

SINTROM®

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. Наименование на лекарствения продукт

Sintrom® 4 mg

2. Качествен и количествен състав

Лекарствено вещество: 3-[α -(4-nitrophenyl)- β -acetyloethyl]-4-hydroxycoumarin (=асеноскумарол) като рацемична смес. Асеноскумарол е 4-хидроксикумариново производно.

Таблетки от 4 mg.

3. Фармацевтична форма

Таблетки

4. Клинични характеристики

4.1. Терапевтични показания

Лечение и профилактика на тромбоемболични заболявания.

4.2. Дозировка и начин на приложение

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 коагулационни тестове и да се съобразява дозата на пациентите. Ако това е невъзможно, не трябва да се използва Sintrom.

Дневната дозировка трябва да се приема еднократно винаги по едно и също време на деня.

За промяна на дозировката при различни клинични състояния виж "Предупреждения и предпазни мерки" и "Взаимодействия".

Начална дозировка

Ако протромбиновото време преди началото на лечението е в нормални граници, се препоръчва следния режим на дозиране:

Първи ден: 4-12 mg.

Втори ден: 4-8 mg.

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба № 11-11531/05.10.95	
681/13.09.95	<i>Amel</i>



Ако началното протромбиново време е извън границите на нормата, лечението трябва да се започне при повишено внимание.

Поддържаща терапия и коагулационни тестове

Поддържащата дозировка варира при отделните пациенти и трябва да се определя на базата на редовни лабораторни измервания на времето на съсирване. Точното определяне на индивидуалната поддържаща дозировка може да се постигне само чрез внимателно мониториране на Quick стойностите или International Normalised Ratio (INR) стойностите (виж по-долу) през определен интервал от време, напр. веднъж месечно, така че дозировката да остане в терапевтични граници. В зависимост от Quick стойността (или INR стойността), както и от отделния пациент и естеството на неговото или нейното заболяване, поддържащата дозировка обикновено варира между 1 и 8 mg дневно.

Преди началото на лечението и до стабилизиране на коагулационния статус в оптимални граници трябва ежедневно да се определя протромбиновото време в болнични условия. По-късно интервалът между изследванията може да се увеличи. Препоръчва се кръвните проби и лабораторните изследвания да се вземат винаги по едно и също време на деня.

"International Normalised Ratio" (INR) е термин, въведен с цел стандартизация. С помощта на калибрирани тромбoplastини става възможно международно сравняване. INR е съотношение на антикоагулантното плазмено протромбиново време на пациента към нормалното плазмено протромбиново време, като се използва същия тромбoplastин в същата система за изследване, дефинирана от International Sensitivity Index, който е определен за референтен тромбoplastин според С30. Колкото Quick стойността е по-ниска, толкова по-високо е протромбиновото време на пациента и INR.

В зависимост от клиничната картина или показанията оптималната интензивност на антикоагулацията или терапевтичният обхват, който трябва да се постигне, обикновено е между 2,0 и 4,5 INR стойности. В този интервал повечето лекувани пациенти не развиват нито тромбоза, нито тежки хеморагични усложнения.

След преустановяване на терапията със Sintrom обикновено не съществува опасност от реактивна хиперкоагулация и поради тази причина не е необходимо постепенно намаляване на дозата. Установено е обаче, че 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.

Употреба при деца

Опитът с перорални антикоагуланти, включително асепосуитарол, при деца остава ограничен. Препоръчва се внимателно приложение и по-често мониториране на протромбиновото време и INR.

Употреба при пациенти в напреднала възраст



Пациентите в напреднала възраст на антикоагулантна терапия трябва да се проследяват много внимателно (виж "Фармакокинетични свойства").

4.3. Противопоказания

- Известна свръхчувствителност към аспеносуларол и други кумаринови производни, или към помощните вещества
- Бременност
- При пациенти, които не са в състояние да провеждат лечението сами и не са под наблюдение (напр. неконтролирани сенилни пациенти, алкохолици и психично болни)

Sintrom 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 или бъбречно заболяване
- Повишена фибринолитична активност след операция на белия дроб, простатата, матката и т.н.

