

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΙΟΝΤΟΣ

Sintrom® δισκία των 4 mg

(Acenocoumarol)

1. ΕΜΠΟΡΙΚΗ ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΙΟΝΤΟΣ

Sintrom®

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ σε δραστικά συστατικά

Κάθε δισκίο περιέχει 4mg Acenocoumarol

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δισκία με σταυροειδή εγκοπή

4. ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Θρόμβωση των εν τω βάθη φλεβών (αναστολή επέκτασης της θρόμβωσης και μείωση της πιθανότητας πνευμονικής εμβολής). Πνευμονική εμβολή, μακροχρόνια προφύλαξη από θρομβοεμβολικά επεισόδια σε ασθενείς με στένωση μιτροειδούς και κολπική μαρμαρυγή, καθώς και σε ασθενείς με προσθετικές βαλβίδες. Σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή. Κατά την προσπάθεια ανάταξης της κολπικής μαρμαρυγής σε φλεβοκομβικό ρυθμό (δύο εβδομάδες πριν και ένα μήνα μετά).

4.2. Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Γενικές κατευθυντήριες γραμμές

Η ευαισθησία στα αντιπηκτικά ποικίλλει από ασθενή σε ασθενή και μπορεί να έχει διακυμάνσεις κατά την πορεία της θεραπείας και την ταυτόχρονη λήψη άλλων φαρμάκων που συνδέονται ισχυρά με τις αλβουμίνες του αίματος.

Επιβάλλονται, λοιπόν, τακτικοί έλεγχοι του χρόνου προθρομβίνης (PT)/International Normalized Ratio (INR) και προσαρμογή της δοσολογίας με βάση τα αποτελέσματα αυτών των ελέγχων. Εάν αυτό είναι ανέφικτο, δεν πρέπει να χρησιμοποιείται το Sintrom.

Η ημερήσια δοσολογία πρέπει πάντα να χορηγείται σαν μία εφάπαξ δόση και να λαμβάνεται πάντα την ίδια ώρα της ημέρας. Το Sintrom διατίθεται σε μορφή δισκίων των 4 mg (με σταυροειδή εγκοπή)

Για την προσαρμογή της δοσολογίας στις διάφορες κλινικές καταστάσεις βλέπε παράγραφο 4.4 “Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση” και παράγραφο 4.5 “Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης”.

Αρχική δοσολογία

Η δοσολογία του Sintrom πρέπει να εξατομικεύεται. Η συνηθισμένη δόση έναρξης του Sintrom σε έναν ασθενή με φυσιολογικό σωματικό βάρος είναι μεταξύ 2 mg έως 4 mg ημερησίως χωρίς τη χορήγηση δόσης εφόδου, εφόσον οι τιμές του PT/INR πριν την έναρξη της θεραπείας είναι μέσα στα φυσιολογικά όρια. Η θεραπεία μπορεί επίσης να ξεκινήσει με δόση εφόδου συνήθως 6 mg την πρώτη ημέρα και να ακολουθείται από 4 mg την δεύτερη ημέρα.

Εάν η αρχική PT/INR τιμή δεν είναι φυσιολογική, η θεραπεία πρέπει ν' αρχίσει με μεγάλη προσοχή.

Οι ηλικιωμένοι ασθενείς, ασθενείς με ηπατική ασθένεια ή σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια με ηπατική συμφόρηση ή ασθενείς με κακή θρέψη μπορεί να χρειάζονται χαμηλότερες δόσεις κατά την έναρξη και την διατήρηση της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.4 Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση).

Πριν την έναρξη της θεραπείας και μέχρι την στιγμή που τα επίπεδα πήκτικότητας σταθεροποιηθούν μέσα στα θεραπευτικά όρια, θα πρέπει οι μετρήσεις του PT/INR να πραγματοποιούνται σε καθημερινή βάση. Τα διαστήματα μεταξύ των ελέγχων μπορούν αργότερα να αραιώσουν, εξαρτώμενα από τη σταθερότητα των τιμών του PT/INR. Συνιστάται τα δείγματα αίματος για εργαστηριακούς ελέγχους να λαμβάνονται πάντα την ίδια ώρα της ημέρας.

Θεραπεία συντήρησης και έλεγχοι πήκτικότητας

Η δόση συντήρησης και η επάρκεια ποικίλουν από ασθενή σε ασθενή και πρέπει να ελέγχονται ατομικά με βάση τις τιμές του PT/INR. Το PT/INR πρέπει να αξιολογείται σε τακτικά διαστήματα δηλ. το λιγότερο μια φορά τον μήνα.

Το PT, το οποίο αντικατοπτρίζει την κατάσταση των παραγόντων πήξης VII, X και II, που επηρεάζονται από την ανεπάρκεια της βιταμίνης K, εξαρτάται από την ανταπόκριση της θρομβοπλαστίνης που χρησιμοποιείται για τον έλεγχο του PT. Η ανταπόκριση της αντίστοιχης τοπικής θρομβοπλαστίνης συγκρινόμενη με το WHO διεθνές πρότυπο παρασκευασμάτων απεικονίζεται από τον Διεθνή Δείκτη Ευαισθησίας (International Sensitivity Index) ISI.

Η χρήση του International Normalised Ratio (INR) εισήχθη με σκοπό την ρύθμιση του PT. Το INR είναι ο λόγος του χρόνου προθρομβίνης του ασθενούς προς το χρόνο προθρομβίνης φυσιολογικού μάρτυρα που διορθώνεται με τον διεθνή με τον διεθνή δείκτη ευαισθησίας (ISI) ήτοι $INR = (PT \text{ ασθενούς} / PT \text{ μάρτυρα})$.

Η θεραπεία συντήρησης κυμαίνεται γενικά μεταξύ 1 και 8 mg την ημέρα, εξαρτώμενη από τον κάθε ασθενή, την υποκείμενη νόσο, την κλινική ένδειξη και την επιθυμητή ένταση των αντιπηκτικών.

