
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Sintrom, 4 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki zawiera jako substancję czynną 4 mg acenokumarolu

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: Laktoza jednowodna (304,4 mg).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka.

Białe, okrągłe, płaskie z zaokrąglonymi krawędziami tabletki. Po jednej stronie wytłoczone: „CG”, z drugiej linia podziału w kształcie krzyża, umożliwiająca podział na cztery równe części, w każdej z nich wytłoczona jest litera „A”.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie i zapobieganie chorobom zakrzepowo - zatorowym.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Zasady ogólne

Wrażliwość na działanie leków przeciwzakrzepowych jest różna u poszczególnych pacjentów i może się także zmieniać w trakcie leczenia. Z tego powodu, jest konieczne regularne przeprowadzanie oznaczeń czasu protrombinowego PT/INR (znormalizowany współczynnik międzynarodowy) i w oparciu o ich wyniki ustalanie odpowiedniego dawkowania. W przypadkach, gdy nie jest to możliwe, nie należy stosować produktu leczniczego Sintrom.

Lek należy stosować raz na dobę.

Zmiany dawkowania w różnych stanach klinicznych - patrz punkty: 4.4 i 4.5.

Dawka początkowa

Schemat dawkowania produktu leczniczego Sintrom musi być ustalany indywidualnie.

Jeśli przed rozpoczęciem leczenia czas protrombinowy PT/INR mieści się w zakresie normy, to zazwyczaj zalecana dawka początkowa wynosi od 2 mg/dobę do 4 mg/dobę, bez przyjmowania dawki wysycającej. Leczenie można rozpocząć również od podania dawki wysycającej - zazwyczaj 6 mg/dobę w pierwszym dniu i 4 mg/dobę w drugim dniu podawania leku.

Jeśli czas protrombinowy PT/INR, oznaczony przed rozpoczęciem leczenia, jest nieprawidłowy, leczenie należy wprowadzać ostrożnie.

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat), z chorobami wątroby lub ciężką niewydolnością serca i przekrwieniem wątroby oraz pacjenci niedożywieni mogą wymagać mniejszych dawek w czasie rozpoczynania terapii i leczenia podtrzymującego (patrz punkt 4.4).

Należy codziennie oznaczać czas protrombinowy PT/INR, zaczynając od drugiej lub trzeciej dawki produktu leczniczego Sintrom i do czasu ustabilizowania się parametrów układu krzepnięcia w optymalnym zakresie docelowym. Później odstępy czasu pomiędzy kolejnymi badaniami można wydłużyć, zależnie od utrzymywania się parametrów PT/INR na stałym poziomie. Zaleca się, aby próbki krwi do badań laboratoryjnych były zawsze pobierane o tej samej porze dnia.

Lekarz powinien ocenić, czy pacjent jest w stanie podzielić tabletkę Sintrom, 4 mg, na cztery równe części.

Leczenie podtrzymujące i testy krzepnięcia

Wielkość dawki podtrzymującej jest różna u poszczególnych pacjentów i musi być ustalana indywidualnie na podstawie wyników regularnie przeprowadzanych badań PT/INR.

Odpowiednie ustalenie indywidualnej dawki podtrzymującej jest możliwe do osiągnięcia tylko poprzez staranne monitorowanie wartości PT/INR, prowadzone w regularnych odstępach czasu - przynajmniej jeden raz w miesiącu, tak aby dawkowanie acenokumarolu pozostawało w zakresie terapeutycznym.

W zależności od pacjenta, choroby, wskazania klinicznego, a także pożądanego działania przeciwzakrzepowego dawka podtrzymująca mieści się zazwyczaj w przedziale pomiędzy 1 mg a 8 mg na dobę.

W zależności od obrazu klinicznego lub wskazania optymalne działanie przeciwzakrzepowe lub zakres docelowy współczynnika INR, do osiągnięcia którego się dąży, zwykle mieści się pomiędzy wartościami 2,0 a 3,5, (patrz tabela). Jedynie indywidualne przypadki wymagają ustalenia INR na poziomie 4,5.

Tabela 1 Zalecany współczynnik INR* dla doustnej terapii przeciwzakrzepowej

Wskazanie	Zalecane INR
Profilaktyka i leczenie zakrzepicy żyłnej (w tym zatory płucne)	2,0-3,0
Migotanie przedsionków	2,0-3,0
Stan po zawale mięśnia sercowego (ze zwiększonym ryzykiem powikłań zakrzepowo-zatorowych)	2,0-3,0
Biologiczne zastawki serca	2,0-3,0
Wtórna profilaktyka u pacjentów z zespołem antyfosfolipidowym	2,0-3,0
Pacjenci z zespołem antyfosfolipidowym z żylną chorobą zakrzepowo-zatorową leczeni antagonistami witaminy K	2,0-3,5
Sztuczne zastawki serca	2,0-3,5

* Czas protrombinowy (PT), obrazujący zmniejszenie zależnych od witaminy K czynników krzepnięcia: VII, X, II, jest zależny od reaktywności tromboplastyny używanej do testów PT.

