

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΙΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΙΟΝΤΟΣ

Sintrom® 4 mg δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε δισκίο περιέχει 4 mg ασενοκουμαρόλης.

Έκδοχο με γνωστή δράση:

Κάθε δισκίο Sintrom 4 mg περιέχει 304,4 mg μονοϋδρικής λακτόζης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Λευκό, στρογγυλό, επίπεδο, με στρογγυλοποιημένες άκρες δισκίο. Η μία πλευρά φέρει εκτυπωμένο το «CG», η άλλη πλευρά φέρει σταυροειδή εγκοπή με εκτυπωμένο το «A» σε κάθε τεταρτημόριο.

Η εγκοπή χρησιμεύει μόνο για να διευκολύνει τη θραύση του δισκίου και την κατάποσή του και όχι για τον διαχωρισμό σε ίσες δόσεις.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Θρόμβωση των εν τω βάθει 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.

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 τη διάρκεια της θεραπείας.

Για το λόγο αυτό είναι απαραίτητο να διενεργούνται 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, το Sintrom δεν πρέπει να χρησιμοποιείται.

Η ημερήσια δοσολογία πρέπει πάντα να χορηγείται σαν μία εφάπαξ δόση.

Για την προσαρμογή της δοσολογίας στις διάφορες κλινικές καταστάσεις βλ. επίσης παράγραφο 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση και παράγραφο 4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης.

Αρχική δοσολογία

SINTROM - οδηγίες από THERAPIA.GR

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

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

Οι ηλικιωμένοι ασθενείς (ηλικίας 65 ετών και άνω), οι ασθενείς με ηπατική νόσο ή σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια με ηπατική συμφόρηση ή οι ασθενείς με κακή θρέψη μπορεί να χρειάζονται χαμηλότερες δόσεις κατά την έναρξη και τη διατήρηση της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση).

Οι μετρήσεις του PT/INR θα πρέπει να πραγματοποιούνται σε καθημερινή βάση αρχίζοντας από τη δεύτερη ή τρίτη δόση του Sintrom και συνεχίζοντας μέχρι τη στιγμή που τα επίπεδα πηκτικότητας σταθεροποιηθούν μέσα στα θεραπευτικά όρια. Τα διαστήματα μεταξύ των ελέγχων μπορούν αργότερα να επιμηκυνθούν, 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 πηκτικότητας

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

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 βέλτιστο αντιπηκτικό όριο ή το όριο το οποίο στοχεύεται 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 Συνιστώμενες INR* τιμές για χορήγηση από του στόματος αντιπηκτικής θεραπείας

Ένδειξη	Συνιστώμενο INR
Προφύλαξη και θεραπεία από φλεβική θρομβοεμβολή (συμπεριλαμβανομένης 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
Δευτερεύουσα πρόληψη σε ασθενείς με αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο	2,0 – 3,0
Ασθενείς με αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο με φλεβική θρομβοεμβολή σε θεραπεία με ανταγωνιστές βιταμίνης K	2,0 – 3,5
Μηχανικές βαλβίδες στην καρδιά	2,0 – 3,5

*Το PT, το οποίο αντικατοπτρίζει την κατάσταση των παραγόντων πήξης VII, X και II που επηρεάζονται από τη μείωση 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 αναφοράς παρασκευασμάτων απεικονίζεται από το Διεθνή Δείκτη Ευαισθησίας (International Sensitivity Index, ISI).

Η χρήση του International Normalised Ratio (INR) εισήχθη με σκοπό τη ρύθμιση του PT. Το INR είναι ο λόγος του χρόνου προθρομβίνης του ασθενούς προς το χρόνο προθρομβίνης φυσιολογικού μάρτυρα, χρησιμοποιώντας την ίδια θρομβοπλαστίνη στο ίδιο σύστημα ελέγχου, ο οποίος διορθώνεται με βάση τον διεθνή δείκτη ευαισθησίας (ISI).

Διακοπή της θεραπείας

Η θεραπεία με Sintrom μπορεί γενικά να διακοπεί χωρίς να υπάρχει 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 εξαιτίας της διακοπής του φαρμάκου (φαινόμενο rebound hypercoagulability). Σε αυτούς τους ασθενείς, η διακοπή της αντιπηκτικής θεραπείας πρέπει να γίνεται βαθμιαία.

Εάν χαθεί μια δόση

Η αντιπηκτική δράση του Sintrom ισχύει πέραν 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 τη χαμένη, αλλά θα πρέπει να το αναφέρει στο γιατρό του.