Ανάλογα με την κλινική ένδειξη, το αντιπηκτικό θεραπευτικό όριο στο οποίο αποσκοπούμε κυμαίνεται γενικά μεταξύ τιμών INR 2.0 και 3.5 (βλ. πίνακα 1). Υψηλότερες INR τιμές μέχρι 4.5 μπορεί να χρειαστούν σε εξατομικευμένες περιπτώσεις.

Πίνακας 1

Ένδειξη	Συνιστώμενο INR
Προφύλαξη και θεραπεία από φλεβοθρόμβωση (περιλαμβανομένου πνευμονικής εμβολής)	2.0 – 3,0
Κολπική μαρμαρυγή	2.0 – 3,0
Μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου (με αυξημένο κίνδυνο για θρομβοεμβολικές επιπλοκές)	2.0 – 3,0

Βιοπροσθετικές βαλβίδες στην καρδιά 2.0 – 3,0

Μηχανικές βαλβίδες στην καρδιά 2.0 – 3,5

Η θεραπεία με Sintrom μπορεί γενικά να διακοπεί χωρίς να χρειαστεί ανάγκη να μειώνεται σταδιακά η δόση. Έχει βρεθεί, όμως, ότι σε εξαιρετικά σπάνιες περιπτώσεις και σε ορισμένους ασθενείς υψηλού κινδύνου (π.χ. μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου) μπορεί να εμφανισθεί σημαντική αύξηση της υπερπηκτικότητας εξ' αιτίας της διακοπής του φαρμάκου. Σ' αυτούς τους ασθενείς, η διακοπή της αντιπηκτικής θεραπείας πρέπει να γίνεται βαθμιαία.

Εάν χαθεί μια δόση

Η αντιπηκτική δράση του Sintrom ισχύει πέρα των 24 ωρών. Εάν ο ασθενής ξεχάσει να πάρει την συνταγογραφούμενη δόση του Sintrom στην καθορισμένη ώρα, θα πρέπει να την πάρει το συντομότερο δυνατόν την ίδια ημέρα. Ο ασθενής δεν πρέπει να παίρνει την χαμένη δόση διπλασιάζοντας την ημερήσια δόση με σκοπό να αναπληρώσει την χαμένη, αλλά θα πρέπει να το αναφέρει στον γιατρό του.

Μετάβαση σε θεραπεία ηπαρίνης

Σε κλινικές καταστάσεις όπου χρειάζεται γρήγορη αντιπηκτικότητα, προτιμάται αρχική θεραπεία με ηπαρίνη καθώς η αντιπηκτική δράση του Sintrom καθυστερεί. Η χορήγηση του Sintrom μπορεί να ξεκινήσει ταυτόχρονα με την θεραπεία της ηπαρίνης ή μπορεί να καθυστερήσει εξαρτώμενη από την κλινική κατάσταση. Για να εξασφαλιστεί διαρκής αντιπηκτική δράση, είναι χρήσιμο να συνεχίζεται η θεραπεία με την κανονική δόση της ηπαρίνης μέχρι το Sintrom να φτάσει την επιθυμητή, σταθερή θεραπευτική ανταπόκριση όπως καθορίζεται από το PT/INR. Κατά τη διάρκεια της φάσης μετατροπής είναι απαραίτητη η στενή παρακολούθηση της ηπηκτικότητας.

Θεραπεία κατά την διάρκεια οδοντιατρικής και χειρουργικής επέμβασης

Σε ασθενείς με Sintrom, που υποβάλλονται σε χειρουργική ή επεμβατική διαδικασία απαιτείται στενός έλεγχος της αντιπηκτικής τους κατάστασης. Κάτω από ειδικές περιπτώσεις, π.χ. όταν η περιοχή της επέμβασης επιτρέπει την εφαρμογή τοπικών χειρισμών αιμόστασης, οδοντιατρικές και μικρές χειρουργικές επεμβάσεις μπορούν να πραγματοποιηθούν κατά την διάρκεια συνεχούς αντιπηκτικής δράσης, χωρίς υπερβολικό κίνδυνο για αιμορραγία. Η απόφαση για διακοπή του Sintrom, ακόμη και για μικρό χρονικό διάστημα, θα πρέπει να ληφθεί υπ' όψη προσεχτικά, εξετάζοντας τον εξατομικευμένο κίνδυνο και τα οφέλη. Η σύσταση για συμπλήρωση της αντιπηκτικής θεραπείας π.χ. με ηπαρίνη θα πρέπει να στηρίζεται στην προσεκτική αξιολόγηση των αναμενόμενων κινδύνων για θρομβοεμβολή και αιμορραγία.

Παιδιά

Η εμπειρία από τη χρήση αντιπηκτικών από του στόματος σε παιδιά είναι περιορισμένη. Συνιστάται προσοχή και πιο συχνοί έλεγχοι του χρόνου προθρομβίνης και INR.

Ηλικιωμένοι

Οι ηλικιωμένοι ασθενείς μπορεί να χρειάζονται χαμηλότερη αρχική δόση και δόση συντήρησης. Οι ηλικιωμένοι ασθενείς με αντιπηκτική θεραπεία θα πρέπει να ελέγχονται με ιδιαίτερη προσοχή. (βλ. παράγραφο 4.4 Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά την χρήση και παράγραφο 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες).

4.3 Αντενδείξεις

- Γνωστή υπερευαισθησία στην ασενοκουμαρόλη και στα συγγενή παράγωγα της κουμαρίνης ή στα έκδοχα του προϊόντος.
- Κύηση.

- Γαλουχία.
- Καταστάσεις, που χρειάζονται εντατική θεραπεία με σαλικυλικά.
- Έλλειψη συνεργασίας του ασθενή (π.χ. μη επιτηρούμενοι και ηλικιωμένοι ασθενείς, αλκοολικοί και ασθενείς με ψυχιατρικές διαταραχές).

