

НАЦИОНАЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Към Рег. № 20000293
Разрешение № BG/MK/MБ-61599
17-01-2023

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Синтром 4 mg таблетки
Sintrom 4 mg tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Аценокумарол (*acenocoumarol*) 4 mg, таблетка.

Помощно(и) вещество(а) с известно действие: лактоза (304,4 mg).
За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетки за перорално приложение

Бели, кръгли със скосени ръбове. От едната страна е отпечатано "CG", а от другата е поставена делителна черта под формата на кръст и във всеки сектор е поставено А. Прекъсвачът прави лесно приемането на таблетката, но не я разделя на равни дози.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

Лечение и профилактика на тромбоемболични заболявания.

4.2. Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Общи препоръки

Чувствителността към антикоагуланти се различава при отделните пациенти и може да варира в хода на лечението. Затова е важно да се провеждат редовни тестове за протромбиново време (PT)/international normalized ratio (INR) и да се съобразява дозата на пациентите. Ако това е невъзможно, не трябва да се използва Sintrom.

Дневната доза трябва винаги да се приема еднократно.

За промяна на дозировката при различни клинични състояния вижте точки 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба и 4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие.

Начална дозировка

Дозирането на Синтром трябва да бъде индивидуално. Ако PT/INR стойността преди започване на лечението е в нормални граници, обичайната начална доза Синтром е между 2 mg и 4 mg на ден без



предварителна натоварваща доза. Лечението може да се проведе и с начална натоварваща доза, която за първия ден обикновено е 6 mg, последвана от 4 mg на втория ден.

Ако в началото PT/INR стойността е извън границите на нормата, лечението трябва да се започне при повишено внимание.

При пациенти в напреднала възраст (≥ 65 години), пациенти с чернодробни проблеми, с тежка сърдечна недостатъчност и чернодробен застой или страдащи от недोхранване може да са необходими по-ниски дози при започване и поддържане на лечението (вж. 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба).

Измерването на PT/INR трябва да се извършва ежедневно като се започва от втората или третата доза на Синтром и продължава до времето, когато коагулационният статус се стабилизира в рамките на целевия обхват. В зависимост от стабилността на PT/INR резултатите с течение на времето интервалът между тестовете може да се увеличи. Препоръчително е кръвните проби за изследванията да се вземат по едно и също време на деня.

Поддържаща терапия и коагулационни тестове

Поддържащата доза варира при отделните пациенти и трябва да се определя индивидуално на базата на PT/INR стойностите и трябва да се извършва през равни интервали от време, най-малко веднъж месечно.

Поддържащата дневна доза обикновено варира в границите от 1 mg до 8 mg и зависи от заболяването, клиничните показания и желаната интензивност на антикоагулантна активност.

В зависимост от клиничните показания оптималната интензивност на антикоагулацията, терапевтичната област обикновено се намира между 2,0 и 3,5 по INR (виж Таблица 1). В отделни случаи дози над 4,5 INR може да се приемат за нормални.

Таблица 1 Препоръчително INR* при перорално антикоагулантно лечение

Показания	Препоръчително INR
Профилактика и лечение на венозна тромбоемболия (включително пулмонална емболия)	2,0- 3,0
Предсърдно мъждене	2,0- 3,0
Постмиокарден инфаркт (с нарастващ риск от тромбоемболични усложнения)	2,0- 3,0
Сърдечна клапна биопротеза	2,0- 3,0
Вторична профилактика при пациенти с антифосфолипиден синдром	2,0 – 3,0
Пациенти с антифосфолипиден синдром и венозен тромбоемболизъм лекувани с антагонист на витамин К	2,0 – 3,5
Механични сърдечни клапи	2,0- 3,5

* PT, което отразява намаляването на витамин К зависимите фактори на кръвосъсирването VII, X и II, зависи от чувствителността на тромбопластина, използван при изследване на PT. International Sensitivity Index (ISI) отразява чувствителността на съответния местен тромбопластин в сравнение с международните референтни препарати на Световната Здравна Организация.



