

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

SINTROM 4 mg comprimate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un comprimat conține acenocumarol 4 mg.

Excipient(ți) cu efect cunoscut: lactoză monohidrat 304,4 mg

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat

Comprimate rotunde, albe, cu margini rotunjite marcate pe o față cu „CG”, cealaltă față prezintă 2 linii mediane în formă de cruce, având marcat „A” pe fiecare sfert.

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, Sintrom nu trebuie folosit.

Sintrom 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 Sintrom trebuie individualizată. Dacă valoarea TP/INR înainte de începerea tratamentului se situează în intervalul normal, doza inițială recomandată de Sintrom 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 Sintrom 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, tratamentul cu Sintrom poate fi întrerupt fără a fi nevoie de reducerea treptată a dozelor. Cu toate acestea, s-a observat în cazuri extrem de rare și la anumiți pacienți cu risc crescut (de exemplu după infarct miocardic) apariția „hipercoagulabilității de rebound”. La acești pacienți, întreruperea tratamentului anticoagulant trebuie să fie realizată gradual.

Doze uitate

Efectul anticoagulant al Sintrom persistă mai mult de 24 ore. Dacă pacientul uită să administreze doza prescrisă de Sintrom 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 Sintrom este întârziat. Trecerea de la tratamentul cu heparină la Sintrom 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 Sintrom 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 Sintrom 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 Sintrom, 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 Sintrom 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).

Insuficiență hepatică

Nu se recomandă utilizarea Sintrom 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).

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 (≥65 ani)

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).

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, Sintrom 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 intens traumatizante care implică expunerea extinsă a țesuturilor.
- Ulcere peptice sau hemoragii gastro-intestinale, urogenitale, ale aparatului respirator, precum și hemoragii vasculare cerebrale, pericardită acută, revărsat pericardic, endocardite bacteriene.
- Hipertensiune arterială severă.
- Insuficiență hepatică severă.
- Insuficiență renală severă.
- Activitate fibrinolică crescută 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).

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)

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).

Calcifilaxie

Calcifilaxia este un sindrom rar de calcificare vasculară cu necroză cutanată, asociată cu un grad mare de mortalitate. Afecțiunea 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 Sintrom, 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 Sintrom.

Hemoragie

Sintrom 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 Interacțiuni) și durata lungă a tratamentului cu Sintrom. Monitorizarea periodică a INR trebuie efectuată la toți pacienții tratați.

Grupe speciale de pacienți

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

Alte situații

În afecțiunile sau bolile care determină legarea acenocumarolului în proporție redusă de proteinele plasmatică (de exemplu tireotoxicoza, tumori, boli renale, infecții, inflamații), este necesară administrarea Sintrom sub stricta supraveghere medicală.

Bolile ce afectează absorbția gastro-intestinală pot modifica efectul anticoagulant al Sintrom.

În timpul tratamentului anticoagulant, injecțiile intramusculare pot determina hematoame, motiv pentru care trebuie evitată această cale de administrare. Pe de altă parte, injecțiile subcutanate sau intravenoase nu conduc la apariția acestor complicații.

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

Comprimatele de Sintrom conțin 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. 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 Sintrom sau la întreruperea unui medicament administrat concomitent.

Interacțiuni care nu recomandă utilizarea concomitentă

Efectele altor medicamente asupra acenocumarolului

Următoarele medicamente potențază activitatea anticoagulantă a acenocumarolului și/sau modifică hemostaza, crescând astfel riscul de apariție a hemoragiei:

- heparină, (cu excepția situațiilor care necesită anticoagulare rapidă; vezi pct. 4.2),
- inhibitori ai agregării plachetare cum sunt acid salicilic și derivații săi (de exemplu acidul acetilsalicilic, acidul para-aminosalicilic, diflunisalul), clopidogrel, ticlopidin,
- fenilbutazonă și alți derivați pirazolonici (de exemplu sulfpirazona) și alte medicamente antiinflamatoare nesteroidiene incluzând inhibitorii ciclooxigenazei 2 (de exemplu celecoxib),

Astfel, utilizarea Sintrom cu aceste substanțe nu este recomandată. Când Sintrom este prescris în asociere cu aceste medicamente trebuie efectuate mai frecvent testele de coagulare.

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

Interacțiuni de luat în considerare

Următoarele medicamente pot potența efectul anticoagulant al acenocumarolului: allopurinol, steroizi anabolizanți, androgeni, antiaritmice (de exemplu amiodaronă, chinidină), antibiotice (de exemplu amoxicilină, cefalosporine de generația a doua și a treia, cloramfenicol, eritromicină, fluorochinolone, neomicină, tetraciclina), cimetidină, disulfiram, acid etacrinic, fibrați (de exemplu acid clofibrat), glucagon, derivați imidazolici (de exemplu metronidazol și miconazol administrat chiar și local), paracetamol, inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei ISRS (de exemplu citalopram, fluoxetină, sertralină), statine (de exemplu fluvastatină, atorvastatină, simvastatină), sulfonamide incluzând cotrimoxazol (sulfametoxazol + trimetoprim), sulfoniluree (cum sunt tolbutamida și clorpropamida), hormoni tiroidieni (inclusiv dextrotiroxina), tamoxifen, 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) și viloxazin, vitamina E, corticosteroizi (de exemplu, metilprednisolon, prednison), și inhibitori ai CYP2C9.