Το Sintrom αντενδείκνυται επίσης σε όλες τις παθολογικές καταστάσεις, στις οποίες ο κίνδυνος αιμορραγίας είναι μεγαλύτερος από το πιθανό κλινικό όφελος, π.χ.:

- Προδιάθεση για αιμορραγία ή δυσκρασία του αίματος
- Λίγο μετά ή πριν από χειρουργική επέμβαση στο κεντρικό νευρικό σύστημα ή στους οφθαλμούς και μετά από μείζονα χειρουργική επέμβαση.
- Πεπτικό έλκος, πάθηση του πεπτικού που προδιαθέτει σε αιμορραγία ή αιμορραγία στο γαστρεντερικό και ουροποιητικό σύστημα ή το αναπνευστικό σύστημα. Επίσης εγκεφαλικές αγγειακές αιμορραγίες, περικαρδίτιδα και περικαρδιακό υγρό, καθώς και λοιμώδη (μικροβιακή) ενδοκαρδίτιδα και επαπειλούμενη έκτρωση.
- Βαριά υπέρταση, βαριές βλάβες του ηπατικού και νεφρικού παρεγχύματος.
- Αυξημένη ινωδολυτική δράση, που εμφανίζεται κατά την οξεία παγκρεατίτιδα και μετά από επεμβάσεις στον πνεύμονα, προστάτη, ή μήτρα.
- Ανεπάρκεια βιταμίνης Κ.

4.4 Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση

ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ: ΚΙΝΔΥΝΟΣ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑΣ

Η acenocoumarol μπορεί να προκαλέσει σοβαρή αιμορραγία η οποία μπορεί να καταλήξει και σε θάνατο. Η αιμορραγία είναι πιθανότερο να συμβεί κατά την έναρξη της θεραπείας και σε υψηλές δόσεις (οι οποίες έχουν ως αποτέλεσμα υψηλότερο INR). Στους παράγοντες κινδύνου για αιμορραγία συμπεριλαμβάνονται η υψηλή αντιπηκτικότητα (INR > 4,0), η ηλικία (ασθενείς 65 ετών και άνω), ευμετάβλητοι δείκτες INR, ιστορικό αιμορραγίας από το γαστρεντερικό, υπέρταση, αγγειοεγκεφαλική νόσος, σοβαρή καρδιακή νόσος, αναιμία, κακοήθεια, τραύμα, νεφρική ανεπάρκεια, συγχορήγηση φαρμάκων (βλ. κεφάλαιο 4.5) καθώς και η μακροχρόνια θεραπεία με acenocoumarol. Σε όλους τους ασθενείς στους οποίους acenocoumarol πρέπει να διενεργείται συχνός έλεγχος του INR. Σε ασθενείς με υψηλό κίνδυνο για αιμορραγία θα πρέπει να διενεργούνται συχνότεροι έλεγχοι του INR, η δόση θα πρέπει να ρυθμίζεται με προσοχή για την επίτευξη του επιθυμητού INR και η διάρκεια της θεραπείας θα πρέπει να είναι μικρή. Οι ασθενείς θα πρέπει επίσης να ενημερώνονται για τα μέτρα πρόληψης για την ελαχιστοποίηση του κινδύνου αιμορραγίας καθώς επίσης και για την ανάγκη άμεσης αναφοράς σημείων και συμπτωμάτων αιμορραγίας στον θεράποντα γιατρό.

Συνιστάται αυστηρή ιατρική επίβλεψη σε καταστάσεις και νοσήματα στα οποία μπορεί να εμφανιστεί μειωμένη δέσμευση του Sintrom από τις πρωτεΐνες και κατά συνέπεια αυξημένη δράση του. Για παράδειγμα, ανεπαρκής διαίτα, χρόνιος αλκοολισμός, υπερμεταβολικές καταστάσεις όπως πυρετός, υπερθυρεοειδισμός, θυρεοτοξίκωση, όγκοι, νεφροπάθειες, λοιμώξεις και φλεγμονή.

Σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία, απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή γιατί μπορεί να μειωθεί επίσης η παραγωγή των παραγόντων πήξης ή μπορεί να υπάρξει υποκείμενη δυσλειτουργία των αιμοπεταλίων (βλ. επίσης παράγραφο 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης).

Διαταραχές που επηρεάζουν την απορρόφηση από το γαστρεντερικό μπορούν να μεταβάλουν την αντιπηκτική δράση του Sintrom.

Σε περιπτώσεις βαριάς καρδιακής ανεπάρκειας πρέπει να χρησιμοποιηθεί ένα πολύ προσεκτικό δοσολογικό σχήμα, διότι η ενεργοποίηση ή γ-καρβοξυλίωση των παραγόντων πήξεως μπορεί να μειωθεί επί ηπατικής συμφόρησης (βλ. επίσης παράγραφο 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης). Όμως, κατά την αναστροφή της ηπατικής συμφόρησης ίσως είναι αναγκαία η αύξηση της δοσολογίας.

Πρέπει να δίδεται προσοχή σε ασθενείς για τους οποίους γνωρίζουμε ή υποπτευόμαστε ανεπάρκεια πρωτεΐνης C ή πρωτεΐνης S (βλέπε παράγραφο 4.8 ανεπιθύμητες ενέργειες).

Σε ηλικιωμένα άτομα πρέπει να ελέγχεται με ιδιαίτερη προσοχή η αντιπηκτική αγωγή (βλ. επίσης παράγραφο 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης).

Επειδή η ασενοκουμαρόλη μεταβολίζεται κυρίως στο ήπαρ, δεν αντενδείκνυται σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια. Όμως εφιστάται η προσοχή, λόγω της πιθανότητας υποκείμενης δυσλειτουργίας των αιμοπεταλίων

Κατά τη διάρκεια της αντιπηκτικής θεραπείας, οι ενδομυϊκές ενέσεις μπορεί να προκαλέσουν αιματώματα και κατά συνέπεια αντενδείκνυται. Οι υποδόριες και ενδοφλέβιες ενέσεις, δεν οδηγούν σε τέτοιες επιπλοκές.