Μετάβαση από θεραπεία ηπαρίνης

Σε κλινικές καταστάσεις όπου χρειάζεται γρήγορη αντιπηκτικότητα, προτιμάται αρχική θεραπεία με ηπαρίνη καθώς η αντιπηκτική δράση του Sintrom καθυστερεί. Η μετάβαση στο Sintrom μπορεί να ξεκινήσει ταυτόχρονα με τη θεραπεία της ηπαρίνης ή μπορεί να καθυστερήσει εξαρτώμενη από την κλινική κατάσταση. Για να εξασφαλιστεί διαρκής αντιπηκτική δράση, συνιστάται να συνεχίζεται η συνταγογραφούμενη θεραπεία με την κανονική δόση της ηπαρίνης για τουλάχιστον 4 ημέρες μετά την έναρξη του Sintrom και μέχρι η τιμή INR να φτάσει τον επιθυμητό στόχο για τουλάχιστον δύο συνεχόμενες ημέρες. Κατά τη διάρκεια της φάσης μετάβασης είναι απαραίτητη η στενή παρακολούθηση της πηκτικότητας.

Θεραπεία κατά τη 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 είναι περιορισμένη και επιτρέπει την εφαρμογή τοπικών χειρισμών αιμόστασης, οδοντιατρικές και μικρές χειρουργικές επεμβάσεις μπορούν να πραγματοποιηθούν κατά τη διάρκεια συνεχούς αντιπηκτικής δράσης, χωρίς αυξημένο κίνδυνο για αιμορραγία. Η απόφαση για διακοπή του Sintrom, ακόμη και για μικρό χρονικό διάστημα, θα πρέπει να ληφθεί εξετάζοντας προσεχτικά, 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.

Ειδικοί πληθυσμοί

Νεφρική δυσλειτουργία

Το Sintrom αντενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία λόγω του αυξημένου κινδύνου για αιμορραγία. Συνιστάται προσοχή σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.3 Αντενδείξεις και 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση).

Ηπατική δυσλειτουργία

Το Sintrom αντενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία λόγω του αυξημένου κινδύνου για αιμορραγία. Συνιστάται προσοχή σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.3 Αντενδείξεις και 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η εμπειρία από τη χρήση αντιπηκτικών, συμπεριλαμβανομένης της ασενοκουμαρόλης, από του στόματος σε παιδιά είναι περιορισμένη. Συνιστάται προσοχή και πιο συχνοί έλεγχοι του χρόνου προθρομβίνης και INR (βλ. παράγραφο 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση).

Ηλικιωμένοι (ηλικίας 65 ετών και άνω)

Οι ηλικιωμένοι ασθενείς μπορεί να χρειάζονται χαμηλότερη αρχική δόση και δόση συντήρησης. Συνιστάται προσοχή και πιο συχνοί έλεγχοι του χρόνου προθρομβίνης και INR. (βλ. παράγραφο 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά την χρήση και 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες).

Τρόπος χορήγησης

Η ημερήσια δόση πρέπει να λαμβάνεται πάντα την ίδια ώρα της ημέρας. Το δισκίο πρέπει να λαμβάνεται ολόκληρο με ένα ποτήρι νερό.

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαισθησία στην ασενοκουμαρόλη και στα συγγενή παράγωγα της κουμαρίνης ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
- Κύηση.
- Ασθενείς με έλλειψη συνεργασίας και χωρίς επίβλεψη (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 ή αιμορραγία στον γαστρεντερικό σωλήνα, στον ουροποιογεννητικό σωλήνα ή στο αναπνευστικό σύστημα, καθώς επίσης εγκεφαλικές αγγειακές αιμορραγίες, οξεία περικαρδίτιδα και περικαρδιακό υγρό, καθώς και λοιμώδης (μικροβιακή) ενδοκαρδίτιδα.
- Σοβαρή υπέρταση
- Σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.2. Δοσολογία και τρόπος χορήγησης)
- Σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.2. Δοσολογία και τρόπος χορήγησης)
- Αυξημένη ινωδολυτική δράση, που εμφανίζεται μετά από επεμβάσεις στον πνεύμονα, στον προστάτη, ή τη μήτρα.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ηπατική δυσλειτουργία

Συνιστάται ιδιαίτερη προσοχή σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία, εφόσον η σύνθεση των παραγόντων πήξης του αίματος μπορεί επίσης να είναι μειωμένη ή μπορεί να υπάρχει μια υποκείμενη δυσλειτουργία των αιμοπεταλίων (βλ. παράγραφο 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης και παράγραφο 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες).

Νεφρική δυσλειτουργία

Λόγω της πιθανότητας συσσώρευσης μεταβολιτών σε διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας, συνιστάται προσοχή σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης και παράγραφο 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες).

Νεφροπάθεια σχετιζόμενη με αντιπηκτικά

Σε ασθενείς με σπειραματοπάθεια ή με ιστορικό νεφρικής νόσου, μπορεί να παρουσιαστεί οξεία νεφρική βλάβη, πιθανώς σε σχέση με επεισόδια υπερβολικής αντιπηκτικής θεραπείας και αιματοουρίας. Έχουν αναφερθεί ορισμένες περιπτώσεις σε ασθενείς χωρίς προϋπάρχουσα νεφρική νόσο. Συνιστάται στενή παρακολούθηση, συμπεριλαμβανομένης της αξιολόγησης της νεφρικής λειτουργίας, σε ασθενείς με υπερθεραπευτικό INR και αιματοουρία (συμπεριλαμβανομένης της μικροσκοπικής αιματοουρίας).

