

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

Sintrom
4 mg
tableta
acenokumarol

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 tableta sadrži 4 mg acenokumarola.
Pomoćne supstance sa poznatim dejstvom: Laktoza (304,4 mg)
Za potpunu listu pomoćnih supstanci vidjeti odjeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Bijela, okrugla, ravna, sa zakošenim rubovima. Na jednoj strani nalazi se otisak "CG", a na drugoj se ukrštaju otisci "A" u svakom kvadrantu.

Razdjelna crta služi samo da olakša lomljenje radi lakšeg gutanja a ne da se dijele u jednake doze.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Terapija i profilaksa tromboembolijskih oboljenja.

4.2. Doziranje i način upotrebe

Doziranje

Opšta uputstva

Osjetljivost prema antikoagulantnim lijekovima varira od pacijenta do pacijenta, a može da se mijenja i u toku same terapije. Stoga je od suštinskog značaja redovno testiranje protrombinskog vremena (PT)/internacionalnog normalizovanog omjera (INR) te prilagođavanje doze u skladu sa dobivenim rezultatima. Ukoliko ovo nije moguće, ne treba koristiti Sintrom.

Dnevna doza uvijek treba biti propisana kao jedna doza.

Za prilagođavanje doze različitim kliničkim stanjima vidjeti odjeljak 4.4 i 4.5.

Početno doziranje

Doziranje mora biti prilagođeno svakom pacijentu pojedinačno. Ukoliko je PT/INR vrijednost u normalnim granicama prije početka liječenja, uobičajena preporučena doza Sintroma je između 2 mg/dan do 4 mg/dan bez primjene udarne doze. Liječenje se također može početi uz primjenu režima sa udarnom dozom, obično 6 mg prvog dana, te primjenom doze od 4 mg narednog dana.

Ukoliko je protrombinsko vrijeme (PT/INR) u početku terapije abnormalno, liječenje treba započeti sa oprezom. Stariji pacijenti, pacijenti sa bolestima jetre ili ozbiljnim srčanim zatajenjem sa hepatičkom kongestijom ili pothranjeni pacijenti mogu zahtijevati nižu dozu na početku terapije i tokom održavanja terapije (vidjeti odjeljak 4.4).

PT/INR treba određivati svakog dana, od druge ili treće doze Sintroma, i dok se koagulacijski status ne stabilizuje unutar terapijskog raspona. Interval između testova se kasnije može produžiti, ovisno o stabilnosti PT/INR rezultata. Preporučuje se da se uzorci krvi uzimaju svaki put u isto vrijeme dana.

Terapija održavanja i koagulacijski testovi

Budući da u obzir treba uzeti individualne razlike, dozu održavanja treba provjeravati na osnovu PT/INR vrijednosti. PT/INR treba tačno procijeniti u pravilnim intervalima, tj. najmanje jednom mjesečno.

Doza održavanja je općenito između 1 mg i 8 mg dnevno, zavisno od individualnih okolnosti, postojeće bolesti, kliničke indikacije i željenog intenziteta antikoagulacije.

U zavisnosti od kliničke indikacije, optimalan stepen antikoagulacije ili ciljani terapijski omjer INR vrijednosti je između 2,0 i 3,5 (vidjeti tabelu 1). U individualnim slučajevima mogu biti potrebne više vrijednosti INR (do 4,5).

Tabela 1. Preporučeni INR* za oralni antikoagulantnu terapiju

Indikacija	Preporučeni INR
Profilaksa i terapija venskog tromboembolizma, uključujući tromboemboliju	2,0-3,0
Atrijalna fibrilacija	2,0-3,0
Nakon infarkta miokarda (sa povećanim rizikom od tromboembolijskih komplikacija)	2,0-3,0
Bioprostetika srčanog zaliska	2,0-3,0
Sekundarna profilaksa kod pacijenata sa antifosfolipidnim sindromom	2,0-3,0
Pacijenti sa antifosfolipidnim sindromom i venskim tromboembolizmom, tretirani antagonistima vitamina K	2,0 - 3,5
Mehanički srčani zalisci	2,0 - 3,5

* - Protrombinsko vrijeme (PT) koje ukazuje na smanjenje vitamin K ovisnih faktora zgrušavanja 7, 10 i 2 zavisi od odgovora na tromboplastin koji se koristi za mjerenje PT. Odgovor na lokalni tromboplastin, u poređenju sa referentnim preparatima korištenim u mjerenju prema WHO, prikazan je internacionalnim indeksom osjetljivosti (ISI). INR je uveden u svrhu standardizacije PT. INR je omjer između antikoagulanog plazma PT i normalnog plazma PT mjenog korištenjem iste metode i istog tromboplastina, čija je potencija definisana internacionalnim indeksom osjetljivosti.