Reaktywność wyżej wymienionej tromboplastyny, porównywana do referencyjnych preparatów tromboplastyny określonych przez WHO, obrazowana jest przez właściwy jej współczynnik ISI (International Sensitivity Index).

„Międzynarodowy Współczynnik Znormalizowany” (INR) został wprowadzony w celu standaryzacji PT. INR jest stosunkiem czasu protrombinowego osocza pacjenta leczonego lekiem przeciwzakrzepowym, do czasu protrombinowego prawidłowego osocza, z uwzględnieniem współczynnika ISI zastosowanej tromboplastyny. Dzięki temu wynik INR dokonany w standardowych warunkach nie zależy od zastosowanych odczynników laboratoryjnych, co umożliwia jednoznaczną jego interpretację.

Przerwanie leczenia

Zaprzestanie leczenia produktem leczniczym Sintrom może się odbyć bez potrzeby stopniowego zmniejszania dawki. Stwierdzono jednak, że w krańcowo rzadkich przypadkach, u niektórych pacjentów obciążonych dużym ryzykiem (np. po zawale mięśnia sercowego), może wystąpić „nadkrzepliwość z odbicia”. U takich pacjentów przerwanie leczenia przeciwzakrzepowego powinno być przeprowadzone stopniowo.

Pominięcie dawki

Działanie przeciwzakrzepowe produktu leczniczego Sintrom utrzymuje się przez 24 godziny. W razie pominięcia dawki, produkt powinien być przyjęty tego samego dnia tak szybko jak to możliwe. Nie należy podawać kolejnej dawki w przypadku pominięcia dawki poprzedniego dnia. Pacjenta należy poinformować, aby w takim przypadku skonsultował się z lekarzem.

Przejsie z terapii heparyną na Sintrom

W sytuacji klinicznej wymagającej szybkiego zmniejszenia krzepliwości krwi, należy podać heparynę, gdyż działanie przeciwzakrzepowe produktu leczniczego Sintrom występuje z opóźnieniem. Zamiana na produkt leczniczy Sintrom może rozpocząć się jednocześnie z podawaniem heparyny bądź może zostać opóźniona, zależnie od sytuacji klinicznej. Dla utrzymania stałego działania przeciwzakrzepowego wskazane jest kontynuowanie terapii pełną dawką heparyny przez co najmniej 4 dni od rozpoczęcia przyjmowania produktu leczniczego Sintrom oraz kontynuowanie terapii heparyną aż do chwili, gdy wskaźnik INR oznaczany w dwóch kolejnych dniach znajdzie się w przedziale wartości docelowych. W tym czasie konieczne jest szczególne monitorowanie parametrów krzepnięcia.

Stosowanie podczas zabiegów stomatologicznych i operacji

Pacjenci przyjmujący produkt leczniczy Sintrom, poddani zabiegowi chirurgicznemu lub innym inwazyjnym zabiegom, wymagają szczególnego monitorowania parametrów krzepliwości krwi. W szczególnych warunkach, jeśli np. obszar zabiegu jest ograniczony i łatwo dostępny, co pozwala na stosowanie lokalnej hemostazy, mniejsze zabiegi chirurgiczne i stomatologiczne mogą być wykonywane bez konieczności przerywania terapii produktem leczniczym Sintrom i bez nadmiernego ryzyka wystąpienia krwotoku. Decyzja o przerwaniu terapii, nawet na krótki okres, powinna być uważnie rozważona pod względem potencjalnych korzyści i ryzyka. Krótkotrwałe zastąpienie acenokumarolu innym lekiem przeciwzakrzepowym (np. heparyną) powinno być oparte na uważnej ocenie spodziewanego ryzyka wystąpienia powikłań zakrzepowo-zatorowych i krwawienia.

Zaburzenia czynności nerek

Produkt leczniczy Sintrom jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek ze względu na zwiększone ryzyko krwotoku. Należy zachować ostrożność u pacjentów z małym i umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Produkt leczniczy Sintrom jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby ze względu na zwiększone ryzyko krwotoku. Należy zachować ostrożność u pacjentów z małym i umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.2).