"International Normalised Ratio" (INR) е термин, въведен с цел стандартизация на PT. INR е съотношение на антикоагулантното плазмено PT на пациента към нормалното плазмено PT, като се използва същия тромбопластин в същата система за изследване, дефинирана чрез International Sensitivity Index.

Прекратяване на лечението

Обикновено терапията със Синтром може да бъде прекратена без да е необходимо постепенно намаляване на дозата. Установено е обаче, че при изключително редки случаи и при някои високо рискови пациенти (напр. след миокарден инфаркт) може да се наблюдава "rebound хиперкоагулация". При такива пациенти спирането на антикоагулантната терапия трябва да става постепенно.

Пропусната доза

Антикоагулиращият ефект на Синтром се проявява в рамките на 24 часа. Ако пациентът пропусне да приеме предписаната му доза навреме трябва да направи това възможно най-бързо същия ден. Пациентът не трябва да удвоява дневната си доза при пропускане на прием, а трябва да се консултира с лекаря си.

Преминаване на Синтром от хепариновата терапия

При клинични случаи, които изискват бърза антикоагулация, се предпочита започване на терапията с хепарин, тъй като антикоагулантният ефект на Синтром е забавен. Преминаването на Синтром може да започне при едновременен прием на хепарин или да се отложи в зависимост от клиничния случай. За да се гарантира настъпването на антикоагулация е препоръчително да се продължи предписването на пълната терапевтична доза хепарин за период от поне 4 дни след започване на приема на Синтром и терапията с хепарин да продължи докато INR е в целевия обхват за най-малко два последователни дни. По време на преходния период е необходимо строго мониториране на антикоагулацията.

Лечение по време на стоматологични и хирургични интервенции

При пациентите на Синтром, на които предстоят оперативни или инвазивни процедури е необходимо стриктното наблюдение на коагулационния статус. При определени условия, напр. когато операционното място е ограничено и достъпно, и позволява употребата на локални процедури за хемостаза, стоматологични и малки хирургични процедури може да се провеждат при продължителна антикоагулация без риск от хеморагия. Решението да се спре приема на Синтром, дори за кратък период от време, трябва внимателно да отчита индивидуалните рискове и ползи. Започването на комбинирано антикоагулантно лечение с хепарин например, трябва да се основава на внимателна оценка на очаквания риск от тромбоемболия и кървене.

Специални групи пациенти

Бъбречно увреждане

Синтром не се препоръчва при пациенти с тежко бъбречно увреждане, поради повишен риск от кръвоизлив. Необходимо е повишено внимание при пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане (вж. също т. 4.3 Противопоказания, т. 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба и т. 5.2 Фармакокинетични свойства).

Чернодробно увреждане

Sintrom не се препоръчва при пациенти с тежко чернодробно увреждане, поради повишен риск от кръвоизлив. Необходимо е повишено внимание при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане (вж. също т. 4.3 Противопоказания, т. 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба и т. 5.2 Фармакокинетични свойства).



Педиатрична популация

Опитът с перорални антикоагуланти, включително аценокумарол, при деца остава ограничен. Препоръчва се внимателно приложение и по-често мониториране на протромбиновото време и INR (вж. също т. 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба).

Пациенти в напреднала възраст (≥ 65 години)

При пациентите в напреднала възраст понякога се налага прилагането на по-ниска начална и поддържаща доза. Препоръчва се повишено внимание и по-често проследяване на протромбиново време и INR (вж. 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба и 5.2 Фармакокинетични свойства).

Начин на приложение

Дневната дозировка трябва да се приема винаги по едно и също време на деня. Таблетката трябва да се поглъща цяла с чаша вода.