Prekid liječenja

Liječenje Sintromom se općenito može prekinuti bez postepenog snižavanja doze.

Međutim, u ekstremno rijetkim slučajevima i kod pacijenata sa visokim rizikom (npr. nakon infarkta miokarda) je uočeno ponovno javljanje hiperkoagulacije. U takvih pacijenata je potrebno postepeno prekidati sa terapijom.

Propuštena doza

Antikoagulantni učinak Sintroma traje duže od 24 sata. Ukoliko pacijent zaboravi da uzme dozu Sintroma prema rasporedu, dozu je potrebno uzeti što je ranije moguće istog dana. Pacijent ne treba nadoknaditi propuštenu dozu uzimanjem dvostruke dnevne doze, ali treba kontaktirati svog ljekara.

Prelazak sa terapije heparinom

U kliničkim stanjima koja zahtjevaju brzu antikoagulaciju, preferira se početno liječenje heparinom obzirom da je antikoagulacijski učinak Sintroma odgođen. Prelazak na Sintrom može početi istovremeno sa terapijom heparinom ili kasnije, ovisno o kliničkoj situaciji. Kako bi se osigurala kontinuirana antikoagulacija, preporučuje se nastaviti sa punom dozom heparina dok terapija Sintromom ne dovede do željenog, stabilnog terapijskog učinka, što se određuje PT/INR vrijednošću. Tokom prelazne faze je potrebno pažljivo praćenje antikoagulacije.

Liječenje tokom operativnog ili zahvata na zubima

Potrebno je pažljivo pratiti antikoagulacijski status pacijenata koji koriste Sintrom, a koji se trebaju podvrgnuti operativnom ili invazivnom zahvatu. Pod određenim uslovima, npr. kada je mjesto zahvata ograničeno i ima dobar pristup, te na taj način omogućava učinkovitu upotrebu lokalnih postupaka za hemostazu, stomatološki i manji operativni zahvati se mogu provoditi tokom antikoagulacijske terapije bez izrazitog rizika za krvarenje. Kada se donosi odluka za prekid terapije Sintromom, čak i tokom kraćeg vremena, potrebno je pažljivo procijeniti koristi i rizike za pojedinačnog pacijenta. Uvođenje antikoagulacijskog tretmana za prelazni period, npr. heparinom, treba se zasnivati na pažljivoj procjeni očekivanih rizika tromboembolije i krvarenja.

Posebne populacije pacijenata

Upotreba kod djece

Iskustvo sa oralnim antikoagulansima (uključujući acenokumarol) kod djece je i dalje ograničeno.. Preporučuje se oprez i češće praćenje PT i INR vrijednosti (vidjeti "Upozorenja i mjere opreza").

Upotreba kod starijih pacijenata

Liječenje se mora započeti nižom dozom. Potreban je oprez i češće mjerenje odnosa PT/INR (vidjeti odjeljak 4.4 i 5.2

Pacijenti sa oštećenjem bubrega

Sintrom je kontraindiciran kod pacijenata sa teškim oštećenjem bubrega zbog povećanog rizika od krvarenja. Potreban je oprez kod pacijenata sa blagim do umjerenim oštećenjem bubrega (također pogledati "Kontraindikacije", "Upozorenja i mjere opreza" i "Farmakokinetika").

Pacijenti sa oštećenjem jetre

Sintrom je kontraindiciran kod pacijenata sa ozbiljnim oštećenjem jetre zbog povećanog rizika od krvarenja. Potreban je oprez kod pacijenata sa blagim do umjerenim oštećenjem jetre (također vidjeti "Kontraindikacije", "Upozorenja i mjere opreza" i "Farmakokinetika").

Način primjene

Dnevnu dozu uvijek treba uzeti u isto vrijeme dana. Tabletu treba progutati cijelu sa čašom vode.

4.3. Kontraindikacije

- Poznata preosjetljivost na acenokumarol ili srodne kumarinske derivate, ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odjeljku 6.1;
- Trudnoća;
- Nedostatak kooperabilnosti pacijenta (npr. senilni pacijenti bez nadzora, alkoholičari i pacijenti s psihijatrijskim poremećajima);
- Sintrom je također kontraindiciran u svim stanjima u kojima je rizik od krvarenja veći od potencijalne kliničke efikasnosti, npr kod: hemoragične dijateze i/ili krvne diskrazije; kratko vrijeme prije ili nakon hirurških operacija centralnog nervnog sistema, kao i pri oftalmološkim operacijama, odnosno trauma-hirurških operacija koje uključuju obimnu ekspoziciju tkiva; peptičkog ulkusa ili manifestnog krvarenja u gastrointestinalnom, urogenitalnom traktu ili respiratornom sistemu; cerebrovaskularnog krvarenja, perikarditisa i perikardnog izljeva, i infektivnog endokarditisa; teškog oblika hipertenzije, teškog oboljenja jetre i bubrega (oštećenje jetre ili bubrega); povećane fibrinolitičke aktivnosti koja se javlja nakon operacije pluća, prostate, uterusa itd.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

Oštećenje jetre

Poseban oprez je potreban kod pacijenata sa blagim ili umjerenim oštećenjem jetre zbog mogućnosti pogoršane sinteze faktora koagulacije ili postojeće disfunkcije trombocita (vidjeti "Doziranje i način upotrebe").