Stosowanie u dzieci

Doświadczenie dotyczące stosowania u dzieci doustnych leków przeciwzakrzepowych, w tym acenokumarolu, jest ograniczone. Zaleca się zachowanie ostrożności i częstsze monitorowanie PT/INR (patrz punkt 4.4).

Stosowanie u osób w podeszłym wieku (≥65 lat)

Pacjenci w podeszłym wieku mogą wymagać mniejszej dawki początkowej i mniejszych dawek podtrzymujących. Zaleca się zachowanie ostrożności oraz częstszą kontrolę PT/INR (patrz punkty: 4.4 i 5.2).

Sposób podawania

Dawkę dobową należy zawsze przyjmować o tej samej porze dnia. Tabletki należy połykać w całości, popijając szklanką wody.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na acenokumarol i podobne pochodne kumaryny lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Ciąża.
- Pacjenci niekontrolowani i niezdolni do współpracy (np. niekontrolowani pacjenci w podeszłym wieku, alkoholicy i pacjenci z zaburzeniami psychicznymi).

Produkt leczniczy Sintrom jest także przeciwwskazany w przypadku, gdy ryzyko krwotoku jest większe od przewidywanej po jego zastosowaniu korzyści klinicznej, np.:

- skazy krwotoczne i dyskrazja,
- na krótko przed zabiegiem lub po zabiegu chirurgicznym ośrodkowego układu nerwowego, a także operacji oczu i rozległych zabiegów chirurgicznych,
- choroba wrzodowa żołądka i (lub) dwunastnicy lub krwawienie z przewodu pokarmowego, układu moczowo-płciowego lub oddechowego, a także krwawienie mózgowie, ostre zapalenie osierdzia, wysięk osierdziowy, zapalenie wsierdzia wywołane przez czynniki zakaźne,
- ciężkie nadciśnienie tętnicze,
- ciężkie zaburzenia czynności wątroby (patrz punkt 4.2),
- ciężkie zaburzenia czynności nerek (patrz punkt 4.2),
- zwiększona aktywność fibrynolityczna, która zdarza się po zabiegach chirurgicznych płuc, gruczołu krokowego, macicy, itp.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zaburzenia czynności wątroby

Należy zachować ostrożność u pacjentów z małym i umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby, ponieważ może u nich wystąpić zaburzenie syntezy czynników krzepnięcia lub mogą wystąpić zaburzenia czynności płytek krwi (patrz punkt 4.2 i 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

Ze względu na możliwość kumulacji metabolitów w przypadku zaburzeń czynności nerek, należy zachować ostrożność u pacjentów z małym i umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek (patrz punkt 4.2 i 5.2).

Niewydolność serca

W przypadkach ciężkiej niewydolności serca, należy zastosować schemat bardzo ostrożnego dawkowania, ponieważ aktywacja lub γ -karboksylacja czynników krzepnięcia może być zmniejszona z powodu przekrwienia wątroby (patrz punkt 4.2).

Jednak w przypadku ustąpienia przekrwienia wątroby, może być konieczne zwiększenie dawkowania.

Zaburzenia hematologiczne

Należy zachować ostrożność u pacjentów ze stwierdzonym lub podejrzanym (np. nieprawidłowe krwawienia po urazie) niedoborem białka C lub białka S (patrz punkt 4.8).

Szczególne grupy pacjentów

U dzieci i pacjentów w podeszłym wieku (≥ 65 lat) zaleca się zachowanie ostrożności oraz częstszą kontrolę PT/INR (patrz punkt 4.2).

Inne

Należy zapewnić ścisły nadzór medyczny w przypadkach, gdy współistniejące stany lub choroby mogą zmniejszyć wiązanie produktu leczniczego Sintrom z białkami, np. w przypadku nadczynności tarczycy, nowotworów, chorób nerek, zakażeń i stanów zapalnych.

Zaburzenia wchłaniania w przewodzie pokarmowym mogą zmieniać działanie przeciwzakrzepowe produktu leczniczego Sintrom. Podczas leczenia przeciwzakrzepowego należy unikać podawania wstrzyknięć domięśniowych, gdyż mogą powodować powstawanie krwiaków.

Wstrzyknięcia podskórne i dożylnie nie powodują takich powikłań.

Należy prowadzić szczególną kontrolę w przypadkach, gdy jest konieczne skrócenie czasu protrombinowego, z powodu przeprowadzania zabiegów diagnostycznych lub leczniczych (np. angiografii, nakłucia lędźwiowego, małego zabiegu chirurgicznego, ekstrakcji zęba, itp.).