4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Предупреждения и предпазни мерки

Трябва да се провежда строг лекарски контрол в случаи, когато състоянията или заболяванията може да намалят белтъчното свързване на Sintrom, напр. тиреотоксикоза, тумори, бъбречни заболявания, инфекции и възпаления.

Необходимо е да се вземат особени мерки при пациенти с нарушена чернодробна функция, тъй като може да бъде нарушен и синтезът на факторите на коагулацията или да възникне тромбоцитна дисфункция.

Нарушенията в гастроинтестиналната резорбция могат да променят антикоагулантното действие на Sintrom.

В случаи на тежка сърдечна недостатъчност дозировката трябва да бъде подбрана много внимателно, защото активирането или γ -карбоксилирането на факторите на коагулация може да се намали при чернодробен застой. При възстановяване след чернодробен застой обаче, може да се наложи повишаване на дозировката.

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. "Нежелани лекарствени реакции").



При пациенти в напреднала възраст антикоагулантното лечение трябва да се мониторира особено внимателно.

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 протромбиновото време за диагностични или терапевтични интервенции (напр. ангиография, лумбална пункция, малка хирургична интервенция, екстракция на зъб и др.).

4.5. Взаимодействия с други лекарства 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 и намалена наличност на витамин К, необходим за γ -карбоксилане на факторите на протромбиновия комплекс. 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 Sintrom.

Следните лекарства може да усилят антикоагулантното действие на Sintrom:

Алопуринол, анаболни стероиди, андрогени, антиаритмични лекарствени продукти (напр. амиодарон, хинидин), антибиотици (напр. еритромицин, тетрацилин, неомицин, хлорамфеникол и амоксицилин, клофибринова киселина, както и нейни производни и структурни аналози, дисулфирам, етакринова киселина, глюкагон, циметидин, производни на имидазол (напр. метронидазол и миконазол при локално приложение), сулфонамиди, включително котримоксазол (=сулфаметоксазол + триметоприм), сулфанилурейни средства като толбутамид и хлорпропамид, тиреоидни хормони (вкл. декстротироксин), сулфинпиразон, симвастатин и тамоксифен.

Следните лекарства променят хемостазата и може да усилят антикоагулантното действие на Sintrom и по този начин да повишат риска от гастроинтестинален кръвоизлив:

Хепарин, тромбоцитни антиагреганти като салицилова киселина и нейните производни (напр. ацетилсалицилова киселина, пара-аминосалицилова киселина, дифлунизал), фенилбутазон или други пиразолонови производни (сулфинпиразон) и други нестероидни противовъзпалителни средства. Следователно, употребата на Sintrom заедно с тези вещества не се препоръчва. Когато се назначи Sintrom в комбинация с тези лекарства, е необходимо да се правят по-често коагулационни тестове.

Следните лекарства могат да намалят антикоагулантното действие на Sintrom:

Аминоглутетимид, барбитурати, карбамазепин, холестирамин (вж. "Предозиране"), гризеофулвин, перорални контрацептиви и рифампицин.



Други взаимодействия

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

Sintrom може да усилва хипогликемичното действие на сулфанилурейните производни.

Тъй като не е възможно да се предскажат нито тежестта, нито ранните признаци на взаимодействия, пациентите, приемащи Sintrom, особено тези с нарушена чернодробна функция, трябва да ограничат употребата на алкохол.

4.6. Бременност и кърмене

Sintrom, както и другите кумаринови производни, може да бъде свързан с вродени малформации на плода. Следователно той е противопоказан по време на бременност. Жените в репродуктивна възраст трябва да вземат контрацептивни мерки по време на лечение със Sintrom. Той преминава в кърмата, но в толкова малки количества, че не се очакват нежелани лекарствени реакции при новороденото. При детето обаче, е необходимо да се прилага профилактично 1 mg витамин K₁ седмично.