Oštećenje bubrega

Zbog mogućnosti akumulacije metabolita Sintroma kod oštećene funkcije bubrega, Sintrom treba koristiti s oprezom kod pacijenata sa blagim do umjerenim oštećenjem bubrega (također vidjeti „Doziranje i način upotrebe" i "Farmakodinamska svojstva").

Zatajenje srca

U slučaju teškog zatajenja srca, mora se primijeniti veoma pažljiv režim doziranja, obzirom da aktivacija ili gama-karboksilacija koagulacijskih faktora može biti snižena u prisustvu jetrene kongestije (vidjeti "Doziranje i način upotrebe"). Međutim, ukoliko je jetrena kongestija reverzna, može biti potrebno povećati dozu.

Hematološki poremećaji

Potreban je oprez kod pacijenata sa poznatim ili suspektnim nedostatkom (npr. nenormalno krvarenje nakon povrede) proteina C ili proteina S (vidjeti "Neželjena dejstva").

Posebne populacije

Kod starijih pacijenata antikoagulantna terapija zahtjeva poseban monitoring. Vrlo je bitna saradnja pacijenta tokom terapije. Stoga je potreban strogi monitoring pacijenata koji su hronični alkoholičari. Kod pedijatrijske populacije i starijih pacijenata (≥ 60 godina) potreban je oprez i češći monitoring odnosa PT/INR (vidjeti odjeljak 4.2).

Razno

Potreban je strog nadzor u slučajevima gdje stanja ili bolesti mogu smanjiti vezivanje acenokumarola za proteine, npr. tirotoksikoza, tumori, oboljenje bubrega, infekcija i inflamacija. Antikoagulantni efekat Sintroma može biti izmjenjen u stanjima koja utiču na gastrointestinalnu apsorpciju.

Tokom liječenja antikoagulantima, intramuskularne injekcije mogu dovesti do hematoma i stoga su kontraindicirane. S druge strane, subkutane i intravenske injekcije ne dovode do ovakvih komplikacija.

Potreban je poseban oprez u slučajevima kada je omjer PT/INR potrebno smanjiti u svrhu dijagnostičkih ili terapijskih procedura, kao što je angiografija, lumbalna punkcija, manje operacije, zubne ekstrakcije i sl. Sintrom sadrži laktozu i stoga nije preporučljiva primjena kod pacijenata sa nasljednim problemima intolerancije laktoze, deficijencije laktaze ili malapsorpcije glukoze i galaktoze.

Kalcifilaksa

Kalcifikacija je rijetki sindrom vaskularne kalcifikacije sa kožnom nekrozom, povezan sa visokom stopom smrtnosti. Slučajevi su primjećeni kod pacijenata sa krajnjim stadijem bolesti bubrega kod dijaliznih pacijenata ili kod pacijenata sa poznatim visokim rizikom kao što je nedostatak proteina C i S, hiperfosfatemija, hiperkalcemija ili hipoalbuminemija. Rijetki slučajevi kalcifikacije su prijavljeni kod pacijenata koji uzimaju antagoniste vitamina K, uključujući i Sintrom, kao i kod pacijenata sa normalnom funkcijom bubrega. U slučaju potvrde kalcifikacije, potrebno je započeti odgovarajuću terapiju i razmotriti prekid terapije Sintromom.

Krvarenje

Sintrom može izazvati velika (uključujući hemoragični i hipovolemijski šok) ili fatalna krvarenja. Faktori rizika za krvarenje uključuju visok intenzitet antikoagulacije (INR > 4,0), starost ≥ 65 godina, historija visoko varijabilnih INR-a, historija gastrointestinalnog krvarenja, hipertenzija, cerebrovaskularna bolest, ozbiljne bolesti srca, anemija, malignost, trauma, bubrežna insuficijencija, prateći lijekovi (vidjeti dio „Interakcije s drugim lijekovima i drugim oblicima interakcija“). Redovno praćenje INR treba provoditi kod svih liječenih pacijenata.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Uopšteno