Όπου διαγνωστικές ή θεραπευτικές παρεμβάσεις (π.χ. αγγειογραφία, οσφυϊονοτιαία παρακέντηση, μικροχειρουργική, εξαγωγή δοντιών) επιβάλλουν τη μείωση του PT/INR, πρέπει να γίνονται με πολύ μεγάλη προσοχή.

Τα δισκία Sintrom περιέχουν λακτόζη και δεν συνιστώνται σε ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, ανεπάρκειας λακτόζης ή δυσασπορρόφησης γλυκόζης-γαλακτόζης.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Από το πλήθος των πιθανών αλληλεπιδράσεων μεταξύ κουμαρινικών αντιπηκτικών και άλλων φαρμάκων αναφέρονται εδώ μόνο εκείνα που έχουν κλινική σημασία.

Οι σημαντικοί μηχανισμοί που εμπλέκονται σε τέτοιες αλληλεπιδράσεις είναι διαταραχές της απορρόφησης, αναστολή ή επαγωγή του μεταβολικού ενζυμικού συστήματος (κυρίως CYP2C9, βλ. παράγραφο 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες) και μειωμένη διαθεσιμότητα της απαραίτητης βιταμίνης K για τη γ-καρβοξυλίωση των παραγόντων του συμπλόκου προθρομβίνης. Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι μερικά φάρμακα μπορεί να αλληλεπιδρούν με περισσότερους από έναν μηχανισμούς. Αν και μόνον περιορισμένος αριθμός αλληλεπιδράσεων είναι κάποιας σπουδαιότητας, κάθε μορφή θεραπείας μπορεί να συνεπάγεται κίνδυνο αλληλεπίδρασης. Γι' αυτό το λόγο χρειάζεται προσεκτική παρακολούθηση καθώς και συχνοί (π.χ. δύο φορές την εβδομάδα) έλεγχοι της ηπατικής λειτουργίας, όταν χορηγείται για πρώτη φορά οποιοδήποτε φάρμακο σε συνδυασμό με Sintrom ή όταν διακόπτεται ένα συγχρηγούμενο φάρμακο.

Επίδραση άλλων φαρμάκων στην ασενοκουμαρόλη

Τα ακόλουθα φάρμακα ενισχύουν την αντιπηκτική δράση της ασενοκουμαρόλης και/ή μεταβάλλουν την αιμόσταση και επομένως αυξάνουν τον κίνδυνο αιμορραγίας

Ηπαρίνη, αναστολείς της συγκόλλησης των αιμοπεταλίων όπως το σαλικυλικό οξύ και τα παράγωγά του (π.χ. ακετυλοσαλικυλικό οξύ, παρα-αμινοσαλικυλικό οξύ ή PAS, διφλουιζάλη), φαινυλοβουταζόνη ή άλλα πυραζολονικά παράγωγα (οξυφαινυλοβουταζόνη, σουλφονπυραζόνη) και άλλα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα συμπεριλαμβανομένων των αναστολέων της κυκλοοξυγενάσης-2 (π.χ. σελεκοξίμπη) και υψηλές δόσεις ενδοφλέβιας μεθυλπρεθνιζολόνης. Κατά συνέπεια δε συνιστάται η συγχρηγήση του Sintrom με αυτές τις ουσίες. Όταν χρησιμοποιείται το Sintrom σε συνδυασμό με αυτά τα φάρμακα, συνιστάται η συχνότερη διερεύνηση ελέγχων της ηπατικής λειτουργίας.

Η αντιπηκτική δράση της ασενοκουμαρόλης μπορεί να ενισχυθεί από την σύγχρονη θεραπεία με τα ακόλουθα φάρμακα:

Αλλοπουρινόλη, αναβολικά στεροειδή, ανδρογόνα, αντιαρρυθμικά σκευάσματα (π.χ. αμιωδαρόνη, κινιδίνη), αντιβιοτικά (π.χ. ερυθρομυκίνη, τετρακυκλίνες, νεομυκίνη, χλωραμφαινικόλη, αμοξυκιλίνη, κεφαλοσπορίνες δεύτερης και τρίτης γενιάς, φλουοροκινολόνες), φιμπράτες (π.χ. κλοφιβρικό οξύ), καθώς επίσης παράγωγα και δομικά ανάλογα του κλοφιβρικού οξέος, δισουλφιράμη, εθακρυνικό οξύ, γλυκογόνο, ανταγωνιστές των H₂ υποδοχέων της ισταμίνης (όπως σιμετιδίνη), παράγωγα της ιμιδαζόλης (π.χ. μετρονιδαζόλη, ακόμη και όταν χορηγείται για τοπική χρήση, μικοναζόλη), παρακεταμόλη, εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης της σεροτονίνης (π.χ. σιταλοπράμη, φλουοξετίνη, σετραλίνη), στατίνες (π.χ. φλουβοστατίνη, ατορβαστατίνη, σιμβαστατίνη), σουλφοναμίδες μακράς δράσης περιλαμβανόμενων και των κο-τριμοξαζόλων), σουλφονουλourίες όπως τολβουταμίδη και χλωροπροπαμίδη, θυρεοειδικές ορμόνες (περιλαμβανόμενης της δεξτροθυροξίνης), σουλφινπυραζόνη, ταμοξιφαίνη και τραμαδόλη.

Κορτικοστεροειδή (π.χ. μεθυλπρεθνιζολόνη, πρεθνιζόνη). Έχει επίσης αναφερθεί ότι τα κορτικοστεροειδή μειώνουν την αντιπηκτική δράση των κουμαρινικών παραγόντων.

Οι αναστολείς του CYP2C9 μπορούν να προάγουν την αντιπηκτική δράση της ασενοκουμαρόλης.