Laktoza jednowodna

Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Kalcyfilaksja

Kalcyfilaksja jest rzadkim zespołem zwapnienia naczyń krwionośnych z martwicą skóry, związanym z wysoką śmiertelnością. Stan ten jest głównie obserwowany u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek poddawanych dializie lub u pacjentów ze znanymi czynnikami ryzyka, takimi jak niedobór białka C lub S, hiperfosfatemia, hiperkalcemia lub hipoalbuminemia. Rzadkie przypadki kalcyfilaksji zgłaszano u pacjentów przyjmujących antagonistów witaminy K, w tym Sintrom, także u pacjentów, u których nie stwierdzono choroby nerek. Jeśli rozpozna się kalcyfilaksję, należy rozpocząć odpowiednie leczenie, a także rozważyć odstawienie Sintrom.

Krwotok

Sintrom może powodować poważne krwawienie (w tym wstrząs krwotoczny i hipowolemiczny) lub krwawienie ze skutkiem śmiertelnym. Czynniki ryzyka krwawienia są : wysoka intensywność leczenia przeciwzakrzepowego (INR > 4,0), wiek \geq 65 lat, zmienne wartości INR, krwawienie z przewodu pokarmowego w wywiadzie, nadciśnienie tętnicze, choroba mózgowo-naczyniowa, ciężka choroba serca, niedokrwistość, nowotwór złośliwy , uraz, niewydolność nerek, terapia skojarzona (patrz punkt 4.5 - Interakcje) i długotrwała terapia lekiem Sintrom. U wszystkich leczonych pacjentów należy regularnie monitorować wartości INR.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Istnieje wiele możliwych interakcji pomiędzy pochodnymi kumaryny i innymi lekami. Mechanizm tych interakcji może polegać na zaburzeniach wchłaniania, hamowaniu lub indukowaniu metabolizującego układu enzymów (głównie CYP2C9) i zmniejszonej dostępności witaminy K, niezbędnej dla γ -karboksylacji składników kompleksu protrombiny. Należy pamiętać, iż niektóre leki mogą działać synergistycznie w kilku różnych mechanizmach. Każdy rodzaj leczenia może być związany z ryzykiem wystąpienia interakcji, chociaż nie wszystkie interakcje będą istotne. Dlatego w przypadkach przyjmowania produktu leczniczego Sintrom z jakimkolwiek innym lekiem lub odstawienia leku w trakcie leczenia produktem leczniczym Sintrom ważny jest staranny nadzór - w tym częste badania laboratoryjne krzepnięcia krwi (np. dwa razy w tygodniu).

Leki niezalecane do jednoczesnego stosowania

Następujące leki zmieniają hemostazę i mogą nasilać działanie przeciwzakrzepowe produktu leczniczego Sintrom, zwiększając ryzyko wystąpienia krwotoku:

- fenylobutazon lub inne pochodne pirazolonu (sulfinpirazon),

-
- heparyna (z wyjątkiem sytuacji wymagających natychmiastowego zastosowania leku przeciwzakrzepowego),
 - antybiotyki (np. klindamycyna),
 - leki hamujące agregację płytek krwi, takie jak kwas acetylosalicylowy i jego pochodne, kwas p-aminosalicylowy, klopidoogrel, tyklopidyna, prasugrel, tykagrelor, niesteroidowe leki przeciwzapalne (także inhibitory COX-2, np. celekoksyb).

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Sintrom jednocześnie z wyżej wymienionymi lekami. W razie stosowania produktu leczniczego Sintrom w skojarzeniu z tymi lekami, należy częściej wykonywać badania układu krzepnięcia krwi.

Dane dotyczących możliwych interakcji leków z glukozaminą są ograniczone, ale odnotowano zwiększanie się wartości parametru INR podczas stosowania jej z doustnymi antagonistami witaminy K. Z tego względu pacjentów leczonych doustnymi antagonistami witaminy K należy ściśle kontrolować podczas rozpoczynania oraz kończenia leczenia glukozaminą.

W uzasadnionych sytuacjach klinicznych, np. u pacjentów z migotaniem przedsionków z ostrym zespołem wieńcowym czy poddanych angioplastyce z wszczepieniem stentu, zalecane jest łączenie doustnych leków przeciwzakrzepowych z podwójną, a potem jednolekową terapią antyagregacyjną.