Postoje mnoge moguće interakcije između kumarina i drugih lijekova. Glavni mehanizam ovih interakcija uključuje poremećaje apsorpcije, inhibiciju ili indukciju sistema metabolizirajućeg enzima (uglavnom CYP2C9 - vidjeti odjeljak 5.2) ili smanjenu dostupnost vitamina K potrebnog za gama-karboksilaciju faktora protrombinskog kompleksa. Važno je naglasiti da neki lijekovi mogu ulaziti u interakciju preko više od jednog mehanizma. Bilo koja druga terapija može uključiti rizik od interakcija, iako nisu sve interakcije značajne. Stoga je suštinsko pažljivo praćenje, i često (npr. dva puta sedmično) treba provoditi koagulacijske testove kada se u početku propisuje bilo koji lijek u kombinaciji sa Sintromom ili se povlači istovremeno primjenjeni lijek.

Efekat drugih lijekova i acenokumarola

Sljedeći lijekovi utiču na hemostazu i mogu potencirati antikoagulantnu aktivnost acenokumarola, te na taj način povećati rizik od krvarenja:

Heparin, (izuzev u situacijama koje zahtijevaju brzu antikoagulaciju), antibiotici (npr. klindamicin), inhibitori agregacije trombocita, poput salicilne kiseline i njenih derivata (npr. acetilsalicilna kiselina, para-aminosalicilna kiselina (PAS), diflunizal), fenilbutazon ili drugi pirazolonski derivati (npr. sulfinpirazon), visoke intravenske doze metilprednizolona, tiklopidina i klopidogrela. Upotreba Sintroma zajedno s ovim supstancama se stoga izričito ne preporučuje. Rizik od gastrointestinalnih krvarenja je povećan kada se drugi nesteroidni antiinflamatorni lijekovi (ibuprofen, diklofenak, naproksen, piroksikam), uključujući inhibitore ciklooksigenaze-2 (celekoksib) koriste u isto vrijeme sa lijekom Sintrom tokom dužeg vremena. Upotreba Sintroma u kombinaciji sa ovim lijekovima se ne preporučuje. Kada se Sintrom propisuje u kombinaciji s nekim od ovih lijekova, potrebno je češće provoditi koagulacijske testove.

Moguće interakcije

Sljedeći lijekovi mogu potencirati antikoagulantni učinak acenokumarola:

Alopurinol, anabolički steroidi, androgeni, antiaritmijski lijekovi (npr. amiodaron, kinidin), antibiotici (npr. eritromicin, tetraciklini, neomicin, hloramfenikol, amoksicilin i III i IV generacija cefalosporina), fluorokinoloni (ofloksacin, pefloksacin, norfloksacin, ciprofloksacin, levofloksacin), fibrati (klofibrinska kiselina), disulfiram, etakrinska kiselina, glukagon, cimetidin, derivati imidazola (npr. metronidazol i, čak lokalno primjenjeni mikonazol), paracetamol, selektivni inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina (SSRI; npr. citalopram, fluoksetin, sertralin), statini (npr. fluvastatin, atorvastatin, simvastatin), sulfonamidi (uključujući ko-trimoksazol, sulfametoksazol i trimetopri), derivatisulfonilureje (poput tolbutamida i hlorpropamida), tiroidni hormoni, uključujući dekstrotiroksin, sulfinpirazon, interferon alfa-2b, tamoksifen i tramadol, inhibitori protonske pumpe (npr. omeprazol), aktivatori plazminogena (npr. urokinaza, streptokinaza i alteplaza), inhibitori trombina (npr. argatroban), prokinetički lijekovi (npr. cisaprid), antacidi (npr. magnezij hidroksid) i viloksazin. Vitamin E i kortikosteroidi (metilprednizolon, prednizon) mogu potencirati antikoagulantnu aktivnost kumarinskih derivata. CYP2C9 inhibitori mogu potencirati antikoagulantnu aktivnost acenokumarola. Cisaprid povećava gastrointestinalnu aktivnost i može povećati apsorpciju oralnih antikoagulanasa.

Povećan INR je prijavljen kod pacijenata koji uzimaju glukozamin i oralne antagoniste vitamina K, koji stoga trebaju biti pažljivo praćeni na početku terapije ili na kraju terapije glukozaminom.

Sljedeći lijekovi mogu smanjiti antikoagulantni učinak acenokumarola:

Aminoglutetimid, antineoplastični lijekovi (azatioprin, 6-merkaptopurin), barbiturati (npr. fenobarbital), primidon, karbamazepin, holestiramin (pogledati "Predoziranje"), inhibitori HIV proteaze (npr. ritonavir, nelfinavir), grizeofulvin, oralni kontraceptivi, rifampicin i kantaron (ova interakcija je opisana sa varfarinom i fenoprokumonom i ne može se isključiti za acenokumarol).