Η αντιπηκτική δράση της ασενοκουμαρόλης μπορεί να ελαττωθεί από την σύγχρονη θεραπεία με τα ακόλουθα φάρμακα:

Αμινογλουτεθιμίδη, αντινεοπλασματικά φάρμακα (αζαθιοπρίνη, 6-μερκαπτοπουρίνη) βαρβιτουρικά (π.χ. φαινοβαρβιτάλη), καρδιοτονωτικές γλυκοσίδες καρβαμαζεπίνη, χολεστυραμίνη (βλέπε παράγραφο 4.9 Υπερδοσολογία), HIV αναστολείς πρωτεάσης (π.χ. ριτοναβίρη, νελφίναβίρη) γκριζεοφουλβίνη, από του στόματος αντισυλληπτικά, (οιστρογόνα), ριφαμπικίνη και St. John's wort/hypericum perforatum (αυτή η αλληλεπίδραση περιγράφεται στη βαρφαρίνη και στη φαινοπροκουμόνη και δεν μπορεί να εξαιρεθεί από την ασενοκουμαρόλη) και θειαζιδικά διουρητικά, χλωροθαλιδόνη, σπειρονολακτόνη, βιταμίνη C (σε πολύ μεγάλες δόσεις), αντιόξινα.

Αναστολείς των CYP2C9, CYP2C19 ή CYP3A4 μπορεί να ελαττώσουν την αντιπηκτική δράση της ασενοκουμαρόλης.

Επιδράσεις της ασενοκουμαρόλης σε άλλα φάρμακα

Κατά την σύγχρονη θεραπεία με παράγωγα της υδαντοίνης μπορεί να αυξηθεί η συγκέντρωση υδαντοίνης στον ορό. Η χολεστυραμίνη μειώνει την εντερική απορρόφηση προφανώς με διακοπή της εντεροηπατικής κυκλοφορίας. Γι' αυτό το λόγο μπορεί να συστηθεί σαν θεραπεία της υπερδοσολογίας ενός κουμαρινικού παραγώγου. (βλέπε «υπερδοσολογία»)

- Κατά τη διάρκεια της σύγχρονης θεραπείας με παράγωγα σουλφονουλourιών, μπορεί να ενισχυθεί η υπογλυκαιμική τους δράση.
- Ασθενείς που υποβάλλονται σε ακτινοθεραπεία είναι ιδιαίτερα ευαίσθητοι στα αντιπηκτικά. Σ' αυτές τις περιπτώσεις συνίσταται γενικά η αναγραφή χαμηλότερων δόσεων, τόσο για αρχική όσο και για την προφυλακτική θεραπεία.

4.6 Κύηση και γαλουχία

Χρήση κατά την κύηση

Επειδή το Sintrom, όπως και τα άλλα κουμαρινικά παράγωγα περνούν τον πλακούντα, η χρήση τους μπορεί να συσχετιστεί με αιμορραγία ή/και συγγενείς ανωμαλίες στη διάπλαση του εμβρύου. Κατά συνέπεια το φάρμακο δεν πρέπει να χορηγείται κατά τη διάρκεια της κύησης. Σε γυναίκες που είναι σε ηλικία αναπαραγωγής επιβάλλεται η λήψη αντισυλληπτικών μέτρων κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Χρήση κατά τη γαλουχία

Το Sintrom περνάει στο γάλα των γυναικών που θηλάζουν, αλλά, σύμφωνα με περιορισμένα διαθέσιμα δεδομένα, οι ποσότητες που περνούν στο γάλα είναι μικρές και συνήθως δεν αναμένεται να υπάρχουν ανεπιθύμητες ενέργειες στα βρέφη.

Δεν πρέπει να χορηγείται κατά τη γαλουχία. Σε περίπτωση θηλασμού θα πρέπει να γίνεται προσεκτικός έλεγχος των τιμών PT/INR στη γυναίκα και συνιστάται η προφυλακτική χορήγηση βιταμίνης K1 στο βρέφος.

4.7 Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Sintrom δεν έχει καμιά γνωστή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης ή χειρισμού μηχανημάτων. Συνιστάται όμως, στους εξωτερικούς ασθενείς να φέρουν μαζί τους μία κάρτα αντιπηκτικής αγωγής για το ενδεχόμενο αντιμετώπισης τραυματισμού τους.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Ανάλογα με τη δοσολογία της θεραπείας, την ηλικία του ασθενή και τη φύση της υποκείμενης νόσου αλλά όχι ανάλογα με τη διάρκεια της θεραπείας, οι επιπλοκές που αναφέρθηκαν πιο συχνά με αντιπηκτικά ήταν αιμορραγίες σε διάφορα σημεία. Εάν η αιμορραγία εμφανισθεί σε έναν ασθενή, του οποίου ο χρόνος θρομβοπλαστίνης είναι μέσα στα θεραπευτικά όρια, πρέπει να αποσαφηνισθεί διαγνωστικά η περίπτωση (λαμβάνοντας υπόψη τη δυνατότητα π.χ. εξέγκωσης, όγκου, συγγενούς διαταραχής πήκτικότητας).

Σημεία προτίμησης των αιμορραγιών, περιλαμβάνουν το γαστρεντερικό σωλήνα (μέλαινα), τον εγκέφαλο, τον ουροποιογεννητικό σωλήνα, (μακροσκοπική και μικροσκοπική αιματουρία), τη μήτρα (μητρορραγία και μηνορραγία), το ήπαρ, τη χοληδόχο κύστη (αιμοχολία) και τον οφθαλμό.

Γαστρεντερικές διαταραχές (απώλεια της όρεξης, ναυτία, έμετος, αιματέμεση, διάρροια), αιμόπτυση, λευκοπενία, αντιδράσεις υπερευαισθησίας και αλλεργικές αντιδράσεις με μορφή κνίδωσης, εξανθημάτων, δερματίτιδας και πυρετού, ανατάξιμη απώλεια των μαλλιών (αλωπεκία), καθώς επίσης και επίσταξη, αιμάτωμα, αιμορραγία από τα ούλα αναφέρθηκαν σπάνια με κουμαρινικά παράγωγα.