Καρδιακή ανεπάρκεια

Σε περιπτώσεις σοβαρής καρδιακής ανεπάρκειας, πρέπει να υιοθετηθεί ένα πολύ προσεκτικό δοσολογικό σχήμα, επειδή η ενεργοποίηση ή γ-καρβοξυλίωση των παραγόντων πήξης μπορεί να μειωθεί λόγω της ηπατικής κυκλοφορικής συμφόρησης (βλ. επίσης παράγραφο 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης). Ωστόσο, κατά την αναστροφή της ηπατικής συμφόρησης, μπορεί να είναι απαραίτητη η αύξηση της δοσολογίας.

Αιματολογικές καταστάσεις

Συνιστάται προσοχή σε ασθενείς με γνωστή ή πιθανή (π.χ. μη φυσιολογική αιμορραγία μετά από τραυματισμό) ανεπάρκεια πρωτεΐνης C ή ανεπάρκεια πρωτεΐνης S (βλ. παράγραφο 4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες).

Ειδικοί πληθυσμοί

Σε παιδιατρικούς και ηλικιωμένους ασθενείς (≥ 65 ετών), συνιστάται προσοχή και πιο συχνή παρακολούθηση του χρόνου προθρομβίνης και των INR (βλ. παράγραφο 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης).

Αιμορραγία

Το Sintrom μπορεί να προκαλέσει μείζονα (συμπεριλαμβανομένης αιμορραγικής και υποογκαιμικής καταπληξίας) ή θανατηφόρο αιμορραγία. Οι παράγοντες κινδύνου για αιμορραγία συμπεριλαμβάνουν υψηλή ένταση αντιπηκτικής δράσης (INR $>4,0$), ηλικία ≥ 65 ετών, ιστορικό μεγάλων διακυμάνσεων του INR, ιστορικό γαστρεντερικής αιμορραγίας, υπέρταση, αγγειακή εγκεφαλική νόσο, σοβαρή καρδιοπάθεια, αναιμία, κακοήθεια, τραυματισμό, νεφρική ανεπάρκεια, συγχορηγούμενα φάρμακα (βλ. παράγραφο 4.5) Σε όλους τους ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία πρέπει να διενεργείται τακτική παρακολούθηση του INR.

Διάφορα

Συνιστάται αυστηρή ιατρική παρακολούθηση σε περιπτώσεις όπου καταστάσεις ή νοσήματα μπορεί να μειώσουν τη δέσμευση του Sintrom από τις πρωτεΐνες, για παράδειγμα, θυρεοτοξίκωση, όγκοι, νεφροπάθειες, λοιμώξεις και φλεγμονές.

Διαταραχές που επηρεάζουν την απορρόφηση από το γαστρεντερικό μπορεί να μεταβάλλουν την αντιπηκτική δράση του Sintrom.

Κατά τη διάρκεια της αντιπηκτικής θεραπείας, οι ενδομυϊκές ενέσεις μπορεί να προκαλέσουν αιματώματα και για το λόγο αυτό θα πρέπει να αποφεύγονται. Αντιθέτως, οι υποδόριες και οι ενδοφλέβιες ενέσεις, δεν οδηγούν σε τέτοιες επιπλοκές.

Πρέπει να λαμβάνεται μέριμνα, όταν διαγνωστικές ή θεραπευτικές παρεμβάσεις (π.χ. αγγειογραφία, οσφυοπρωκτική παρακέντηση, μικροχειρουργική επέμβαση, εξαγωγή δοντιών, κ.α.) επιβάλλουν τη μείωση του PT/INR.

Η καλσιφύλαξη είναι ένα σπάνιο σύνδρομο αγγειακής ασβεστοποίησης με δερματική νέκρωση που συνδέεται με υψηλή θνησιμότητα. Η πάθηση αυτή παρατηρείται κυρίως σε ασθενείς με νεφροπάθεια τελικού σταδίου που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση ή σε ασθενείς με γνωστούς παράγοντες κινδύνου όπως έλλειψη της πρωτεΐνης C ή S, υπερφωσφαταιμία, υπερασβεστιαϊμία ή υπολευκωματιναιμία. Σπάνια περιστατικά καλσιφύλαξης έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λάμβαναν Sintrom, ακόμη και στην περίπτωση απουσίας νεφροπάθειας. Στην περίπτωση διάγνωσης καλσιφύλαξης, πρέπει να ξεκινήσει η χορήγηση κατάλληλης θεραπείας και θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο διακοπής της θεραπείας με Sintrom.

Το Sintrom περιέχει λακτόζη.

Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, πλήρη ανεπάρκεια λακτάσης ή κακή απορρόφηση γλυκόζης- γαλακτόζης δεν πρέπει να πάρουν αυτό το φάρμακο.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Υπάρχουν πολλές πιθανές αλληλεπιδράσεις μεταξύ κουμαρινικών αντιπηκτικών και άλλων φαρμάκων.

Οι μηχανισμοί που εμπλέκονται σε τέτοιες αλληλεπιδράσεις συμπεριλαμβάνουν διαταραχές της απορρόφησης, αναστολή ή επαγωγή του μεταβολικού ενζυμικού συστήματος (κυρίως του CYP2C9, βλ. επίσης παράγραφο 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες) και μειωμένη διαθεσιμότητα της απαραίτητης βιταμίνης K για τη γκαρβοξυλίωση των παραγόντων του συμπλόκου προθρομβίνης. Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι μερικά φάρμακα μπορεί να αλληλεπιδρούν με περισσότερους από έναν μηχανισμούς. Κάθε μορφή θεραπείας μπορεί να συνεπάγεται κίνδυνο αλληλεπίδρασης παρόλο που δεν είναι όλες σημαντικές. Για το λόγο αυτό χρειάζεται προσεκτική παρακολούθηση, καθώς και συχνή (π.χ. δύο φορές την εβδομάδα) έλεγχος της πηκτικότητας, όταν χορηγείται για πρώτη φορά οποιοδήποτε φάρμακο σε συνδυασμό με Sintrom ή όταν διακόπτεται ένα συγχορηγούμενο φάρμακο.

Αλληλεπιδράσεις, λόγω των οποίων, η συγχορήγηση φαρμάκων δεν συνιστάται

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, (με εξαίρεση τις περιπτώσεις που απαιτείται γρήγορη δράση αντιπηκτικού, βλ. παράγραφο 4.2. Δοσολογία και τρόπος χορήγησης), αντιβιοτικά (π.χ. κλινδαμυκίνη) αναστολείς της συγκόλλησης των αιμοπεταλίων όπως το σαλικυλικό οξύ και τα παράγωγά του (π.χ. ακετυλοσαλικυλικό οξύ, παρα-αμινοσαλικυλικό οξύ ή PAS, διφλουνιζάλη), κλοπιδογρέλη, τικλοπιδίνη, φαινυλοβουταζόνη ή άλλα πυραζολονικά παράγωγα (π.χ. σουλφινυραζόνη) και άλλα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα συμπεριλαμβανομένων των αναστολέων της κυκλοοξυγενάσης-2 (π.χ. σελεκοξίμπη).

Έχει αναφερθεί αυξημένο INR σε ασθενείς που λάμβαναν γλυκοζαμίνη και ανταγωνιστές της βιταμίνης Καπό στόματος. Συνεπώς, οι ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία από στόματος με ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ πρέπει να παρακολουθούνται στενά κατά τη στιγμή της έναρξης ή της λήξης της θεραπείας με γλυκοζαμίνη.

Κατά συνέπεια δε συνιστάται η συγχορήγηση του Sintrom με αυτές τις ουσίες. Όταν χρησιμοποιείται το Sintrom σε συνδυασμό με αυτά τα φάρμακα, συνιστάται η συχνότερη διενέργεια ελέγχων της πηκτικότητας.

Αλληλεπιδράσεις που θα πρέπει να εξετάζονται

Τα ακόλουθα φάρμακα μπορεί να ενισχύσουν την αντιπηκτική δράση της ασενοκουμαρόλης:

Αλλοπουρινόλη, αναβολικά στεροειδή, ανδρογόνα, αντιαρρυθμικά σκευάσματα (π.χ. αμιωδαρόνη, κινιδίνη), αντιβιοτικά (π.χ. αμοξικιλίνη, κεφαλοσπορίνες δεύτερης και τρίτης γενιάς, χλωραμφαινικόλη, ερυθρομυκίνη, φλουροκινολόνες, νεομυκίνη, τετρακυκλίνες, σιμετιδίνη, δισουλφιράμη, εθακρυνικό οξύ, φιμπράτες (π.χ. κλοφιβρικό οξύ), γλυκαγόνη, παράγωγα της ιμιδαζόλης (π.χ. μετρονιδαζόλη, και, ακόμη και όταν χορηγείται για τοπική χρήση, μικοναζόλη), παρακεταμόλη, εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης της σεροτονίνης (π.χ. σιταλοπράμη, φλουοξετίνη, σερατραλίνη), στατίνες (π.χ. φλουβαστατίνη, ατορβαστατίνη, σιμβαστατίνη), σουλφοναμίδες συμπεριλαμβανομένων και της κοτριμοξαζόλης), σουλφονυλουρίες (όπως τολβουταμίδη και χλωροπροπαμίδη), θυρεοειδικές ορμόνες (συμπεριλαμβανομένης της δεξτροθυροξίνης), ταμοξιφαίνη, τραμαδόλη, αναστολείς της αντλίας πρωτονίων (π.χ. ομεπραζόλη), ενεργοποιητές πλασμινογόνου (π.χ. ουροκινάση, στρεπτοκινάση και αλτεπλάση), αναστολείς της θρομβίνης (π.χ. αργατροβίνη), προκινητικοί παράγοντες (π.χ. σιζαπρίδη), αντιόξινα (π.χ. υδροξείδιο του μαγνησίου) και βιλοξαζίνη, βιταμίνη Ε, κορτικοστεροειδή (π.χ. μεθυλπρεδνιζολόνη, πρεδνιζόνη) και αναστολείς του CYP2C9.