Induktori CYP2C9 CYP2C19 ili CYP3A4 mogu smanjiti antikoagulantni učinak acenokumarola.

Obzirom da se ne mogu predvidjeti ni ozbiljnost ni rani znaci interakcije između Sintroma i velikih količina alkohola, pacijenti koji koriste Sintrom, naročito ako također boluju od hepatičke disfunkcije, trebaju ograničiti unos alkohola.

Hrana bogata vitaminom K

Na aktivnost derivata kumarina može uticati hrana bogata vitaminom K, u zavisnosti od sadržaja vitamina K u unijetoj hrani. Hrana bogata vitaminom K može smanjiti učinak acenokumarola.

Učinci acenokumarola na druge lijekove

Tokom istovremene primjene sa derivatima hidantoina (poput fenitoina), mogu porasti serumske koncentracije hidantoina.

Tokom istovremene primjene sa fenitoinom efekat acenokumarola može biti smanjen ili povećan.

Sintrom može potencirati hipoglikemijski učinak istovremeno primjenjenih derivata sulfonilureje.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Upotreba Sintroma, kao i ostalih kumarinskih derivata, može biti udružena sa pojavom kongenitalnih malformacija embriona. Zbog toga se Sintrom ne smije upotrebljavati u toku trudnoće (vidjeti odjeljak 4.3).

Žene u reproduktivnoj dobi

Žene u reproduktivnoj dobi trebaju preuzeti učinkovite kontraceptivne mjere tokom liječenja Sintromom.

Dojenje

Aktivna supstanca prelazi u majčino mlijeko, ali, prema ograničenim dostupnim podacima, ove količine su toliko male da se ne očekuju neželjeni učinci kod dojenčeta. Odluka o dojenju treba biti pažljivo razmotrena i moraju joj prethoditi testovi koagulacije i procjena statusa vitamina K kod novorođenčadi. Žene koje doje i koriste terapiju Sintromom trebaju biti pomno praćene kako bi se osiguralo da preporučeni odnos PT/INR nije prekoračen. Tokom dojenja preporučuje se davanje 1 mg vitamina K jednom sedmično djetetu, kao profilaksa.

Plodnost

Ne postoje podaci o učinku Sintroma na plodnost kod ljudi.

4.7. Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama

Nije poznato da Sintrom utiče na sposobnosti upravljanja motornim vozilom ili mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Neželjeni efekti su navedeni na osnovu sistema klase organa, prema MEDRA klasifikaciji. Za svaki organski sistem neželjeni efekti su navedeni na osnovu učestalosti, počevši od najčešćih. Na osnovu učestalosti, neželjeni efekti su navedeni na osnovu ozbiljnosti, u opadajućem nizu.

Učestalosti:

Vrlo često ($\geq 1/10$); *često* ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); *manje često* ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); *rijetko* ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); *vrlo rijetko* ($< 1/10\ 000$).

Pojedini neželjeni efekti navedeni ispod primjećeni su tokom kliničkih i epidemioloških studija, a pojedini su prijavljivani spontano nakon puštanja lijeka u promet.

Krvarenje

Krvarenje različitih organa je najčešće prijavljeni neželjeni efekat koji se može povezati sa primjenom lijeka Sintrom. Učestalost ovog neželjenog efekta zavisi od primjenjene doze lijeka, starosti pacijenta i prirode bolesti.

Poremećaji imunog sistema

Rijetko: Preosjetljivost (npr. urtikarija, osip).

Vaskularni poremećaji

Često: Krvarenje.

Vrlo rijetko: Vaskulitis.

Gastrointestinalni poremećaji

Rijetko: Gubitak apetita, mučnina, povraćanje.

Hepatobilijarni poremećaji

Vrlo rijetko: Ozljeđa jetre.

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Rijetko: Alopecija.

Vrlo rijetko: Hemoragijska nekroza kože*, *Nepoznato:* Kalcifilaksa

Poremećaji krvi i limfnog sistema

Nepoznata učestalost anemija (sekundarna u odnosu na krvarenje)

*- obično udružena sa kongenitalnim nedostatkom proteina C ili njegovog kofaktora, proteina S.

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u nasoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovića bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9. Predoziranje

Opravdanost upotrebe sirupa ipekakuane, gastrične lavaže kao i primjena aktivnog uglja i holestiramina je upitna. Odnos rizik/korist pri upotrebi ovakvih preparata treba se pomno razmotriti kod svakog pacijenta individualno. Jednokratne doze, iako jako visoke, obično nisu opasne, međutim kliničke manifestacije predoziranja mogu se javiti u toku prolongirane primjene dnevnih doza viših nego što je to potrebno za liječenje.

Znakovi i simptomi

Početak i težina simptoma je ovisna o osjetljivosti pojedinca na oralne antikoagulanse, težine predoziranja i trajanju liječenja.