4.3. Противопоказания

- Известна свръхчувствителност към аценокумарол и други кумаринови производни, или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Бременност
- Пациенти, които не са в състояние да провеждат лечението сами и не са под наблюдение (напр. неконтролирани сенилни пациенти, алкохолици и психично болни)

Синтром е противопоказан също и при състояния, в които рискът от кръвоизливи е по-голям, отколкото възможните клинични ползи, напр.:

- Хеморагична диатеза или хеморагична кръвна дискразия
- Непосредствено преди или след операция на централната нервна система, както и очни операции и тежки травмиращи хирургични интервенции
- Пептична язва или кръвоизлив в гастроинтестиналния тракт, урогениталния тракт или дихателната система, както и при мозъчносъдови кръвоизливи, остър перикардит, перикарден излив и инфекциозен ендокардит
- Тежка хипертония
- Тежко чернодробно увреждане (вж. т. 4.2 Дозировка и начин на приложение)
- Тежко бъбречно увреждане (вж. т. 4.2 Дозировка и начин на приложение)
- Повишена фибринолитична активност след операция на белия дроб, простатата, матката и т.н.

4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Чернодробно увреждане

Необходимо е повишено внимание при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане, тъй като може да бъде нарушен и синтезът на факторите на коагулацията или да възникне тромбоцитна дисфункция (вж. т. 4.2 Дозировка и начин на приложение и т. 5.2 Фармакокинетични свойства).

Бъбречно увреждане

Поради възможността за натрупване на метаболити при нарушена бъбречна функция е необходимо повишено внимание при пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане (вж. също т. 4.2 Дозировка и начин на приложение и т. 5.2 Фармакокинетични свойства).

Сърдечна недостатъчност

В случаи на тежка сърдечна недостатъчност дозировката трябва да бъде подбрана много внимателно, защото активирането или гама-карбоксилирането на факторите на коагулацията може да



се намали при чернодробен застой (вижте 4.2 Дозировка и начин на приложение). При възстановяване след чернодробен застой обаче, може да се наложи повишаване на дозировката.

Хематология

Необходимо е повишено внимание при пациенти с установен дефицит или при съмнения за дефицит (напр. продължително кървене след нараняване) на протеин С или протеин S (вж. 4.8 Нежелани лекарствени реакции).

Специални групи пациенти

При педиатрични пациенти и пациенти в напреднала възраст (≥ 65 години) се препоръчва повишено внимание и по-често проследяване на протромбиново време и INR (вж. точки 4.2 Дозировка и начин на приложение и 5.2 Фармакокинетични свойства).

Калцифилаксия

Калцифилаксията е рядък синдром на втвърдяване (калцифициране) на кръвоносните съдове и некроза на кожата, който е свързан с висока смъртност. Заболяването се наблюдава главно при пациенти с терминална бъбречна недостатъчност на диализа или при пациенти с установени рискови фактори, като дефицит на протеин С или S, хиперфосфатемия, хиперкалциемия или хипералбуминемия. Редки случаи на калцифилаксия са съобщени и при пациенти без бъбречно заболяване, приемащи антагонисти на витамин К, включително Синтром. В случай че е диагностицирана калцифилаксия, трябва да се започне подходящо лечение и да се обмисли спиране на лечението със Синтром.

Кръвоизлив

Синтром може да причини сериозно кървене (включително хеморагичен и хиповолемичен шок) или смърт. Рискови фактори за кървене включват интензивна антикоагулация ($INR > 4.0$), възраст ≥ 65 години, много променлива история на INR, анамнеза за стомашно-чревен кръвоизлив, хипертония, цереброваскуларно заболяване, тежко сърдечно заболяване, анемия, злокачествено заболяване, травма, бъбречна недостатъчност, съпътстващи лекарства (вж. точка 4.5 Взаимодействия с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие). Трябва да се извършва редовно мониториране на INR при всички лекувани пациенти.

Други

Необходимо е строго медицинско наблюдение в случаи на състояния или заболявания, които могат да намалят протеинното свързване на Синтром, например тиреотоксикоза, тумори, бъбречни заболявания, инфекции и възпаление.