Έχουν αναφερθεί μεμονωμένες περιπτώσεις αιμορραγικής νέκρωσης του δέρματος και των μαλακών ιστών, που έχουν σχέση συνήθως με συγγενή ανεπάρκεια της πρωτεΐνης C, και του συμπαραγόντά της πρωτεΐνης S, αγγειίτιδας και ηπατικής βλάβης.

Έχουν επίσης αναφερθεί αύξηση τρανσαμινασών και ηωσινόφιλία. Ιδιαίτερα σοβαρά είναι επεισόδια αιμορραγίας που προκαλούν νευροπάθεια από συμπίεση μετά από παρακέντηση της βραχιόνιας αρτηρίας ή νευροπάθεια του μηριαίου μετά από οπισθοπεριτοναϊκή αιμορραγία, αιμοπερικάρδιο, ενδοκρανιακή αιμορραγία.

4.9 Υπερδοσολογία

Ενώ οι εφάπαξ δόσεις - ακόμη και εάν είναι πολύ μεγάλες - δεν αποδεικνύονται συνήθως επικίνδυνες, μπορεί να εμφανισθούν κλινικές εκδηλώσεις υπερδοσολογίας κατά τη μακροχρόνια χορήγηση ημερήσιων δοσολογιών, μεγαλύτερων από αυτές που χρειάζονται για θεραπεία.

Σημεία και συμπτώματα

Η ατομική υπερευαισθησία του ασθενή στα από του στόματος αντιπηκτικά, το μέγεθος της υπερδοσολογίας και ο χρόνος κατά τον οποίο το φάρμακο λαμβάνεται, έχουν αποφασιστική

επίδραση στην έναρξη και βαρύτητα των ανεπιθύμητων ενεργειών.

Οι αιμορραγίες σε διάφορα όργανα είναι το προεξάρχον χαρακτηριστικό της κλινικής εικόνας. Ανάλογα με το μέγεθος της τοξικής δόσης και την αντίδραση του ασθενή σ' αυτήν, οι αιμορραγίες αρχίζουν 1-5 ημέρες μετά τη έναρξη της θεραπείας.

Μπορεί να εμφανισθούν με μορφή ρινορραγίας, αιματέμεσης, αιμόπτυσης, αιμορραγίας από το γαστρεντερικό, κοιλιακής αιμορραγίας, αιματουρίας, δερματικών αιμορραγιών, ενδοαρθρικής αιμορραγίας και μηννορραγίας.

Ταχυκαρδία, υπόταση, και περιφερικές κυκλοφορικές διαταραχές, λόγω απώλειας αίματος, καθώς επίσης ναυτία, έμετος, διάρροια και κολικοί στην κοιλιακή χώρα είναι ακόμη σημεία και συμπτώματα δηλητηρίασης.

Οι εργαστηριακές εξετάσεις αποκαλύπτουν εξαιρετικά χαμηλή τιμή του χρόνου Quick (ή υψηλή τιμή INR), σημαντική παράταση του χρόνου επανασβέστωσης ή του χρόνου θρομβοπλαστίνης και διαταραγμένη γ-καρβοξυλίωση των παραγόντων II, VII, IX και X.

Αντίδοτο

Η φυτομεναδιόνη (βιταμίνη K) μπορεί να αντιμετωπίσει –κατά κανόνα- μέσα σε 3-5 ώρες την ανασταλτική δράση του Sintrom στην ηπατική γ-καρβοξυλίωση των παραγόντων πήξεως, που εξαρτώνται από τη βιταμίνη K.

Θεραπεία

Η αξία της θεραπείας με σιρόπι ιπεκακουάνας και οι γαστρικές πλύσεις με προσθήκη ενεργού άνθρακα και χολεστυραμίνη, είναι αμφιλεγόμενες. Τα οφέλη από αυτή την θεραπεία θα πρέπει να αντισταθμίζονται με τον κίνδυνο αιμορραγίας σε κάθε ασθενή.

Εάν κατά το χρόνο της λήψεως μιας εφάπαξ υπερδοσολογίας ο χρόνος προθρομβίνης του ασθενή ήταν φυσιολογικός το φάρμακο μπορεί μερικώς να αποβληθεί με την πρόκληση εμέτου ή με πλύση του στομάχου, καθώς επίσης και με τη χορήγηση ενεργοποιημένου ξυλάνθρακα ή ενός καθαρτικού ταχείας δράσης. Η χολεστυραμίνη μπορεί να αυξήσει σημαντικά την αποβολή του φαρμάκου.

Σε περίπτωση κλινικά ασήμαντων αιμορραγιών, όπως σύντομης ρινορραγίας ή μικρών μεμονωμένων αιματομάτων, συνήθως επαρκεί μια προσωρινή μείωση της δοσολογίας του Sintrom.

Σε περιπτώσεις μέτριας αιμορραγίας χορηγούνται 2-5 mg βιταμίνης K1 από το στόμα. Σε σοβαρές αιμορραγίες, χορηγήστε 1-10mg πολύ αργά ενδοφλέβια (σε ρυθμό που να μην υπερβαίνει το 1 mg/λεπτό).

