare ($\geq 1/10000$, $<1/1000$); foarte rare ($<1/10000$), incluzând raportări izolate.

Hemoragie

Hemoragiile cu diverse localizări reprezintă reacții adverse asociate frecvent cu Trombostop, apariția lor fiind în funcție de doză, vârsta pacientului, natura bolii de bază (dar nu și de durata tratamentului). Au fost raportate decese. Posibilele locații ale hemoragiei includ tractul gastrointestinal, creierul, tractul urogenital, uterul, ficatul, vezica biliară și ochii. Dacă hemoragia apare la un pacient cu un timp de tromboplastină în intervalul terapeutic, trebuie clarificat diagnosticul bolii.

Tabelul 2 Rezumat sub formă de tabel al reacțiilor adverse la medicament

Tulburări ale sistemului imunitar	
Rare:	Hipersensibilitate (de exemplu urticarie, erupții cutanate, dermatită și febră)
Tulburări vasculare	
Frecvente:	Hemoragie
Foarte rare:	Vasculită
Tulburări gastro-intestinale	
Rare:	Scăderea apetitului alimentar, greață, vărsături
Tulburări hepatobiliare	
Foarte rare:	Leziuni hepatice
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	
Rare:	Alopecie
Foarte rare:	Necroză cutanată* (hemoragică)
Cu frecvență „necunoscută”	Calcifilaxie
Tulburări ale sângelui și ale sistemului limfatic	
Cu frecvență „necunoscută”	Anemie (post hemoragie/sângerare)

*De obicei, asociată cu deficiență congenitală a proteinei C sau cofactorul ei, proteina S.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul

sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare la

Agencia Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

Bucuresti 011478- RO

e-mail: adr@anm.ro.

4.9 Supradozaj

Manifestările clinice ale supradozajului sunt puțin probabile la doze unice mari, dar mult mai probabil ca urmare a utilizării prelungite a dozelor zilnice mai mari decât dozele necesare terapeutic. Se recomandă informarea spitalului despre orice doză de Trombostop administrată peste doza terapeutică.

Semne și simptome

Debutul și severitatea simptomelor depind de sensibilitatea individuală la anticoagulante orale, severitatea supradozajului și durata administrării.

Hemoragia este principalul semn al intoxicației și poate apărea în decurs de 1-5 zile de la ingestie. Pot apărea epistaxis, hematemeză, hemoptizie, hemoragie gastrointestinală, sângerare vaginală, hematurie (cu colică renală), sângerare cutanată, sângerare gingivală, hematoame și sângerare la nivelul articulațiilor sau menoragie. Alte simptome includ tahicardie, hipotensiune arterială, tulburări circulatorii periferice cauzate de pierderea de sânge, greață, vărsături, diaree și dureri abdominale.

Testele de laborator evidențiază valori foarte scăzute ale valorii Quick (sau valori crescute ale TP/INR), prelungirea marcată a timpului de recalcifiere sau a timpului de tromboplastină și perturbarea gama-carboxilării factorilor II, VII, IX, X.

Tratament

Necesitatea sau oportunitatea tratamentului cu lavaj gastric suplimentar administrării de cărbune activat și colestiramină este controversată. Beneficiile acestor tratamente trebuie evaluate împreună cu riscul de hemoragie pentru fiecare pacient.

Măsuri de urgență și de susținere

În situații de urgență provocate de hemoragie severă, factorii de coagulare pot fi aduși la normal prin administrarea de sânge integral proaspăt sau plasmă proaspătă înghețată, concentrat complex de protrombină sau factor recombinat VIIa împreună cu vitamina K₁.

Antidot

Vitamina K₁ (fitomenadiona) poate antagoniza efectul inhibitor al Trombostop asupra gama-carboxilării hepatice a factorilor de coagulare dependenți de vitamina K în 3-5 ore.

În cazul apariției hemoragiei ne semnificative din punct de vedere clinic (INR <4,5), cum sunt sângerarea nazală redusă sau mici hematoame izolate, o reducere temporară a dozei de Trombostop sau neadministrarea ei este de obicei suficientă.

În cazul unei valori ridicate a INR (INR 4,5-10), fără hemoragie semnificativă, întrerupeți tratamentul cu Trombostop.

În cazul unei valori ridicate a INR (INR > 10), fără hemoragie semnificativă, întrerupeți tratamentul cu Trombostop și administrați oral 1-5 mg de vitamina K₁.

Dozele de vitamina K₁ mai mari de 5 mg pot determina rezistența la terapia cu anticoagulante orale timp de câteva zile. Dacă este necesar un medicament anticoagulant, heparina poate fi utilizată temporar, deși terapia anticoagulantă orală trebuie reluată în același timp și tratamentul cu heparină trebuie întrerupt după atingerea intervalului terapeutic. În cazul hemoragiilor care pun viața în pericol, administrarea de

transfuzii intravenoase de plasmă proaspătă congelată sau sânge integral, concentrat complex sau factor VIIa recombinant suplimentat cu vitamina K₁ poate suprima efectele Trombostop. Tratamentul cu Trombostop trebuie reluat când INR se situează în intervalul țintă în cazul hemoragiei moderate până la severe.

5. PROPRIETAȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: produse antitrombotice, antagoniști ai vitaminei K, codul ATC: B01AA07

Acenocumarolul, substanța activă din Trombostop, este un derivat cumarinic și acționează ca și antagonist al vitaminei K. Antagoniștii vitaminei K realizează efectul lor anticoagulant prin inhibarea reductazei epoxid-vitamina K, cu scăderea ulterioară a gama-carboxilării unor molecule de acid glutamic situate în porțiunea terminală a factorilor de coagulare II (protrombină), VII, IX, X și a proteinei C sau a cofactorului ei, proteina S. Gama-carboxilarea are o influență semnificativă asupra interacțiunii factorilor de coagulare cu ionii de calciu. Fără această reacție nu se poate iniția coagularea sanguină.

În funcție de mărimea dozei inițiale, acenocumarolul determină alungirea TP/INR cu aproximativ 36-72 ore.

La întreruperea medicației, TP/INR revine, de obicei, la normal în câteva zile.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Acenocumarolul, un amestec racemic de enantiomeri R(+) și S(-), se absoarbe rapid, biodisponibilitatea după administrarea orală fiind de cel puțin 60%. Concentrația plasmatică maximă, de $0,3 \pm 0,05$ $\mu\text{g/ml}$, este atinsă în 1-3 ore după administrarea unei doze unice de 10 mg. Concentrația plasmatică maximă și aria de sub curba concentrației în funcție de timp (ASC) sunt proporționale cu doza în intervalul de 8-16 mg.

Deoarece concentrația plasmatică variază individual foarte mult, nu se poate stabili o corelație între concentrația plasmatică a acenocumarolului și nivelul aparent al protrombinei.

Distribuție

Cea mai mare parte din acenocumarolul administrat este distribuit în plasmă, 98,7% fiind legat de proteinele plasmatică (în special, albumina). Volumul aparent de distribuție este de 0,16-0,18 l/kg pentru enantiomerul R(+) și de 0,22-0,34 l/kg pentru enantiomerul S(-).

Acenocumarolul se excretă în laptele matern în cantități foarte mici practic nedetectabile prin metode analitice curente. De asemenea, el traversează bariera fetoplacentară (vezi pct. 4.6).

Metabolizare

Acenocumarolul se metabolizează în cea mai mare parte. 6- și 7- hidroxilarea ambilor enantiomeri ai acenocumarolului sunt principalii metaboliți și citocromul P450 2C9 este principalul catalizator în formarea acestor patru metaboliți. Alte enzime implicate în metabolismul (R)-acenocumarol sunt CYP1A2 și CYP2C19. Reducerea grupării ceto duce la formarea a doi metaboliți carbinolici. Prin reducerea grupării nitro se formează un metabolit amino. Toți acești produși de metabolizare a acenocumarolului par a fi inactivi la om dar sunt toți activi într-un model animal. Variabilitatea genetică asociată CYP2C9 realizează 14% din variabilitatea interindividuală a răspunsului farmacodinamic al acenocumarolului.

Eliminare

Acenocumarolul este eliminat din plasmă cu un timp de înjumătățire plasmatică de 8-11 ore. Clearance-ul aparent plasmatic după administrarea orală este 3,65 l/oră. Clearance-ul total plasmatic al enantiomerului

R (+) al acenocumarolului, care are o activitate anticoagulantă mai mare, este mai mic decât cel al enantiomerului S(-).

Mai puțin de 0,12-0,18% din doză se excretă nemodificată prin urină. Excreția cumulativă de metaboliți și acenocumarol în decursul unei săptămâni reprezintă 60% din doza eliminată urinar și 29% din doza eliminată prin fecale.

Grupe speciale de pacienți

Caracteristici la pacienții vârstnici

Într-un studiu, concentrațiile plasmatice de acenocumarol care au determinat o anumită concentrație de protrombină au fost mai mari la pacienții peste 70 ani față de pacienții tineri, deși dozele administrate nu au fost mai mari.

Insuficiență renală

Nu sunt disponibile informații farmacocinetice privind administrarea acenocumarol la pacienții cu insuficiență renală. În funcție de eliminarea acenocumarolului pe cale renală, nu poate fi exclusă posibilitatea acumulării metaboliților la pacienți cu funcție renală afectată. Prin urmare, utilizarea acenocumarolului este contraindicată la pacienți cu insuficiență renală severă și trebuie avută grijă la pacienți cu insuficiență renală ușoară până la moderată (vezi și pct. 4.2, 4.3 și 4.4).