Нарушения в стомашно-чревната абсорбция могат да променят антикоагулантния ефект на Синтром.

По време на лечението с антикоагуланти трябва да се избягват мускулни инжекции, защото може да причинят хематоми. От друга страна, подкожните и венозните инжекции не предизвикват такива усложнения.

Трябва да се внимава, особено когато се налага скъсяване на PT/INR за диагностични или терапевтични интервенции (напр. ангиография, лумбална пункция, малка хирургична интервенция, екстракция на зъб и др.).

Пациенти с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, общ лактазен дефицит или глюкозо- галактозна малабсорбция не трябва да приемат този лекарствен продукт.

4.5. Взаимодействия с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие



Между кумариновите производни и другите лекарства са възможни много взаимодействия. Техните механизми включват нарушения на резорбцията, инхибиране или индукция на метаболизиращите ензимни системи (главно при CYP2C9, вж. също и 5.2 Фармакокинетични свойства) и намалена наличност на витамин К, необходим за гама-карбоксилане на факторите на протромбиновия комплекс. Важно е да се има предвид, че някои лекарства може да взаимодействат по повече от един механизъм. При всеки вид терапия съществува риск от взаимодействие, въпреки че не всички взаимодействия са с медицинско значение. Затова е важно да се провежда внимателно наблюдение и чести (напр. два пъти седмично) коагулационни тестове при инициране на терапия или прекратяване на приема на каквото и да е лекарство в комбинация със Синтром.

Взаимодействия, вследствие на които едновременната употреба не се препоръчва

Ефекти на други лекарства върху аценокумарол

Следните лекарства потенцират антикоагулантната активност на аценокумарол и/или изменят хемостазата и така повишат риска от хеморагия: хепарин (освен в случаите, в които е необходима бърза антикоагулация; вж. т. 4.2 Дозировка и начин на приложение), тромбоцитни антиагреганти като салицилова киселина и нейните производни (напр. ацетилсалицилова киселина, пара-аминосалицилова киселина, дифлунизал), клопидогрел, тиклопидин, фенилбутазон или други пиразолонови производни (сулфинпиразон) и други нестероидни противовъзпалителни лекарства, включително инхибитори на цикло-оксигеназа-2 (COX-2 инхибитори) (напр. Целекоксиб).

Следователно, употребата на Синтром заедно с тези вещества не се препоръчва. Когато се назначи Синтром в комбинация с тези лекарства, е необходимо да се правят по-често коагулационни тестове.

Взаимодействия, които трябва да се вземат под внимание

Следните лекарства може да потенцират антикоагулантния ефект на аценокумарол: алопуринол, анаболни стероиди, андрогени, антиаритмични лекарствени продукти (напр. амиодарон, хинидин), антибиотици (напр. амоксицилин, цефалоспоринови втора и трета генерация, хлорамфеникол, еритромицин, флуорхинолони, неомицин, тетрациклини), циметидин, дисулфирам, етакринова киселина, фибрати, (напр. клофибринова киселина), глюкогон, производни на имидазол (напр. метронидазол и миконазол при локално приложение), парацетамол, селективни инхибитори на серотониновия реџптейк SSRI (напр. циталопрам, флоксетин, сертралин), статини (напр. флувастатин, аторвастатин, симвастатин), сулфонамиди, включително котримоксазол (=сулфаметоксазол+триметоприм), сулфанилурейни лекарствени продукти (като толбутамид и хлорпропамид), тиреоидни хормони (вкл. декстротироксин), тамоксифен, трамадол, инхибитори на протонната помпа (напр. омепразол), плазминоген активатори (напр. урокиназа, стрептокиназа и алтеплаза), тромбинови инхибитори (например аргатробан), прокинетици медикаменти (напр. цизаприд), антиациди (например магнезиев хидроксид) и вилосазин, витамин Е, кортикостероиди (напр. метилпреднизолон, преднизон) и инхибитори на CYP2C9

Следните лекарства могат да намалят антикоагулантното действие на аценокумарол:

Аминоглутетимид, антинеопластични лекарства (азатиоприн, 6-меркаптопурин), барбитурати (напр. фенобарбитал), карбамазепин, холестирамин (вж. 4.9 Предозиране), HIV протеазни инхибитори (напр. ритонавир, нелфинавир), гризеофулвин, перорални контрацептиви, рифампицин и жълт кантарион (това взаимодействие е описано при варфарин и фенпрокумон и не може да се изключи и за аценокумарол).