Τα ακόλουθα φάρμακα μπορεί να μειώσουν την αντιπηκτική δράση της ασενοκουμαρόλης:

Αμινογλουτεθιμίδη, αντινεοπλασματικά φάρμακα (αζαθιοπρίνη, 6-μερκαπτοπουρίνη), βαρβιτουρικά (π.χ. φαινοβαρβιτάλη), καρβαμαζεπίνη, χολεστυραμίνη (βλ. παράγραφο 4.9 Υπερδοσολογία), αναστολείς πρωτεάσης HIV (π.χ. ριτοναβίρη, νελφίναβιρη), γκριζεοφουλβίνη, από του στόματος αντισυλληπτικά, ριφαμπικίνη και βαλσαμόχορτο St. John's (hypericum perforatum) (αυτή η αλληλεπίδραση περιγράφεται με τη βαρφαρίνη και τη φαινοπροκουμόνη και δε μπορεί να εξαιρεθεί για την ασενοκουμαρόλη).

Η σεμαγλουτίδη μπορεί να επηρεάσει την απορρόφηση της ασενοκουμαρόλης λόγω της επίδρασής της στην επιβράδυνση της γαστρικής κένωσης.

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

Δεδομένου ότι ούτε η σοβαρότητα, ούτε τα πρώιμα σημάδια των αλληλεπιδράσεων μπορεί να προβλεφθούν, οι ασθενείς που λαμβάνουν Sintrom, ειδικά εάν έχουν ηπατική δυσλειτουργία, θα πρέπει να περιορίσουν την κατανάλωση αλκοόλ.

Τροφές πλούσιες σε βιταμίνη Κ

Τροφές πλούσιες σε βιταμίνη Κ μπορεί να μειώσουν τη δράση της ασενοκουμαρόλης.

Επιδράσεις της ασενοκουμαρόλης σε άλλα φάρμακα

Κατά τη συγχορήγηση με παράγωγα της υδαντοΐνης (όπως η φαινοϋΐνη) μπορεί να αυξηθεί η συγκέντρωση υδαντοΐνης στον ορό.

Το Sintrom μπορεί να ενισχύσει την υπογλυκαιμική δράση των παραγώγων σουλφονουλουρίας.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

Σε γυναίκες που είναι σε ηλικία αναπαραγωγής επιβάλλεται η λήψη αποτελεσματικών αντισυλληπτικών μέτρων κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Sintrom.

Κύηση

Το Sintrom, όπως και τα άλλα κουμαρινικά παράγωγα, μπορεί να συσχετιστεί με συγγενείς ανωμαλίες του εμβρύου. Κατά συνέπεια το Sintrom αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της κύησης (βλ. επίσης παράγραφο 4.3 Αντενδείξεις).

Θηλασμός

Παρόλο που το Sintrom περνάει στο μητρικό γάλα, οι ποσότητες που περνούν στο γάλα είναι μικρές και συνήθως δεν αναμένεται να υπάρχουν ανεπιθύμητες ενέργειες στα βρέφη.

Η λήψη της απόφασης για θηλασμό ενώ χορηγείται ταυτόχρονα θεραπεία με Sintrom θα πρέπει να λαμβάνεται αφού αξιολογηθεί με προσοχή και θα πρέπει να περιλαμβάνει ελέγχους ηπατικής λειτουργίας και εκτίμηση της βιταμίνης Κ στα βρέφη πριν την έναρξη του θηλασμού. Οι γυναίκες που θηλάζουν και λαμβάνουν θεραπεία με Sintrom θα πρέπει να παρακολουθούνται με προσοχή ώστε να διασφαλίζεται ότι οι συνιστώμενες τιμές PT/INR δε θα υπερβούν τα αποδεκτά όρια.

Σε περίπτωση θηλασμού και ταυτόχρονης θεραπείας με Sintrom, το βρέφος θα πρέπει να λαμβάνει προφυλακτικά 1 mg βιταμίνης Κ εβδομαδιαίως.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με τη χρήση του Sintrom και την επίδρασή του στη γονιμότητα στους ανθρώπους.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Sintrom δεν έχει καμιά επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Συνιστάται όμως, στους ασθενείς να φέρουν μαζί τους την κάρτα της αντιπηκτικής αγωγής τους.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες (Πίνακας 2) κατατάσσονται σύμφωνα με το σύστημα MedDRA ανά κατηγορία οργανικού συστήματος. Εντός κάθε κατηγορίας οργανικού συστήματος οι ανεπιθύμητες ενέργειες κατατάσσονται ανάλογα με τη συχνότητα, με τις πιο συχνές πρώτα. Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες κατατάσσονται με σειρά φθίνουσας σοβαρότητας. Επιπλέον, η αντίστοιχη κατηγορία συχνότητας για κάθε ανεπιθύμητη ενέργεια βασίζεται στην ακόλουθη σύμβαση (CIOMS III): πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$, $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$).