Leki wymagające rozważenia

Następujące leki mogą zwiększyć działanie przeciwzakrzepowe produktu leczniczego Sintrom:

- allopuryinol,
- androgeny,
- aktywatory plazminogenu (np. urokinaza, streptokinaza i alteplaza),
- cymetydyna,
- disulfiram,
- fibraty (np. kwas fenofibrowy),
- glukagon,
- hormony tarczycy (w tym dekstrotyroksyna),
- inhibitory enzymu CYP2C9 (np. kwas walproinowy),
- inhibitory pompy protonowej (np. omeprazol),
- inhibitory trombiny (np. argatroban),
- kortykosteroidy (np. metyloprednizolon, prednizon),
- kwas etakrynowy,
- leki antyarytmiczne (np. amiodaron, chinidyna),
- leki prokinetyczne (np. cyzapryd),
- leki przeciwbakteryjne (np. amoksycyklina, cefalosporyny II i III generacji, chloramfenikol, erytromycyna, fluorochinolony, neomycyna, tetracykliny),
- leki zubożniające kwas solny w żołądku (np. wodorotlenek magnezu),
- paracetamol,
- pochodne imidazolu (np. metronidazol, a nawet miejscowo stosowany mikonazol),
- pochodne sulfonylomocznika (takie jak tolbutamid i chlorpropamid),
- SSRI- inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (np. cytalopram, fluoksetyna, sertralina),
- statyny (np. fluwastatyna, atorwastatyna, symwastatyna),
- steroidy anaboliczne,
- sulfonamidy w tym z ko-trimoksazolem (sulfametoksazol i trimetoprym),
- tamoksyfen,
- tramadol,
- wiloksazylna,
- witamina E.

Następujące leki mogą zmniejszać działanie przeciwzakrzepowe produktu leczniczego Sintrom:

- aminoglutetymid,
- barbiturany (fenobarbital),
- doustne środki antykoncepcyjne,
- gryzeofulwina,
- inhibitory proteazy HIV (rytonawir, nelfinawir),
- karbamazepina,
- kolestyramina (patrz punkt 4.9),
- leki przeciwnowotworowe (azatiopryna, 6-merkaptopuryna),
- produkty roślinne zawierające ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*) - ten rodzaj interakcji obserwowano z warfaryną i fenprocumonem i może nie zachodzić w przypadku acenokumarolu,
- ryfampicyna.

Substancje indukujące enzymy CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4 mogą zmniejszać działanie przeciwzakrzepowe acenokumarolu.

Ponieważ nie można przewidzieć nasilenia ani wczesnych objawów interakcji pacjenci przyjmujący Sintrom, zwłaszcza z zaburzeniami czynności wątroby, powinni ograniczyć spożycie alkoholu.

Żywność zawierająca witaminę K

Jedzenie bogate w witaminę K może osłabiać działanie acenokumarolu.

Inne interakcje

W czasie równoczesnego leczenia pochodnymi hydantoiny (jak fenytoina), może wystąpić zwiększenie stężenia hydantoiny w surowicy.

Sintrom może zwiększać hipoglikemizujące działanie pochodnych sulfonilomocznika.

4.6. Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym, w okresie leczenia produktem leczniczym Sintrom powinny stosować skuteczną antykoncepcję.

Ciąża

Stosowanie produktu leczniczego Sintrom, podobnie jak i innych pochodnych kumaryny, może być związane z powstaniem wad rozwojowych zarodka i dlatego jest przeciwwskazany w czasie ciąży (patrz punkt 4.3).

Karmienie piersią

Pomimo, że acenokumarol przenika do mleka kobiet karmiących piersią, to ilości są małe i nie należy oczekiwać działań niepożądanych u dziecka karmionego piersią. Jednakże w takim przypadku, niemowlę powinno otrzymywać profilaktycznie 1 mg witaminy K₁ tygodniowo. Decyzję o ewentualnym karmieniu piersią lekarz powinien podjąć po starannym rozważeniu korzyści i ryzyka. W razie potrzeby należy wykonać odpowiednie badania laboratoryjne układu krzepnięcia krwi i stężenia witaminy K u dziecka. Kobiety karmiące piersią, leczone produktem leczniczym Sintrom powinny być kontrolowane, aby nie dopuścić do przekroczenia prawidłowych wartości PT/INR.

Płodność

Brak danych wykazujących wpływ stosowania produktu leczniczego Sintrom na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Sintrom nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Należy jednak doradzać pacjentom leczonym ambulatoryjnie, aby nosili przy sobie kartę z informacją, że są leczeni lekiem przeciwwzakrzepowym, mając na uwadze możliwość odniesienia przez nich urazów.

4.8 Działania niepożądane

W Tabeli 1 wymieniono działania niepożądane według klasyfikacji układów i narządów MedDRA. W każdej klasie narządów działania niepożądane wymieniono zgodnie z częstością występowania, poczynając od najczęstszych. W każdej grupie częstości występowania działania niepożądane przedstawiono według zmniejszającej się ciężkości. Ponadto, kategorie częstości dla każdego działania niepożądanego określono według następującej konwencji (CIOMS III): bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$) bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Krwotok

Krwotok z różnych narządów jest częstym działaniem niepożądanym występującym po zastosowaniu produktu leczniczego Sintrom.