4.7. Действие върху способността за шофиране и работа с машини

Sintrom не повлиява способността за шофиране или използване на машини. Въпреки това амбулаторните пациенти трябва да носят със себе си "антикоагулантна карта" в случай на травма.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Оценка на честотата: много редки < 0,01%; редки ≥ 0,01% до < 0,1%; необичайни ≥ 0,1% до < 1%; обичайни ≥ 1% до < 10%, много чести ≥ 10%.

Кръвоизливи

Появата на кръвоизливи в различни органи е обичайна нежелана лекарствена реакция на терапията със Sintrom. Възникването ѝ е свързано с дозировката на лекарството, възрастта на пациента и естеството на основното заболяване (но не и с продължителността на лечение)

Гастроинтестинален тракт и черен дроб

Редки: загуба на апетит, гадене, повръщане.

Много редки: чернодробно увреждане.

Кожа

Редки: алергични реакции под формата на уртикария и други обриви, както и обратим косопад (алопеция).

Много редки: хеморагични кожни некрози, обикновено свързани с дефицит на протеин С или неговия ко-фактор протеин S, васкулити.



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: кожно кръвотечение (80%), хематурия (52%), хематоми, кървене от гастроинтестиналния тракт, хематемеза, маточно кървене, епистаксис, кървене от венците и кървене в ставите.

Лабораторните тестове показват твърде ниски Quick стойности (или високи INR стойности), особено удължено рекалцификационно време или протромбиново време и нарушено γ -карбоксилане на фактори II, VII, IX и X.

Лечение

Ако пациентът не е получавал антикоагуланти преди, подлежи на лечение 1 час след приема, при условие, че не е в кома или с конвулсии и няма данни за кървене. Може да се предизвика повръщане със сироп от ипеакауана и да се извърши лаваж на стомашното съдържимо с орогастрална тръба с широк лумен. Стомашният лаваж също може да предизвика кървене. След стомашен лаваж може да се приложи активен въглен. При пациенти, които вече са получавали антикоагуланти, не трябва да се предизвиква повръщане. При пациенти, които постоянно се нуждаят от антикоагуланти, витамин К медираното лечение може да се бъде опасно (напр. при клапно протезиране на сърцето).

Холестирамин може значително да повиши елиминирането на лекарството чрез инхибиране на ентерохепаталната циркулация.

Спешни и поддържащи мероприятия:

При спешни случаи на тежки кръвоизливи, факторите на кръвосъсирване може да възстановят нормалните си стойности, като се влее прясна кръв или прясна замразена плазма.

Антидот

Витамин К₁-(фитоменадион) може да антагонизира инхибиторното действие на Sintrom върху чернодробното γ -карбоксилане на витамин К-зависимите коагулационни фактори за 3-5 часа.

В случай на клинично незначими кръвоизливи, като слабо кървене от носа или малки изолирани хематоми, често е достатъчно временно намаление на дозировка на Sintrom.



В случаите на средно изразени кръвоизливи да се приложи 2-5 mg витамин K₁ p. o. Ако има данни за значителни нарушения в кръвосъсирването, може да се приложи 5-10 mg витамин K₁ бавно венозно (със скорост, която не надвишава 1 mg за минута).

5. Фармакологични характеристики

5.1. Фармакодинамични свойства

Кумариновите производни са антагонисти на витамин К. Те инхибират γ -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 и протеин С или неговия кофактор протеин S. Това γ -карбоксилиране има важно значение за взаимодействието на споменатите по-горе коагулационни фактори с калциевите йони. Без протичането на тази реакция не може да започне кръвосъсирване. Все още не е изяснено как точно кумариновите производни предотвратяват осъществяването на γ -карбоксилиране на молекулите на глутаминовата киселина от витамин К в тези коагулационни фактори.