Αιμορραγία: Η αιμορραγία σε διάφορα όργανα είναι μία συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια που συσχετίζεται με το Sintrom. Η εμφάνιση της εξαρτάται από τη δοσολογία του φαρμάκου, την ηλικία του ασθενή και τη φύση της υποκείμενης νόσου.

Πίνακας 2 Συνοπτικός Πίνακας με τις Ανεπιθύμητες Ενέργειες

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος		
	Σπάνιες:	Υπερευαισθησία (π.χ. κνίδωση, εξάνθημα)
Αγγειακές διαταραχές		
	Συχνές:	Αιμορραγία
	Πολύ σπάνιες:	Αγγειίτιδα
Γαστρεντερικές διαταραχές		
	Σπάνιες:	Μειωμένη όρεξη, ναυτία, έμετος
Ηπατοχολικές διαταραχές		
	Πολύ σπάνιες:	Ηπατική βλάβη
Διαταραχές δέρματος και υποδόριου ιστού		
	Σπάνιες	Αλωπεκία
	Πολύ σπάνιες:	Νέκρωση δέρματος (αιμορραγική)*
	Μη γνωστή:	Καλσιφύλαξη
Διαταραχή του αιμοποιητικού και λεμφικού συστήματος		
	Μη γνωστές	Αναιμία (δευτερεύουσα της αιμορραγίας)
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών		
	Μη γνωστές	Νεφροπάθεια σχετιζόμενη με αντιπηκτικά (βλέπε παράγραφο 4.4)

* Συνήθως συσχετίζεται με συγγενή ανεπάρκεια της πρωτεΐνης C ή του συμπαραγόντά της πρωτεΐνης S.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες στον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων (Μεσογείων 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα, Τηλ: + 30 21 32040337, Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>, <http://www.kitrinikarta.gr>).

4.9 Υπερδοσολογία

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

Σημεία και συμπτώματα

Η εμφάνιση και η σοβαρότητα των συμπτωμάτων εξαρτώνται από την ατομική υπερευαισθησία του ασθενή στα από του στόματος αντιπηκτικά, τη σοβαρότητα της υπερδοσολογίας και τη διάρκεια της θεραπείας.

Οι αιμορραγίες είναι το κυριότερο χαρακτηριστικό σημείο δηλητηρίασης με από του στόματος αντιπηκτικά φάρμακα. Τα πιο συχνά συμπτώματα που παρατηρούνται είναι: δερματική αιμορραγία (80%), αιματουρία (52%), αιματώματα, αιμορραγία από το γαστρεντερικό, αιματέμεση, κοιλιακή αιμορραγία, επίσταξη, αιμορραγία των ούλων και ενδοαρθρική αιμορραγία.

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

Θεραπεία

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

Μέτρα έκτακτης ανάγκης και υποστηρικτικά

Σε έκτακτες καταστάσεις σοβαρής αιμορραγίας με οποιαδήποτε τιμή INR, οι παράγοντες πήξης μπορεί να επανέλθουν σε φυσιολογικά επίπεδα με τη χορήγηση φρέσκου ολικού αίματος ή φρέσκου κατεψυγμένου πλάσματος, συμπυκνωμένου συμπλέγματος προθρομβίνης ή ανασυνδυασμένου παράγοντα VIIa εμπλουτισμένου με βιταμίνη K1.

Αντίδοτο

Η φυτομεναδιόνη (βιταμίνη K1) μπορεί να αντιμετωπίσει μέσα σε 3-5 ώρες την ανασταλτική δράση του Sintrom στην ηπατική γ-καρβοξυλίωση των παραγόντων πήξεως, που εξαρτάται από τη βιταμίνη K.

Σε περίπτωση κλινικά ασήμαντων αιμορραγιών ($INR < 4,5$), όπως σύντομης ρινορραγίας ή μικρών μεμονωμένων αιματωμάτων, συνήθως επαρκεί μια προσωρινή μείωση ή διακοπή της δόσης του Sintrom.

Σε περιπτώσεις αυξημένης INR (INR 4,5-10) χωρίς σημαντική αιμορραγία, διακόπτεται η θεραπεία με Sintrom.

Σε περιπτώσεις αυξημένης INR (INR > 10) χωρίς σημαντική αιμορραγία, διακόπτεται η θεραπεία με Sintrom και χορηγούνται 1-5 mg βιταμίνης K1 από στόματος.