Wystąpienie krwotoku jest zależne od dawki leku, wieku pacjenta i rodzaju zasadniczej choroby.

Tabela 1.

Zaburzenia układu immunologicznego:	
Rzadko:	Nadwrażliwość (np. pokrzywka, wysypka)
Zaburzenia naczyniowe:	
Często:	Krwotok
Bardzo rzadko:	Zapalenie naczyń
Zaburzenia żołądka i jelit:	
Rzadko:	Zmniejszenie apetytu, nudności, wymioty
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:	
Bardzo rzadko:	Uszkodzenie wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:	
Rzadko:	Łysienie
Bardzo rzadko:	Krwotoczna martwica skóry*
Częstość nieznana:	Kalcyfilaksja
Zaburzenia krwi i układu chłonnego:	
Częstość nieznana:	Niedokrwistość (spowodowana krwotokiem/krwawieniem)

*Zazwyczaj związana z wrodzonym niedoborem białka C lub jego kofaktora białka S

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Podczas gdy pojedyncze dawki, nawet bardzo duże, zwykle nie okazują się niebezpieczne, to kliniczne objawy przedawkowania mogą wystąpić w czasie przedłużonego stosowania dawek dobowych większych od koniecznych do leczenia.

Objawy przedmiotowe i podmiotowe

Wystąpienie i nasilenie objawów podmiotowych jest zależne od indywidualnej wrażliwości na doustne leki przeciwzakrzepowe, stopnia przedawkowania oraz czasu trwania leczenia.

Krwawienie jest głównym objawem przedmiotowym zatrucia doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi. Najczęściej są to: krwawienia do skóry (80 %), krwiomocz (52 %), krwiaki, krwawienia z przewodu pokarmowego, wymioty krwawe, krwawienie z macicy, krwawienia z nosa, dziąseł, krwawienia do stawów.

Badania laboratoryjne wykazują krańcowo małe wartości wskaźnika protrombinowego Quicka (lub duże wartości INR), znaczne przedłużenie czasu rekalcyfikacji lub czasu protrombinowego, zaburzoną γ -karboksylację czynników II, VII, IX i X.

Leczenie

Nie zaleca się stosowania syropu z ipekakuany (wymiotnicy), płukania żołądka z zastosowaniem węgla aktywowanego i kolestyraminy.

Należy porównać potencjalne korzyści zastosowania wyżej wymienionych środków i ryzyko związane z wystąpieniem krwawień u pacjenta.

Stan nagły i postępowanie podtrzymujące:

W przypadku nagłego, ciężkiego krwotoku, niezależnie od poziomu INR, należy przetoczyć świeżą, pełną krew lub świeże, mrożone osocze lub koncentrat czynników zespołu protrombiny (PCC) wraz z witaminą K₁.

Odrutka

Witamina K₁ (fitomenadion) może w ciągu 3 do 5 godzin znieść hamujący wpływ produktu leczniczego Sintrom na wątrobową γ -hydroksylację czynników krzepnięcia zależnych od witaminy K.

W przypadku klinicznie nieistotnych krwawień (INR < 4,5), takich jak krótkotrwałe krwawienie z nosa lub małe pojedyncze krwiaki, często wystarcza okresowe zmniejszenie dawki produktu leczniczego Sintrom.

W przypadkach zwiększonego INR (INR > 4,5 – 10) bez istotnego krwawienia, należy przerwać stosowanie produktu leczniczego Sintrom.

W przypadkach zwiększonego INR (INR > 10) bez istotnego krwawienia, należy przerwać stosowanie produktu leczniczego Sintrom i podać doustnie 1 do 5 mg witaminy K₁.

W przypadkach istotnego krwotoku (niezależnie od poziomu INR), należy przerwać stosowanie produktu leczniczego Sintrom i podać 5 do 10 mg witaminy K₁ dożylnie, bardzo powoli (z szybkością nieprzekraczającą 1 mg/ 1 minutę).