Insuficiență hepatică

Nu sunt disponibile informații farmacocinetice privind administrarea acenocumarol la pacienții cu insuficiență hepatică. În funcție de metabolizarea acenocumarolului și posibilelor activități enzimatic reduse, CYP2C9, CYP1A2 și CYP3A4, eliminarea poate fi redusă. Prin urmare, utilizarea acenocumarolului este contraindicată la pacienți cu insuficiență hepatică severă și trebuie avută grijă la pacienți cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată (vezi și pct. 4.2, 4.3 și 4.4).

Etnia

Sistemele enzimatic CYP2C9 sunt exprimate polimorfic, iar frecvența acestora diferă de la o etnie la alta. La caucazieni, frecvența CYP2C9*2 și CYP2C9*3 este de 12%, respectiv 8%. Pacienții cu una sau mai multe dintre aceste alele CYP2C9 prezintă o eliminare mai redusă a S-acenocumarolului. La pacienții de origine africană, CYP2C9*2 și CYP2C9*3 apar cu frecvențe mai mici de 1-4%, respectiv 0,5-2,3%, comparativ cu caucazienii. Populația japoneză prezintă frecvențe mai mici ale alelelor de 0,1%, respectiv 1-6%, pentru CYP2C9*2 și CYP2C9*3.

Doza de întreținere de acenocumarol diferă în funcție de genotip.

Informații detaliate privind doza medie și mediană de întreținere bazată pe genotipul CYP2C9 sunt prezentate în tabelul de mai jos:

Tabelul 3 Genotip CYP2C9 și doza de întreținere a acenocumarolului

Genotip	N	Doza medie (mg/săptămână)	DS	Doza mediană (mg/săptămână)	Interval
CYP2C9*1	169	17,1	8,7	15,8	2,3- 61
CYP2C9*2	90	14,4	6,3	13,5	3,5- 37,3
CYP2C9*3	48	11,0	5,1	10,5	2,3- 22

5.3 Date preclinice de siguranță

Toxicitate

După o singură doză (acută) administrată oral și/sau intravenos, acenocumarolul a prezentat un mic grad de toxicitate la șoarece, șobolan și iepure. La câine a apărut toxicitate orală acută ridicată.

În studiile cu doze repetate, ficatul pare a fi principalul organ țintă în ceea ce privește toxicitatea derivaților cumarinici, inclusiv acenocumarolul. Administrarea acestor substanțe în doze excesive farmacologic poate determina hemoragii.

Toxicitatea asupra funcției de reproducere, teratogenitate

Nu s-au efectuat experimente privind toxicitatea asupra funcției de reproducere la animale cu acenocumarol. Cu toate acestea, interferențele placentare și transplacentare cu factorii de coagulare dependenți de vitamina K pot determina anormalități embrionice și fetale și hemoragii la nou născuți atât la animale cât și la oameni (vezi și pct. 4.6).

Mutagenitate

Din investigațiile *in vitro* asupra bacteriilor și sistemelor celulare de mamifere, incluzând determinarea reparării ADN-ului asupra hepatocitelor de șobolan, se poate concluziona că acenocumarolul și/sau metabolizii săi nu manifestă niciun efect mutagenic. Un studiu *in vitro* asupra limfocitelor umane a demonstrat o activitate mutagenă moderată la o concentrație de acenocumarol de 500 până la 1000 de ori mai mari decât concentrațiile determinate în plasma umană după tratament cu acenocumarol.

Carcinogenitate

Nu s-au efectuat studii la animale de expunere pe toată perioada vieții la acenocumarol.

Cumarina a indus o creștere a incidenței tumorilor pulmonare și hepatice benigne la șoareci și a tumorilor renale benigne la șobolan. Tumorile hepatice la șobolani și tumorile pulmonare la șoareci sunt considerate a fi asociate cu căi metabolice specifice speciei la aceste specii. Hepatotoxicitatea cumarinei și a derivaților săi la șobolan este implicat asociată cu inducția enzimatică și calea de metabolizare a cumarinei și/sau a metabolizilor săi specifice la această specie de rozătoare. Tumorile renale observate la șoareci masculi sunt considerate un efect specific speciei.

6. PROPRIETAȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Stearat de magneziu,
 α -Lactoză monohidrat,
 β -Lactoză anhidră,
Celuloză microcristalină tip PH 102,
Dioxid de siliciu coloidal anhidru.

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 25°C, în ambalajul original.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu 3 blistere din Al/PVC a câte 10 comprimate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Fără cerințe speciale.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINATORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

TERAPIA S.A.

Str. Fabricii nr. 124, Cluj-Napoca, cod 400632, România

8. NUMARUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

14886/2023/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Februarie 2023

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Februarie 2023

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>.