Επιπρόσθετες δόσεις (μέχρι μέγιστη δόση 40 mg την ημέρα) πρέπει να χορηγούνται σε 4ωρα μεσοδιαστήματα. Η βιταμίνη K1 δεν πρέπει να ενίεται ενδομυϊκά. Πρέπει να σημειωθεί ότι δόσεις που υπερβαίνουν τα 5 mg μπορούν να προκαλέσουν αντίσταση στα από του στόματος αντιπηκτικά που διαρκεί μερικές ημέρες. Γι' αυτό το λόγο εάν ένα αντιπηκτικό θεωρηθεί απαραίτητο, πρέπει να χορηγείται ηπαρίνη σαν προσωρινό μέτρο. Ταυτόχρονα πρέπει να επαναλαμβάνεται η από του στόματος αντιπηκτική αγωγή και στη συνέχεια να διακόπτεται η ηπαρίνη μετά την επίτευξη του θεραπευτικού ορίου. Σε περίπτωση αιμορραγίας που απειλεί τη ζωή, η δράση του Sintrom μπορεί να εξουδετερωθεί με ενδοφλέβια έγχυση φρέσκου ολικού αίματος ή ανασυνδυσμένου παράγοντα VIIa συνοδευόμενου με βιταμίνη K1 ή πρόσφατα κατεψυγμένου πλάσματος για την υποκατάσταση των παραγόντων πήξεως II, VII IX και X που λείπουν.

Προσοχή! Επιβάλλεται η φύλαξη όλων των φαρμάκων μακριά από τα παιδιά.

Τηλέφωνο του "Κέντρου Δηλητηριάσεων": 2107793777

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντιθρομβωτικό, ανταγωνιστής βιταμίνης Κ. Κωδικός ATC : B01AA07

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Η ασενοκουμαρόλη (=acenocoumarol) είναι ένα παράγωγο της 4-hydroxycoumarin[3-[α-(4-nitrophenyl)-β-acetyethyl]-4-hydroxycoumarin ως ρακεμική ένωση].

Η ασενοκουμαρόλη, το δραστικό συστατικό του Sintrom, είναι ένα κουμαρινικό παράγωγο και δρα ως ανταγωνιστής της βιταμίνης Κ. Οι ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ παρουσιάζουν την αντιπηκτική τους δράση αναστέλλοντας την έποξυ-ρεντουκτάση της βιταμίνης Κ με συνέπεια την μείωση της γ-καρβοξυλίωσης ορισμένων μορίων του γλουταμικού οξέος, που βρίσκονται σε διάφορες θέσεις κοντά στο τελικό άκρο της πεπτιδικής αλύσου, τόσο των παραγόντων πήξης II (προθρομβίνη), VII, IX και X όσο και της πρωτεΐνης C και του συμπαραγόντά της πρωτεΐνης S. Αυτή η γ-καρβοξυλίωση ασκεί σημαντική επίδραση στην αλληλεπίδραση των προαναφερόμενων παραγόντων πήξης με ιόντα ασβεστίου (Ca).

Χωρίς αυτήν την αντίδραση, δεν μπορεί ν'αρχίσει η πήξη του αίματος. Ανάλογα με το μέγεθος της αρχικής δοσολογίας, η ασενοκουμαρόλη προκαλεί παράταση του PT/INR σε περίπου 36 ώρες αλλά αναπτύσσει πλήρη αντιπηκτική δράση σε 48-72 ώρες. Μετά τη διακοπή της αγωγής το PT/INR συνήθως επανέρχεται στο φυσιολογικό μετά από μερικές ημέρες.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Η ασενοκουμαρόλη, μία ρακεμική ένωση των οπτικών εναντιομερών R(+) και S(-) απορροφάται γρήγορα από το στόμα και τουλάχιστον το 60% της δόσης περνά στη συστηματική κυκλοφορία.

Οι μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα των 0.3 ± 0.05 mg/mL επιτυγχάνονται μέσα σε 1 - 3 ώρες μετά μία εφάπαξ δόση 10 mg. Οι μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα και οι περιοχές κάτω από την καμπύλη των συγκεντρώσεων στο αίμα (AUC) είναι ανάλογες της δόσης, για δόσεις μεταξύ 8 - 16 mg.

Οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα μεταξύ ασθενών ποικίλλουν σε τέτοιο βαθμό, ώστε να μην μπορεί να υπάρξει συσχέτιση μεταξύ των συγκεντρώσεων των δόσεων της ασενοκουμαρόλης στο πλάσμα και του φαινόμενων επιπέδων προθρομβίνης.

Μετά τη χορήγηση της ίδιας ημερήσιας δόσης, οι μεγαλύτεροι των 70 χρόνων ασθενείς έχουν γενικά υψηλότερες συγκεντρώσεις στο πλάσμα από τους νεότερους ασθενείς.

Κατανομή

Η μεγαλύτερη ποσότητα της χορηγούμενης Ασενοκουμαρόλης κατανέμεται στο πλάσμα του αίματος όπου το 98.7% αυτής δεσμεύεται από τις πρωτεΐνες του πλάσματος, κύρια από τη λευκωματίνη. Ο υπολογιζόμενος όγκος κατανομής είναι 0.16-0.18 L/kg για το εναντιομερές R(+) και 0.22-0.34 L/kg για το εναντιομερές S(-).

Η ασενοκουμαρόλη περνά στο μητρικό γάλα, αλλά μόνο σε πολύ μικρές ποσότητες, που δεν είναι ανιχνεύσιμες με τις συνηθισμένες αναλυτικές μεθόδους. Επίσης περνά το φραγμό του πλακούντα.

Μεταβολισμός

Η ασενοκουμαρόλη μεταβολίζεται πλήρως. Οι 6- και 7-υδροξυλίωσεις των δύο εναντιομερών της ασενοκουμαρόλης είναι οι κύριοι μεταβολίτες και το κυτόχρωμα P450 2C9 είναι ο κύριος καταλύτης για τον σχηματισμό αυτών των τεσσάρων μεταβολιτών. Άλλα

ένζυμα εμπλεκόμενα στον μεταβολισμό της R-ασενοκουμαρόλης είναι το CYP1A2 και το CYP2C19 (126). Με αναγωγή της κετο-ομάδας σχηματίζονται δύο διαφορετικοί υδροξυμεταβολίτες (δευτεροταγούς αλκοόλης). Ένας αμινομεταβολίτης σχηματίζεται από την αναγωγή της αρωματικής nitro-ομάδας.