Индукторите на CYP2C9, CYP2C19 или CYP3A4 може да намалят антикоагулантното действие на аценокумарол. Тъй като не е възможно да се предскажат нито тежестта, нито ранните признаци на взаимодействия, пациентите, приемащи Синтром, особено тези с нарушена чернодробна функция, трябва да ограничат употребата на алкохол.

Ефекти на аценокумарол върху други лекарства

При едновременно лечение с хидантоинови производни серумната концентрация на хидантоин може да се повиши.

Sintrom може да усилва хипогликемичното действие на сулфанилурейните производни.

Хранителни компоненти богати на витамин К

Храни, богати на витамин К могат да намалят ефектите на аценокумарол.

4.6. Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Синтромт, както и другите кумаринови производни, може да бъде свързан с вродени малформации на плода. Следователно той е противопоказан по време на бременност (вж. т. 4.3 Противопоказания).

Жени с детероден потенциал

Жени с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечение със Синтром.

Кърмене

Синтромт преминава в кърмата, но в толкова малки количества, че не се очакват нежелани лекарствени реакции при новороденото.

Решението за кърмене трябва да се обмисли внимателно и може да се предхожда от коагулационен тест и оценка на витамин К статуса на кърмачето.

Кърмещите жени, лекувани със Синтром, трябва да се мониторира внимателно, за да се избегне превишаването на препоръчителните PT/INR стойности.

По време на кърмене при детето, е необходимо да се прилага профилактично 1 mg витамин K₁ седмично.

Фертилитет

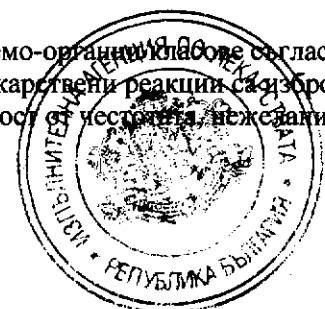
Няма данни за приложението на Синтром и въздействието му върху фертилитета при хора.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не е известно Синтром да повлиява способността за шофиране или работа с машини. Въпреки това амбулаторните пациенти трябва да носят със себе си "антикоагулационна карта" в случай на травма.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Нежеланите лекарствени реакции в Таблица 2 са изброени по системно-органен класове съгласно MedDRA. В рамките на всеки системно-органен клас нежеланите лекарствени реакции са изброени по честота, като най-честите са първи. При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите



лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност. Категориите честоти се определят съгласно следната конвенция (CIOMS III): много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$, $<1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$, $<1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$, $<1/1\ 000$), много редки ($<1/10\ 000$).

Кръвоизливи

Появата на кръвоизливи в различни органи е обичайна нежелана лекарствена реакция на терапията със Синтром. Възникването ѝ е свързано с дозировката на лекарството, възрастта на пациента и естеството на основното заболяване.

Таблица 2 Таблично обобщение на нежеланите реакции

Нарушения на имунната система	
Редки:	Свръхчувствителност (напр. уртикария, обрив)
Съдови нарушения	
Чести:	Кръвоизлив
Много редки:	Васкулити
Стомашно-чревни нарушения	
Редки:	Загуба на апетит, гадене, повръщане
Хепато-билиарни нарушения	
Много редки:	Чернодробно увреждане
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
Редки:	Алоpecia
Много редки:	Хеморагична* кожна некроза
С неизвестна честота:	Калцифилаксия
Нарушения на кръвта и лимфната система	
С неизвестна честота:	Анемия (вторична спрямо кръвоизлива)

* Обикновено свързана с вроден дефицит на протеин С или неговият ко-фактор протеин S

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез:

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев“ № 8

1303 София

Тел.: +35 928903417

уебсайт: www.bda.bg

4.9. Предозиране

Поради факта, че дори и много големите единични дози, обикновено не са опасни, предозирането се манифестира клинично при продължителна употреба на дневни дозировки по-високи от необходимите за лечението.