Krvarenje je glavni znak trovanja oralnim antikoagulansima. Najčešći zabilježeni simptomi su: kožno krvarenje (80%), hematurija (52%), hematomi, gastrointestinalno krvarenje, hematemeza, vaginalno krvarenje, epistaksa, gingivalno krvarenje i krvarenje u zglobovima.

U slučaju krvarenja potrebno je odrediti INR. INR >3 ukazuje na potrebu smanjenja doze, propuštanje jedne ili više doza antikoagulansa ili primjenu vitamina K (vidjeti *Antidot*).

Laboratorijski testovi pokazuju ekstremno niske vrijednosti Quick-ovog testa (ili visoke INR vrijednosti), izraženo prolongirano vrijeme rekalcifikacije ili tromboplastinsko vrijeme kao i poremećaj γ -karboksilacije faktora II, VII, IX i X.

Liječenje

Kod pacijenata koji prethodno nisu uzimali antikoagulansnu terapiju, a unutar prvog sata nakon primjene lijeka, treba primijeniti sirup ipekakuane ili gastričnu lavažu primjenom gastrične tube velikog kalibra, u slučaju da pacijent pokazuje prisebnost, nije komatozan niti konvulzivan i ne postoje znakovi hemoragije ni povraćanja. U ovakvim slučajevima također treba imati u vidu mogućnost krvarenja uzrokovanu gastričnom lavažom. Nakon lavaže primijeniti aktivni uglj. Paziti da pacijent ne povraća. Reverzibilni antikoagulantni efekat vitaminom K može biti opasan kod pacijenata koji zahtijevaju kontinuiranu antikoagulaciju (npr. prostetički srčani zalisci).

Holestiramin može značajno povećati eliminaciju lijeka inhibicijom enterohepatičke cirkulacije.

Hitne i suportivne mjere

U hitnim stanjima teškog krvarenja pri bilo kojem nivou INR, faktori koagulacije se mogu vratiti na normalne vrijednosti primjenom svježe pune krvi ili svježe smrznute plazme, koncentrata protrombinskog kompleksa ili rekombinantnog faktora VIIa uz dodatak vitamina K.

Antidot

Fitomenadion (vitamin K₁) obično u toku 3-5 sati djeluje suprotno na inhibitorni efekat Sintroma na hepatsku gama-karboksilaciju vitamin-K ovisnih koagulacijskih faktora.

U slučaju klinički neznačajnih krvarenja (INR < 4.5), poput kratkog krvarenja iz nosa ili pojave malih, izoliranih hematoma, često je dovoljno privremeno smanjenje doze Sintroma ili prekid terapije.

U slučaju povećanog INR (INR 4,5-10) bez značajnog krvarenja, prekinuti terapiju Sintromom.

U slučaju povećanog INR (INR >10) bez značajnog krvarenja, prekinuti terapiju Sintromom i primijeniti 1-5 mg vitamina K₁ oralnim putem.

Ukoliko postoji dokaz značajnog krvarenja (pri bilo kojem nivou INR), prekinuti terapiju Sintromom i vrlo sporo intravenski dati 5-10 mg vitamina K₁ (brzinom koja ne prelazi 1 mg u minuti).

Nakon krvarenja, liječenje Sintromom treba ponovo započeti nakon što se vrijednosti INR-a kod pacijenata vrata na ciljane vrijednosti.

5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

5.1. Farmakodinamska svojstva

Farmakoterapijska grupa: oralni antikoagulans, antagonist vitamin K. ATC kod: B01AA07

Mehanizam djelovanja/Farmakodinamika

Acenokumarol, aktivna supstanca Sintroma, je derivat kumarina koji djeluje kao antagonist vitamina K. Antagonisti vitamina K dovode do antikoagulantnog učinka inhibiranjem vitamin K-epoksid-reduktaze, sa posljedičnom redukcijom gama-karboksilacije određenih molekula glutaminske kiseline, koje se nalaze na nekoliko mjesta blizu terminalnog kraja i faktora koagulacije II (protrombin), VII, IX i X i proteina C ili njegovog kofaktora, proteina S.

Ova gama-karboksilacija ima značajan uticaj na prethodno spomenute faktore koagulacije sa Ca jonima. Bez ove reakcije, ne može započeti zgrušavanje krvi.

Ovisno o početnoj dozi, acenokumarol dovodi do produženja protrombinskog vremena unutar približno 36-72 sata. Nakon prestanka upotrebe lijeka, protrombinsko vrijeme se obično vrati na normalne vrijednosti nakon nekoliko dana.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Apliciran oralno, acenokumarol se brzo resorbira, pri čemu je najmanje 60% od unesene doze raspoloživo u sistemu. Maksimalne plazmatske koncentracije od 0,3±0,05 µg/ml se postižu 1-3 sata nakon administracije pojedinačne doze od 10 mg.