Σε περιπτώσεις σοβαρής αιμορραγίας (με οποιαδήποτε τιμή INR), διακόπτεται η θεραπεία με Sintrom και χορηγούνται 5-10 mg βιταμίνης K1 πολύ αργά ενδοφλέβια (σε ρυθμό που να μην υπερβαίνει το 1 mg/λεπτό).

Η χορήγηση του Sintrom θα πρέπει να επαναληφθεί όταν οι τιμές INR βρεθούν στα επιθυμητά όρια σε περίπτωση αιμορραγίας.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντιθρομβωτικό, ανταγωνιστής βιταμίνης K, κωδικός ATC: B01AA07.

Η ασενοκουμαρόλη, το δραστικό συστατικό του Sintrom, είναι ένα κουμαρινικό παράγωγο και δρα ως ανταγωνιστής της βιταμίνης K. Οι ανταγωνιστές της βιταμίνης K παρουσιάζουν την αντιπηκτική τους δράση αναστέλλοντας την έποξυ-ρεντουκτάση της βιταμίνης K με συνέπεια την μείωση της γ-καρβοξυλίωσης ορισμένων μορίων του γλουταμικού οξέος, που βρίσκονται σε διάφορες θέσεις κοντά στο τελικό άκρο της πεπτιδικής αλυσίδας, τόσο των παραγόντων πήξης II (προθρομβίνη), VII, IX και X όσο και της πρωτεΐνης C ή του συμπαράγοντά 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 να αρχίσει η πήξη του αίματος.

Ανάλογα με το μέγεθος της αρχικής δοσολογίας, η ασενοκουμαρόλη προκαλεί παράταση του PT/INR σε περίπου 36-72 ώρες. Μετά τη διακοπή της φαρμακευτικής 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 $0,3 \pm 0,05$ mg/mL επιτυγχάνονται μέσα σε 1 - 3 ώρες μετά από 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 δόσεων, των συγκεντρώσεων της ασενοκουμαρόλης στο πλάσμα και του υπολογιζόμενου επιπέδου προθρομβίνης.

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 (βλ. παράγραφο 4.6).

Βιομετασχηματισμός/Μεταβολισμός

Η ασενοκουμαρόλη μεταβολίζεται πλήρως. Οι 6- και 7-υδροξυλιώσεις των δύο εναντιομερών της ασενοκουμαρόλης είναι οι κύριοι μεταβολίτες και το κυτόχρωμα P450 2C9 είναι ο κύριος καταλύτης για το σχηματισμό αυτών των τεσσάρων μεταβολιτών. Άλλα ένζυμα εμπλεκόμενα στον μεταβολισμό της R-ασενοκουμαρόλης είναι το CYP1A2 και το CYP2C19. Με αναγωγή της κετο-ομάδας σχηματίζονται δύο διαφορετικοί υδροξυμεταβολίτες. Ένας αμινομεταβολίτης σχηματίζεται από την αναγωγή της νιτρο-ομάδας.

Κανένας από αυτούς τους μεταβολίτες δε συνεισφέρει στην αντιπηκτική δράση του τελικού φαρμάκου στον άνθρωπο (φαρμακολογικά ανενεργό), αλλά είναι όλοι ενεργοί σε ζωικό μοντέλο. 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 περίοδο ημίσειας ζωής 8 - 11 ωρών. Η φαινομενική κάθαρση στο πλάσμα ανέρχεται σε 3,65 l/h μετά από χορήγηση από το στόμα. Η συνολική κάθαρση στο πλάσμα του R (+) εναντιομερούς της ασενοκουμαρόλης, το οποίο διαθέτει σημαντικά υψηλότερη αντιπηκτική δράση, είναι πολύ χαμηλότερη από εκείνη του S (-) εναντιομερούς.

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 στο 60% της δόσης στα ούρα και στο 29% της δόσης στα κόπρανα.

Ειδικόί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι ασθενείς

Σε μια μελέτη, οι συγκεντρώσεις της ασενοκουμαρόλης στο πλάσμα η οποία παράγεται σε ένα συγκεκριμένο επίπεδο προθρομβίνης φάνηκε να είναι υψηλότερη σε ασθενείς ηλικίας άνω των 70 ετών σε σύγκριση με νεότερους ασθενείς αν και οι δόσεις που χορηγήθηκαν δεν ήταν μεγαλύτερες.

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν υπάρχουν διαθέσιμες κλινικές φαρμακοκινητικές πληροφορίες για την ασενοκουμαρόλη στη νεφρική δυσλειτουργία. Με βάση την ουρική απέκκριση της ασενοκουμαρόλης, η πιθανότητα συσσώρευσης των μεταβολιτών σε διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας δεν μπορεί να αποκλειστεί. Συνεπώς η χρήση της ασενοκουμαρόλης αντενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία και απαιτείται προσοχή σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (βλ. επίσης παράγραφο 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης, παράγραφο 4.3 Αντενδείξεις και παράγραφο 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση).