Признаци и симптоми

Появата и тежестта на симптомите зависят от индивидуалната чувствителност към перорални антикоагуланти, тежестта на предозирането и продължителността на лечението.

Кървенето е главният признак на интоксикация с перорални антикоагуланти. Най-често наблюдаваните симптоми са: подкожен кръвоизлив (80%), хематурия (52%), хематоми, кървене от



гастроинтестиналния тракт, хематемеза, маточно кървене, епистаксис, кървене от венците и кървене в ставите.

Лабораторните тестове показват твърде високи PT/INR стойности, особено удължено рекалцификационно време или протромбиново време и нарушено гама-карбоксилиране на фактори II, VII, IX и X.

Лечение

Необходимостта и препоръчителността на лечението със сироп от ипекакуана, стомашен лаваж като допълнение към терапия с активен въглен и прием на холестирамин, е спорна. Ползите от тези лечения се съпоставят с риска от кървене при всеки пациент.

Спешни и поддържащи мерки

При спешни случаи на тежки кръвоизливи при всяко ниво на INR факторите на кръвосъсирване може да възстановят нормалните си стойности като се влее прясна кръв или прясна замразена плазма, протромбинов комплекс от концентриран или рекомбинантен фактор VIIa с добавка от витамин K₁.

Антидот

Витамин K₁-(фитоменадион) може да антагонизира инхибиторното действие на Синтром върху чернодробното гама-карбоксилиране на витамин K-зависимите коагулационни фактори за 3-5 часа.

В случай на клинично незначими кръвоизливи (INR <4,5), като слабо кървене от носа или малки изолирани хематоми, често е достатъчно временно намаление или пропускане на дозировка на Синтром.

В случаи на повишено INR (INR 4,5-10) без значително кървене, прекъснете лечението със Синтром.

В случаите на повишено INR (INR >10) без значително кървене, прекъснете лечението със Синтром и приложете 1-5 mg витамин K₁ перорално.

Ако има данни за значителен кръвоизлив (при всяко ниво на INR), да се прекъсне лечението със Синтром, като се приложи 5-10 mg витамин K₁ бавно венозно (със скорост, която не надвишава 1 mg за минута).

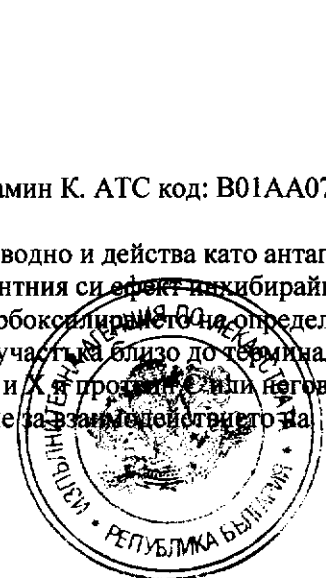
В случаите на кръвоизлив лечението със Синтром трябва да се възобновява, когато INR е в целевия диапазон.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антитромбоцити, антагонисти на витамин K. АТС код: B01AA07

Аценокумарол активната съставка на Синтром е кумариново производно и действа като антагонист на витамин K. Антагонистите на витамин K проявяват антикоагулантния си ефект инхибирайки витамин K-епоксид-редуктазата с последваща редукция на гама-карбоксилирането на определени молекули на глутаминовата киселина, които се намират в няколко участъка близо до терминалните участъци на фактори на кръвосъсирването II (протромбин), VII, IX и X. Синтром е протромбин II и неговия кофактор протеин S. Това гама-карбоксилиране има важно значение за функционалността на



споменатите по-горе коагулационни фактори с калциевите йони. Без протичането на тази реакция не може да започне кръвосъсирване.