Maksimalne plazmatske koncentracije, kao i AUC su proporcionalni dozi u rasponu doza od 8-16 mg.

Interindividualne plazmatske koncentracije variraju do tog obima da se ne može uspostaviti korelacija između plazmatskih koncentracija acenokumarola i prividnog volumena protrombina.

Distribucija

Najveći dio administriranog acenokumarola se nalazi u plazmatskoj frakciji krvi. 98.7% je vezano za plazmatske proteine, pretežno albumin. Prividni volumen distribucije je 0,16-0,18 litara/kg za R(+) enantiomer i 0,22-0,34 litre/kg za S(-) enantiomer.

Acenokumarol prelazi u majčino mlijeko, međutim u veoma malim količinama koje se ne mogu utvrditi uobičajenim analitičkim metodama. Također, prelazi placentarnu barijeru (vidjeti odjeljak 4.6).

Biotransformacija

Acenokumarol se ekstenzivno metabolizira. Oksidacija rezultira sa 2 hidroksi metabolita i najmanje jednim dodatnim koji nije definisan, i koji je snažno polaran.

Redukcijom keto-grupe formiraju se dva različita karbinol metabolita. Redukcijom nitro grupe formiraju se amino metaboliti. Nijedan od ovih metabolita ne doprinosi antikoagulantnoj aktivnosti ishodišnog lijeka kod ljudi, ali su svi farmakološki aktivni u modelima životinja. 6- i 7- hidroksilirani derivati oba enantiomera acenokumarola su glavni metaboliti, a glavni katalizator za njihov nastanak je citohrom P450 2C9. Ovaj enzim također učestvuje u metabolizmu tolbutamida, fenitoina i pojedinih NSAIL (ibuprofen, diklofenak, naproksen, piroksikam).

CYP1A9 i 2C19 su također involvirani u metabolizam R-enantiomera acenokumarola. Redukcija keto grupe dovodi do nastanka 2 karbinolna metabolita. Redukcija nitro grupe rezultira formiranjem aminometabolita. Nijedan od navedenih metabolita ne doprinosi antikoagulantnoj aktivnosti osnovnog lijeka kod ljudi, ali su svi aktivni na životinjskim modelima.

Na CYP2C9-srodnu genetičku varijabilnost otpada 14% interindividualne varijabilnosti u farmakodinamskom odgovoru acenokumarola.

Eliminacija

Acenokumarol se eliminiše iz plazme sa poluživotom 8-11 sati. Prividni plazmatski klirens iznosi do 3,65 litara/minut nakon oralne primjene. Ukupni plazmatski klirens R (+) enantiomera acenokumarola, koji ima značajno jači antikoagulantni učinak, je puno niži nego onaj S (-) enantiomera. Samo 0,12-0,18% od unesene doze se izlučuje urinom u nepromijenjenom obliku. Kumulativna ekskrecija metabolita i nepromijenjena aktivna supstanca u periodu od preko 8 dana je ekvivalentna 60% primjenjene doze u urinu i 29% primjenjene doze u fecesu.

Farmakokinetika u posebnim populacijama pacijenata

Stariji pacijenti

U jednom ispitivanju, plazmatske koncentracije acenokumarola koje su proizvele dati nivo protrombina su bile više kod pacijenata preko 70 godina starosti nego kod mlađih pacijenata, iako primjenjene doze nisu bile veće.

Pacijenti sa oštećenjem jetre

Nisu dostupni klinički podaci o primjeni acenokumarola u pacijenata sa oštećenjem jetre. Na osnovu metabolizma acenokumarola, i moguće smanjene aktivnosti enzima CYP2C9, CYP1A2 i CYP3A4, vjerovatno je da će klirens biti smanjen. Stoga je upotreba acenokumarola kontraindicirana u pacijenata sa ozbiljnim oštećenjem jetre i potreban je oprez u pacijenata sa blagim do umjerenim oštećenjem jetre.

Pacijenti sa oštećenjem bubrega

Nisu dostupni klinički podaci o primjeni acenokumarola kod pacijenata sa oštećenjem bubrega. Na osnovu urinarnog izlučivanja acenokumarola, mogućnost akumulacije metabolita u oštećenoj funkciji bubrega se ne može isključiti. Stoga je upotreba acenokumarola kontraindicirana u pacijenata sa ozbiljnim oštećenjem bubrega i potreban je oprez u pacijenata sa blagim do umjerenim oštećenjem bubrega

Etnička pripradnost

Sistem CYP2C9 enzima je polimorfno izražen i njegova učestalost se razlikuje među populacijama. Kod bijelaca, učestalost pojavljivanja CYP2C9*2 i CYP2C9*3 je 12% i 8%. Pacijenti sa jednom ili više ovih varijanti CYP2C9 alela imaju snižen klirens S-acenokumarola. Kod Afrikanaca, CYP2C9*2 i CYP2C9*3 se javljaju sa mnogo nižom učestalošću alela od 1-4% i 0,5-2,3% u poređenju sa bijelcima. Japanci su također imali niže frekvence alela od 0,1% i 1-6% za CYP2C9*2 i CYP2C9*3 u poređenju sa bijelcima.