Όλοι αυτοί οι μεταβολίτες είναι φαρμακολογικά ανενεργοί στον άνθρωπο. Η γενετική μεταβλητότητα που σχετίζεται με το CYP2C9 υπολογίζεται στο 14% της ενδοεξατομικευμένης διακύμανσης στην φαρμακοδυναμική απάντηση της ασενοκουμαρόλης.

Αποβολή

Η ασενοκουμαρόλη αποβάλλεται από το πλάσμα με ημιπερίοδο ζωής 8 - 11 ωρών. Μόνο το 0.12 - 0.18% της δόσης απεκκρίνεται αναλλοίωτο στα ούρα. Η αθροιστική απέκκριση των μεταβολιτών και της αναλλοίωτης δραστικής ουσίας μέσα σε μία εβδομάδα αντιστοιχεί στα ούρα στο 60% της δόσης και στο 29% της δόσης στα κόπρανα.

5.3 Προκλινικά στοιχεία για την ασφάλεια

Τοξικότητα

Μετά από μια εφάπαξ (οξεία) από του στόματος ή/και ενδοφλέβια δόση, η ασενοκουμαρόλη εμφάνισε χαμηλό βαθμό τοξικότητας στους ποντικούς στους αρουραίους και στα κουνέλια. Στο σκύλο έδειξε μέτρια τοξικότητα.

Σε μελέτες επαναλαμβανόμενης δόσης, το ήπαρ φαίνεται να είναι το κύριο όργανο στόχος της τοξικότητας των παραγώγων κουμαρίνης περιλαμβανομένης και της ασενοκουμαρόλης. Η χορήγηση αυτών των ουσιών σε υπερβολικές φαρμακολογικές δόσεις μπορεί να προκαλέσει αιμορραγίες

Τοξικότητα κατά την αναπαραγωγή, τερατογένεση

Δεν έγιναν μελέτες σε ζώα με την ασενοκουμαρόλη. Η πλακουντική και διαπλακουντική παρέμβαση με παράγοντες πήξεως εξαρτώμενους από τη βιταμίνη K μπορεί να προκαλέσει εμβρυϊκές ανωμαλίες και αιμορραγίες στα νεογνά τόσο στα ζώα όσο και στον άνθρωπο

Μεταλλαξιγένεση

Απο *in vitro* έρευνες στα κυτταρικά συστήματα βακτηριδίων και θηλαστικών, συμπεριλαμβανομένης μελέτης αναδιάταξης του DNA σε ηπατοκύτταρα αρουραίων μπορεί να εξαχθεί το συμπέρασμα ότι η ασενοκουμαρόλη και οι μεταβολίτες της δεν προκαλούν αντιδράσεις μεταλλαξιογνωσης κάτω από τις δεδομένες πειραματικές συνθήκες.

Μια *in vitro* μελέτη σε ανθρώπινα λεμφοκύτταρα έχει δείξει κάποια ήπια μεταλλαξιγόνο δράση. Όμως, σε αυτό το πείραμα οι αποτελεσματικές συγκεντρώσεις της ασενοκουμαρόλης ≥ 188 και ≥ 250 $\mu\text{g/ml}$ (με και χωρίς μεταβολική δράση αντίστοιχα), ήταν 500 ως 1000 φορές υψηλότερες από τις συγκεντρώσεις που προσδιορίστηκαν στο ανθρώπινο πλάσμα μετά από αγωγή με ασενοκουμαρόλη

Καρκινογένεση

Δεν έγιναν μελέτες έκθεσης με ασενοκουμαρόλη σε ζώα κατά τη διάρκεια όλης της ζωής. Η κουμαρίνη σε δόσεις που υπερβαίνουν σαφώς τη μέγιστη ανεκτή δόση προκάλεσε αύξηση στη συχνότητα των ηπατικών όγκων σε αρουραίους χωρίς επίδραση στην επιβίωση. Δεν καταγράφηκε κανένα τέτοιο εύρημα για τους ποντικούς.

Η πρόκληση ηπατώματος που παρατηρήθηκε σε αρουραίους με αντιπηκτικά της κατηγορίας της κουμαρίνης δεν είναι πιθανό να συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο για καρκίνο στους ανθρώπους. Η ηπατοτοξικότητα της κουμαρίνης και των παραγώγων της στον αρουαίο είναι κατανοητό ότι συσχετίζεται με την επαγωγή ενζύμων και τη μεταβολική οδό της κουμαρίνης ή/και των μεταβολιτών της, χαρακτηριστικό αυτού του είδους των τροφτικών

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

6.1 Κατάλογος με τα έκδοχα

Aerosil 200(Silicon Dioxide, Colloidal), lactose (ground), magnesium stearate, starch.maize, starch maize pregelatinized

6.2 Ασυμβατότητες

Καμιά γνωστή.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη

Φυλάξτε το σε θερμοκρασία δωματίου.

Προσοχή! Επιβάλλεται η φύλαξη όλων των φαρμάκων μακριά από τα παιδιά.

6.5 Φύση και συστατικά περιεκτών

Blisters από PVC ή PVC/PE/PVDC.

Κουτιά των 20 δισκίων (BLIST. 2 x 10)

6.6 Δικαιούχος

NOVARTIS PHARMA A.G., Βασιλεία, Ελβετία

6.7 Κάτοχος της αδείας κυκλοφορίας

NOVARTIS (HELLAS) A.B.E.E., ΜΕΤΑΜΟΡΦΩΣΗ

6.8. Παρασκευαστής

ΦΑΜΑΡ Α.Β.Ε., (Εργοστάσιο Β') ΑΝΘΟΥΣΑ-Αττικής

7. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

28406/19-9-94

Κωδικός συσκευασίας: 030310101

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΤΗΣ ΠΡΩΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

44027 /20-10-2009

9 ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΤΗΣ (ΜΕΡΙΚΗΣ) ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙ-ΜΕΝΟΥ:16-03-2009