В зависимост от размера на началната дозировка аценокумарол удължава RT/INR приблизително на 36 - 72 часа. След прекратяване на лечението RT/INR обикновено се връща към нормата след няколко дни.

5.2. Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Аценокумарол, рацемична смес от оптични R(+) и S(-) енантиомери, се резорбира бързо при перорално приложение и най-малко 60% от приетата доза се открива в системното кръвообращение. След еднократна доза от 10 mg се достига пикова плазмена концентрация от $0,3 \pm 0,05$ микрограм/ml след 1-3 часа. Пиковите плазмени концентрации и областите под концентрационната крива (AUC) са пропорционални на дозата над дозов обхват от 8-16 mg.

Плазмените концентрации при отделните пациенти варират до такава степен, че не може да се установи взаимоотношение между дозата, плазмените концентрации на аценокумарол и привидното ниво на протромбин.

Разпределение

Приложеният аценокумарол се разпределя в плазмените фракции на кръвта, където 98,7% се свързва с плазмените протеини, главно с албумина. Привидният обем на разпределение е 0,16-0,18 l/kg за R(+) енантиомер и 0,22-0,34 l/kg за S (-) енантиомер.

Аценокумарол преминава в кърмата, но само в много малки количества, които не могат да бъдат открити с обикновените аналитични методи. Той също преминава плацентарната бариера (вж. също т. 4.6 Фертилитет, бременност и кърмене).

Биотрансформация / Метаболизъм

Аценокумарол се метаболизира в голяма степен. Основните метаболити са хидроксиланите на 6 и 7 място енантиомери на аценокумарол, а цитохром P450 2C9 е основният катализатор на образуването на тези четири метаболита. Други ензими, участващи в метаболизма на (R)-аценокумарола са CYP1A2 и CYP2C19. При редукция на кето-групата се образуват два различни карбинолови метаболита. При редукция на нитро-групата се образува един аминок-метаболит. Никой от тях не допринася за антикоагулантната активност на изходното лекарство при хора, но те всички са активни при животински модел. Генетичното многообразие на CYP2C9 е причина за 14% от междуиндивидуалното вариране във фармакодинамичния отговор към аценокумарол.

Елиминиране

Аценокумарол има полуживот на елиминиране от плазмата 8-11 часа. След перорално приложение явният плазмен клирънс достига до 3,65 l/h. Тоталният плазмен клирънс на R (+) енантиомера на аценокумарол, който притежава значително по-висока антикоагулантна активност, е много по-нисък от този на S (-) енантиомера.

Само 0,12-0,18% от дозата се екскретира в непроменен вид с урината. Кумулативната екскреция на метаболитите и аценокумарол след една седмица достига 60% от дозата в урината и 29% във фекаса.

Специални групи пациенти



Пациенти в напреднала възраст

В хода на клинично проучване плазмените концентрации на аценокумарол, с които се постига определено протромбиново ниво, са били по-високи при пациенти над 70 години, отколкото при по-млади, въпреки че приложените дози не са били по-големи.

Бъбречно увреждане

Няма налични фармакокинетични данни за аценокумарол при бъбречно увреждане. Въз основа на уринната екскреция на аценокумарол, не може да се изключи възможността за натрупване на метаболити при нарушена бъбречна функция. Затова използването на аценокумарол е противопоказано при пациенти с тежко бъбречно увреждане и трябва да се внимава при пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане (вж. също т. 4.2 Дозировка и начин на приложение, т. 4.3 Противопоказания и т. 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба).

Чернодробно увреждане

Няма налични фармакокинетични данни за аценокумарол при чернодробно увреждане. Въз основа на метаболизма на аценокумарол и възможното намаление на ензимната активност на CYP2C9, CYP1A2 и CYP3A4, е вероятно клирънс да бъде намален. Затова използването на аценокумарол е противопоказано при пациенти с тежко чернодробно увреждане и трябва да се внимава при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане (вж. също т. 4.2 Дозировка и начин на приложение, т. 4.3 Противопоказания и т. 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба).