Doza održavanja acenokumarola ovisi o genotipu pacijenta.

Tabela ispod pokazuje detaljan podatke glavne i srednje doze održavanja na osnovu CYP2C9 genotipa.

Genotip	N	Udarna doza (mg/7)	Standardna devijacija	Srednja doza (mg/7)	Opseg
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	49	11,0	5,1	10,5	2,3-22

5.3. Predklinički podaci o bezbjednosti lijeka

Toksičnost

Nakon pojedinačne (akutne) oralne i/ili intravenske doze, acenokumarol je pokazao nizak stepen toksičnosti kod miševa, štakora i zečeva. Kod pasa je zabilježena visoka akutna toksičnost.

U studijama ponovljenih doza, čini se da je jetra glavni ciljani organ u toksičnosti kumarinskih derivata, uključujući acenokumarol. Primjena ovih supstanci u veoma visokim farmakološkim dozama može dovesti do krvarenja.

Reproduktivna toksičnost, teratogenost

Nisu sprovedene studije na životinjama sa acenokumarolom kako bi se ovo ispitalo. Međutim, placentarna i transplacentarna interferencija sa faktorima koagulacije ovisnim o vitaminu K može dovesti do porasta embrionalnih i fetalnih abnormalnosti i neonatalnog krvarenja i kod životinja i kod ljudi (vidjeti odjeljak 4.6).

Mutagenost

Iz ispitivanja na bakterijskim i ćelijama sisara *in vitro*, uključujući DNK "repair" esej na hepatocitima štakora, može se zaključiti da acenokumarol i/ili njegovi metaboliti ne dovode do bilo kakvih mutagenih učinaka. *In vitro* studija na humanim limfocitima je pokazala blagu mutagenu aktivnost acenokumarola pri koncentracijama 500 do 1,000 puta višim od onih u humanoj plazmi nakon primjene acenokumarola.

Karcinogenost

Nisu provedene studije izloženosti acenokumarolu životinja u toku cijelog života.

Kumarini, pri dozama koje jasno prekoračuju maksimalnu podnošljivu dozu, su doveli do porasta incidence tumora pluća i benignih tumora jetre kod miševa, te tumora jetre i benignih tumora kod štakora. Tumori jetre kod štakora i tumori pluća kod miševa su povezani sa metaboličkim putevima specifičnim za vrstu. Smatra se da je hepatotoksičnost kumarina i njegovih derivata kod štakora povezana sa indukcijom enzima i metaboličkim putem kumarina i/ili njegovih metabolita specifičnih za ovu vrstu glodara. Isto se odnosi na tumore bubrega zabilježene kod mužjaka štakora.

6.0. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Spisak pomoćnih supstanci

Magnezijum stearat
Koloidni silicij
Preželatinizirani skrob
Kukuruzni skrob
Laktoza

6.2. Inkompatibilnosti

Nisu poznate.

6.3. Rok trajanja

5 godina

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi do 25°C.

Čuvati na mjestu dalje od vidokruga i dohvata djece.

6.5. Pakovanje

20 tableta (2 PVC/Al blistera po 10 tableta).

6.6. Uputstva za upotrebu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potiču od lijeka

Bez posebnih zahtjeva.

6.7. Režim izdavanja

Lijek se izdaje uz ljekarski recept.

7. NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA (administrativno sjedište)

Merus Labs Luxco II SARL
26-28, rue Edward Steichen

L-2540, Luksemburg

PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA (mjesto puštanja lijeka u promet)

Famar A.V.E.
Anthousa Avenue 7,
Anthousa Attiki, 15349
Grčka

Rovi Pharma
Industrial Services, S.A.
Vía Complutense,
140, Alcalá de Henares, Madrid, 28805
Španija

Nosilac dozvole za stavljanje lijeka u promet u BiH:

Evropa Lijek Pharma d.o.o.
Vlakovo 252,
Sarajevo, BiH

8. BROJ I DATUM RJEŠENJA O DOZVOLI ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

Sintrom tableta, 20x4mg: 04-07.3-2-9147/23 od 09.09.2024. godine

Datum revizije: 09.09.2024. godine