Următoarele medicamente pot diminua efectul anticoagulant al acenocumarolului: aminoglutetamide, medicamente antineoplazice (azatioprină, 6-mercaptopurină), barbiturice (de exemplu fenobarbital), carbamazepină, colestiramină (vezi pct. 4.9), inhibitorii proteazei HIV (de exemplu ritonavir, nelfinavir), griseofulvină, anticoncepționale orale, rifampicină, sunătoarea (*Hypericum perforatum*) (această interacțiune a fost descrisă pentru warfarină și fenprocumonă și nu poate fi exclusă pentru acenocumarol).

Inductorii CYP2C9, CYP2C19 sau CYP3A4 pot scădea efectul anticoagulant al acenocumarolului.

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

Componente ale alimentelor cu conținut ridicat de vitamina K

Alimentele cu conținut ridicat de vitamina K pot diminua efectele acenocumarolului.

Efectele Acenocumarol asupra altor medicamente

În timpul tratamentului concomitent cu derivați hidantoinici (cum este fenitoina), concentrația plasmatică a hidantoinii poate crește.

Sintrom poate potența efectul hipoglicemic al derivaților de sulfoniluree.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei aflate la vârsta fertilă

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

Sarcina

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

Alăptarea

Deși Sintrom se elimină în lapte, cantitățile din lapte sunt mici și, de obicei, reacțiile adverse la nou născut nu sunt de așteptat.

Decizia de alăptare trebuie evaluată cu atenție și poate include teste de coagulare și evaluarea status-ului vitaminei K la nou născuți înainte de sfătuiră femeilor să alăpteze. Femeile care alăptează și sunt tratate cu Sintrom trebuie monitorizate cu atenție pentru a se asigura că valorile recomandate ale TP/INR nu sunt depășite.

În cazul alăptării, noului născut trebuie să i se administreze profilactic 1 mg vitamină K₁ pe săptămână.

Fertilitatea

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

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

Sintrom nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

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 Sintrom, apariția lor fiind în funcție de doză, vârsta pacientului, natura bolii de bază (dar nu și de durata tratamentului).

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

Tulburări ale sistemului imunitar	
Rare:	Hipersensibilitate (de exemplu urticarie, erupții cutanate)
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

*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

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

Bucuresti 011478- RO

Tel: + 4 0757 117 259

Fax: +4 0213 163 497

e-mail: adr@anm.ro.

4.9 Supradozaj

Chiar dacă doza administrată – care poate fi mare – nu este, de obicei, periculoasă, utilizarea îndelungată a unor doze zilnice mai mari decât cele terapeutice duce la apariția manifestărilor clinice de supradozaj.

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 cu medicamente anticoagulante orale. Cele mai frecvente simptome sunt: hemoragie cutanată (80%), hematurie (52%), hematoame, hemoragie gastro-intestinală, hematemeză, hemoragii uterine, epistaxis, sângerări gingivale și hemoragii la nivelul articulațiilor.

Testele de laborator relevă valori foarte 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 sirop de ipeca, 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, la orice valori ale INR, 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 Sintrom 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 Sintrom sau neadministrarea ei este de obicei suficientă.

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

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

Dacă există dovada unei hemoragii semnificative (la orice valoare a INR), trebuie întrerupt tratamentul cu Sintrom și trebuie administrate i.v., foarte încet, 5-10 mg vitamina K₁ (la o viteză care să nu depășească 1 mg pe minut).

Tratamentul cu Sintrom 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 Sintrom, 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(-).

Numai 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 plasmatică 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 metabolitelor 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 enzimatică 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 enzimatice 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 0-1 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

Studii clinice

Nu au fost efectuate recent studii clinice cu Sintrom.

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 metaboliții 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 implicit asociată cu inducția enzimatică și calea de metabolizare a cumarinei și/sau a metaboliților 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

Lactoză monohidrat,
Amidon de porumb,
Amidon pregelatinizat (Sta – Rx 1500),
Dioxid de siliciu coloidal anhidru,
Stearat de magneziu.

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

5 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Nu sunt necesare condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu 2 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

MERUS LABS LUXCO II S.à.R.L.
208 Val des Bons Malades, L-2121 Luxembourg, Luxemburg

8. NUMARUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

2606/2010/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Mai 2010

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Martie, 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>.