Етнос

Експресията на CYP2C9 ензимните системи е полиморфна и честотата им е различна при отделните популации. В кавказката раса честотата на CYP2C9*2 и CYP2C9*3 е съответно 12 и 8%. Пациентите с един или повече алелни варианти на CYP2C9 имат намален клирънс на S-аценокумарол. При пациентите от африканската раса CYP2C9*2 и CYP2C9*3 се срещат с много по-ниска честота - 1-4% и 0,5-2,3%, съответно, спрямо кавказката раса. Японската популация има по-ниска алелна честота на CYP2C9*2 и CYP2C9*3 - 0,1% и 1-6%, съответно.

Поддържащата доза на аценокумарол е различна в зависимост от генотипа.

Подробна информация относно средната доза и медианата на дозата в зависимост от CYP2C9 генотипа е представена в таблицата по-долу:

Таблица 3 CYP2C9 генотип и поддържаща доза на аценокумарол

Генотип	N	Средна доза (mg/седмица)	SD	Медиана на дозата (mg/седмица)	Интервал
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

Клинични проучвания

Не са провеждани нови клинични изпитвания със Синтром.

5.3. Предклинични данни за безопасност

Токсичност

След еднократна (висока) перорална и/или венозна доза аценокумарол е показан нисък степен на токсичност при мишки, плъхове и зайци. При кучета е наблюдавана висока честота на остра токсичност при перорален прием.



При изследвания на повторно приложение на лекарствения продукт се счита, че черният дроб е основен таргетен орган за токсичността на кумариновите производни, включително аценокумарол. Приложението на тези вещества в прекомерни фармакологични дози може да причини хеморагии.

Репродуктивна токсичност, тератогенност

Не са провеждани изпитвания за репродуктивна токсичност с аценокумарол. Плацентарното и трансплацентарно взаимодействие с витамин К-зависимите коагулационни фактори може да увеличи ембрионалните или фетални аномалии и неонаталните хеморагии при животни и хора (вж. също т. 4.6 Фертилитет, бременност и кърмене).

Мутагенност

От изследванията върху клетъчни системи от бактерии и бозайници *in vitro*, включително опити за ДНК-репарация при хепатоцити от плъхове, може да се направи заключението, че аценокумарол и/или неговите метаболити нямат мутагенен ефект. Едно *in vitro* проучване на човешки лимфоцити е показало лекостепенна мутагенна активност, като ефективните концентрации на аценокумарол са били от 500 до 1 000 пъти по-високи от определените концентрации в плазмата при хора след лечение с аценокумарол.

Карциногенност

Не са провеждани проучвания на доживотно приложение на аценокумарол при животни.

Кумаринът повишава заболяемостта от белодробни и чернодробни тумори при мишки и чернодробни и бъбречни тумори при плъхове, без да влияе на преживяемостта. Смята се, че чернодробните тумори при плъховете и белодробните тумори при мишките са свързани със специфичните за вида метаболитни пътища. Хепатотоксичността на кумарина и неговите производни при плъхове се свързва с ензимната индукция и начина на тяхното метаболизиране, присъщ на този вид гризачи.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

Силициев диоксид аерогел, лактоза, магнезиев стеарат, царевично нишесте и прежелатинизирано царевично нишесте

6.2. Несъвместимости

Не са известни.

6.3. Срок на годност

5 години

6.4. Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия за съхранение.
Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

6.5. Вид и съдържание на опаковката



Синтром таблетки 4 mg x 20

6.6. Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Merus Labs Luxco II S.à R.L.
208, Val des Bons Malades
L-2121 Luxembourg
Люксембург

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20000293

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 05.10.2005 г.

Дата на последно подновяване: 08.12.2010 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Декември, 2022 г.