В зависимост от размера на началната дозировка асепосуитарол удължава протромбиновото време приблизително на 36 - 72 часа. След прекратяване на лечението протромбиновото време обикновено се връща към нормата след няколко дни.

5.2. Фармакокинетични свойства

Абсорбция (и плазмена концентрация)

Асепосуитарол, 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 ± 0.05 mg/mL след 1-3 часа. Пиковите плазмени концентрации и областите под концентрационната крива (AUC) са пропорционални на размера 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 плазмените концентрации на асепосуитарол и привидното ниво на протромбин.

Разпределение

Приложеният асепосуитарол се установява 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.

Асепосуитарол преминава в кърмата, но само в много малки количества, които не могат да бъдат открити с обикновените аналитични методи. Той също преминава плацентарната бариера.

Метаболизъм



Асепосуитарол се метаболизира в голяма степен. При окисление се получават два хидрокси-метаболита и поне един допълнителен неидентифициран, силно полярен метаболит. 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.

Елиминиране (екскреция)

Асепосуитарол 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 асепосуитарол, 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 асепосуитарол след една седмица достига 60% от дозата в урината и 29% във фекалиите.

Характеристики при специфични популации пациенти

В хода на клинично проучване плазмените концентрации на асепосуитарол, 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 [14].

5.3. Предклинични данни за безопасност

Токсичност

След еднократна (висока) перорална и/или венозна доза асепосуитарол е показал ниска степен на токсичност при мишки, лъхове и зайци. При кучета токсичността е била средно изразена.

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

Репродуктивна токсичност, тератогенност

Не са провеждани опити при животни с асепосуитарол. Плацентарното и трансплацентарно взаимодействие с витамин К-зависимите коагулационни фактори може да увеличи ембрионалните или фетални аномалии и неонаталните хеморагии при животни и хора.

Мутагенеза



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 асепосуитарол и/или неговите метаболити нямат мутагенен ефект. Едно *in vitro* проучване на човешки лимфоцити е показало лекостепенна мутагенна активност. В хода на това проучване обаче, ефективните концентрации на асепосуитарол, ≥ 188 и ≥ 250 $\mu\text{g/mL}$ (съответно със и без метаболитна активност), са били от 500 до 1000 пъти по-високи от определените концентрации в плазмата при хора след лечение с асепосуитарол.

Карциногенност

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

Кумаринът в дози, значително превишаващи максималната безопасна доза (МБД), повишава заболяемостта от чернодробни тумори при плъхове, без да влияе на преживяемостта. Не са наблюдавани такива резултати при мишки. Наблюдаваната поява на хепатом при плъхове, лекувани с антикоагуланти от кумариновата група вероятно не означава повишаване на канцерогенния риск при хора. 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 особености

6.1. Списък на помощните вещества

Силика аерогел, лактоза, магнезиев стеарат, царевично нишесте.

6.2. Несъвместимости

Не са известни.

6.3. Срок на годност

Sintrom 4 mg: 5 години.

6.4. Специални условия за съхранение

Няма.

Лекарствата трябва да се съхраняват на недостъпни за деца места.

6.5. Вид и съдържание на опаковката

Sintrom tabl. 4 mg x 20



6.6. Инструкции за употреба

Няма специални инструкции.

7. Притежател на разрешението за употреба

Novartis Pharma Services Inc.
Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel, Switzerland

8. Представител на притежателя на разрешението за употреба в България

Novartis Pharma Services Inc.
Бизнес Парк София, сграда 11 А,
Младост 4, 1715 София
Тел.: 02/ 976 98 28
Факс: 02/ 976 98 29

9. Производители

Novartis Pharma AG
Lichtstrasse 35, CH-4002 Basel, Switzerland

Novartis Pharma S.p.A.,
Via Provinciale Schito 131, Torre Annunziata, Italy

10. Регистрационен номер -

11. Дата на последната редакция на текста
17.12.1996 г.