W przypadku krwotoku leczenie produktem leczniczym Sintrom można wznowić, gdy INR znajdzie się w przedziale wartości docelowych.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Lek przeciwzakrzepowy, antagoniści witaminy K,
Kod ATC: B 01 AA 07

Acenokumarol, substancja czynna produktu leczniczego Sintrom to pochodna kumaryny o działaniu antagonistycznym do witaminy K. Antagoniści witaminy K hamują koagulację poprzez zmniejszenie aktywności reduktazy epoksydowej witaminy K i późniejsze zmniejszenie γ -karboksylacji tych cząsteczek kwasu glutaminowego, które są zlokalizowane w kilku miejscach, w pobliżu terminalnych części zarówno czynników krzepnięcia II (protrombiny), VII, IX i X czynnika, jak i białka C lub jego kofaktora białka S. γ -Karboksylacja ma istotny wpływ na interakcję wyżej wymienionych czynników z jonami wapnia. Bez tej reakcji nie może się zacząć proces krzepnięcia krwi. Dotychczas nie ustalano dokładnie w jaki sposób pochodne kumaryny uniemożliwiają witaminie K doprowadzenie do γ -karboksylacji cząsteczek kwasu glutaminowego, znajdujących się w cząstkach wyżej wymienionych czynników krzepnięcia.

W zależności od wielkości początkowej dawki, acenokumarol powoduje przedłużenie czasu protrombinowego (PT/INR) w ciągu 36 do 72 godzin. Po odstawieniu leku, PT/INR powraca do normy po kilku dniach.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Acenokumarol, stanowiący mieszaninę racemiczną enancjomerów R(+) i S(-), jest szybko wchłaniany po podaniu doustnym i co najmniej 60% podanej dawki przenika do krążenia ogólnego. Maksymalne stężenia we krwi wynoszące $0,3 \pm 0,05$ mg/ml są osiąmane w ciągu 1 do 3 godzin po podaniu pojedynczej dawki 10 mg. Maksymalne stężenia w osoczu i pole pod krzywą stężeń we krwi (AUC) są proporcjonalne do wielkości dawki w zakresie dawek 8 do 16 mg.

Ze względu na duże różnice stężeń we krwi u różnych pacjentów, nie można ustalić korelacji pomiędzy stężeniami acenokumarolu w osoczu, a określonym stężeniem protrombiny.

Dystrybucja

Większość podanego acenokumarolu znajduje się w osoczu, w którym 98,7% leku jest związane z białkami osocza, głównie z albuminami. Pozorna objętość dystrybucji enancjomeru R(+) wynosi 0,16 - 0,18 l/kg, a enancjomeru S(-) 0,22 - 0,34 l/kg.

Acenokumarol przenika do mleka kobiet karmiących piersią w bardzo małych ilościach, których nie można wykryć za pomocą zwykle stosowanych metod analitycznych. Substancja ta przenika także przez barierę łożyskową (patrz punkt 4.7).

Metabolizm

Acenokumarol jest metabolizowany wielokierunkowo. Głównymi metabolitami powstającymi przede wszystkim w wyniku działania enzymu CYP450 2C9 na enancjomery acenokumarolu są ich pochodne 6- i 7-hydroksylowe. Inne enzymy uczestniczące w metabolizmie (R)-acenokumarolu to CYP1A2 i CYP2C19. W wyniku redukcji grupy karbonylowej powstają dwa różne metabolity zawierające grupę metylohydroksylową. Redukcja grupy nitrowej prowadzi do powstania metabolitu z grupą aminową. Żaden z powyższych metabolitów nie ma udziału w działaniu przeciwzakrzepowym leku macierzystego u ludzi; u badanych zwierząt wszystkie te metabolity są aktywne.

Odpowiedź na terapię acenokumarolem może być różna ze względu na zmienność genetyczną enzymu CYP2C9, obserwowaną u 14% populacji.

Eliminacja

Okres półtrwania acenokumarolu w osoczu wynosi 8 do 11 godzin; jego klirens osoczowy po podaniu doustnym wynosi do 3,65 l/h. Całkowity osoczowy klirens enancjomeru R(+) acenokumarolu, który wykazuje znamienne większą aktywność przeciwzakrzepową, jest znacznie mniejszy od klirensu enancjomeru S(-).

Tylko 0,12 do 0,18 % podanej dawki jest wydalane w moczu w postaci niezmienionej. Kumulacyjne wydalanie w moczu acenokumarolu i jego metabolitów wynosi w ciągu tygodnia do 60 % podanej dawki leku, a z kałem 29 %.

Szczególne populacje pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

W jednym z badań stężenia acenokumarolu w osoczu, które zapewniały uzyskanie oczekiwanego stężenia protrombiny, były większe u pacjentów powyżej 70. roku życia niż u młodszych pacjentów, chociaż podawane im dawki leku nie były większe.

Zaburzenia czynności nerek

Brak danych klinicznych o farmakokinetyce acenokumarolu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Na podstawie wydalania acenokumarolu z moczem nie można wykluczyć możliwości kumulacji jego metabolitów u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Dlatego u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek stosowanie acenokumarolu jest przeciwwskazane, a u pacjentów z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek należy zachować ostrożność.

Zaburzenia czynności wątroby

Brak danych klinicznych o farmakokinetyce acenokumarolu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Na podstawie metabolizmu acenokumarolu i możliwego osłabienia aktywności enzymów, CYP2C9, CYP1A2 i CYP3A4 istnieje prawdopodobieństwo, że klirens może być zmniejszony. Dlatego u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby stosowanie acenokumarolu jest przeciwwskazane, a u pacjentów z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby należy zachować ostrożność (patrz także punkt 4.2, 4.3 i 4.4).

Grupy etniczne

Układy enzymatyczne CYP2C9 charakteryzują się polimorfizmem, a ich częstość występowania w populacji jest różna. U osób rasy kaukaskiej CYP2C9*2 i CYP2C9*3 występują z częstością odpowiednio 12 i 8%. U pacjentów z co najmniej jednym wariantem alleli CYP2C9 klirens S-acenokumarolu jest zmniejszony. U pacjentów rasy czarnej CYP2C9*2 i CYP2C9*3 występują ze znacznie mniejszą częstością wynoszącą odpowiednio 1-4% i 0,5-2,3% w porównaniu z osobami rasy kaukaskiej. W populacji japońskiej obserwowano mniejsze częstości występowania alleli wynoszące 0,1% i 1-6% odpowiednio dla CYP2C9*2 i CYP2C9*3.

Dawka podtrzymująca acenokumarolu jest różna, w zależności od genotypu.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe informacje o dawce średniej i medianie dawki podtrzymującej, w zależności od genotypu CYP2C9.

Genotyp	N	Średnia dawka (mg/tydzień)	SD	Mediana dawki (mg/tydzień)	Zakres
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

W ostatnim czasie nie prowadzono badań klinicznych z produktem leczniczym Sintrom.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność

Po podaniu jednorazowych doustnych i (lub) dożylnych dawek w badaniach ostrej toksyczności, acenokumarol wykazał mały stopień toksyczności u myszy, szczurów i królików. U psów zaobserwowano dużą toksyczność.

W badaniach po wielokrotnym podaniu, wskazywano na wątrobę, jako główny docelowy narząd toksycznego działania pochodnych kumaryny, włącznie z acenokumarolem. Podanie tych substancji w dawkach znacznie większych od zalecanych może powodować krwotoki.

Szkodliwy wpływ na reprodukcję, teratogenność

Nie przeprowadzono badań szkodliwego wpływu acenokumarolu na reprodukcję i teratogenność. Jednak interferencja łożyskowa i przełożyskowa z zależnymi od witaminy K czynnikami krzepnięcia, może spowodować nieprawidłowości zarodka i płodu oraz krwotoki u noworodków, zarówno u zwierząt, jak i u ludzi (patrz punkt 4.7).

Mutagenność

Z badań *in vitro* na bakteriach i komórkach ssaków, włącznie z testem reperacji DNA przeprowadzonym na hepatocytach szczura, wynika, że acenokumarol i (lub) jego metabolity nie wywierają działania mutagennego. Badanie *in vitro* na ludzkich limfocytach wykazało słabą aktywność mutagenną. Stężenia acenokumarolu były 500 do 1000 razy większe od stężeń acenokumarolu, występujących w ludzkim osoczu w trakcie leczenia acenokumarolem.

Rakotwórczość

Nie prowadzono badań dotyczących wpływu ekspozycji na acenokumarol w okresie całego życia zwierząt.

Kumaryna powodowała zwiększenie częstości występowania guzów płuc i łagodnych guzów wątroby u myszy oraz guzów wątroby i łagodnych guzów nerek u szczurów. Uważa się, że guzy wątroby u szczurów i guzy płuc u myszy mają związek ze specyficznymi szlakami metabolicznymi typowymi dla tych gatunków. Jest rzeczą zrozumiałą, że hepatotoksyczność kumaryny i jej pochodnych u szczurów, jest związana z indukcją enzymatyczną i specyficznymi dla tych gryzoni drogami metabolizmu kumaryny i (lub) jej metabolitów. Uważa się, że guzy nerek obserwowane u samców myszy są działaniem specyficznym dla tego gatunku.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza jednowodna
Magnezu stearynian
Skrobia kukurydziana
Skrobia kukurydziana żelowana
Krzemionka koloidalna bezwodna.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3 Okres ważności

5 lat

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

20 szt. – 2 blistry po 10 szt.

Bister z folii PVC/Aluminium w tekturowym pudełku.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Merus Labs Luxco II S.à.R.L.

208, Val des Bons Malades

L-2121 Luxembourg

Luksemburg

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

R/1739

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 02.04.1994

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 12.08.2013

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Grudzień 2022