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν υπάρχουν διαθέσιμες κλινικές φαρμακοκινητικές πληροφορίες για την ασενοκουμαρόλη στην ηπατική δυσλειτουργία. Με βάση το μεταβολισμό της ασενοκουμαρόλης και την πιθανή μείωση των ενεργοτήτων

των ενζύμων CYP2C9, CYP1A2 και CYP3A4, η κάθαρση της ασενοκουμαρόλης είναι πιθανό να μειωθεί. Συνεπώς η χρήση της ασενοκουμαρόλης αντενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία και απαιτείται προσοχή σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (βλέπε επίσης παράγραφο 4 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης, παράγραφο 4.3 Αντενδείξεις και παράγραφο 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση).

Εθνικότητα

Τα CYP2C9 ενζυμικά συστήματα εκφράζονται με πολυμορφισμούς και η συχνότητα αυτών διαφέρει σε ένα πληθυσμό. Στους Καυκάσιους, οι συχνότητες εμφάνισης του CYP2C9*2 και του CYP2C9*3 είναι 12 και 8% αντίστοιχα. Οι ασθενείς με μία ή περισσότερες από αυτές τις παραλλαγές του CYP2C9 αλληλόμορφου παρουσιάζουν μειωμένη κάθαρση της S-ασενοκουμαρόλης. Σε αφρικανούς ασθενείς, τα αλληλόμορφα CYP2C9*2 και CYP2C9*3 εμφανίζονται σε πολύ χαμηλότερες συχνότητες, 1-4% και 0,5-2,3%, αντίστοιχα, σε σύγκριση με τους Καυκάσιους. Ιαπωνικοί πληθυσμοί είχαν χαμηλότερες συχνότητες των αλληλόμορφων CYP2C9* και CYP2C9*3, 0,1% και 1- 6%, αντίστοιχα.

Η δόση συντήρησης της ασενοκουμαρόλης διαφέρει με βάση το γονότυπο.

Λεπτομερείς πληροφορίες για μέση και διάμεση δόση συντήρησης με βάση το γονότυπο CYP2C9 δίνεται στον πίνακα που ακολουθεί:

Πίνακας 3 Γονότυπος CYP2C9 και δόση συντήρησης της ασενοκουμαρόλης

Γονότυπος	N	Μέση δόση (mg/εβδομάδα)	SD	Μέση δόση (mg/εβδομάδα)	Εύρος
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

5.3 Προκλινικά δεδομένα 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. Στους σκύλους παρατηρήθηκε υψηλή οξεία από του στόματος τοξικότητα.

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

Τοξικότητα κατά την αναπαραγωγή, τερατογένεση

Δεν έγιναν μελέτες τοξικότητας κατά την αναπαραγωγή με την ασενοκουμαρόλη. Ωστόσο, 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 (βλ.παράγραφο 4.6).

Μεταλλαξογένεση

Από *in vitro* έρευνες σε κυτταρικά συστήματα βακτηρίων και θηλαστικών, συμπεριλαμβανομένης μελέτης επιδιόρθωσης του DNA σε ηπατοκύτταρα αρουραίων μπορεί να εξαχθεί το συμπέρασμα ότι η ασενοκουμαρόλη και/ή οι μεταβολίτες της δεν προκαλούν μεταλλαξιογένεση κάτω από τις δεδομένες πειραματικές συνθήκες.

Μια *in vitro* μελέτη σε ανθρώπινα λεμφοκύτταρα έχει δείξει κάποια ήπια μεταλλαξιογόνο δράση σε μια συγκέντρωση της ασενοκουμαρόλης 500 ως 1000 φορές υψηλότερη από τις συγκεντρώσεις που προσδιορίστηκαν στο ανθρώπινο πλάσμα μετά από αγωγή με ασενοκουμαρόλη.

Καρκινογένεση

Δεν έγιναν μελέτες έκθεσης κατά τη διάρκεια όλης της ζωής με ασενοκουμαρόλη σε ζώα.

Η κουμαρίνη προκάλεσε αύξηση στη συχνότητα των όγκων του πνεύμονα και των καλοήθων ηπατικών όγκων σε ποντίκια και των ηπατικών όγκων και όγκων των νεφρών σε αρουραίους.

Ηπατικοί όγκοι σε αρουραίους και όγκοι του πνεύμονα σε ποντίκια είναι κατανοητό ότι συσχετίζονται με μεταβολικές οδούς εξαρτώμενες από το είδος των ζώων. Η ηπατοτοξικότητα της κουμαρίνης και των παραγώγων της στον αρουραίο 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. Οι όγκοι των νεφρών που παρατηρήθηκαν σε αρσενικά ποντίκια διαπιστώθηκε ότι είναι χαρακτηριστικό αυτού του είδους των τροφτικών.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Aerosil 200, μονοϋδρική λακτόζη, στεατικό μαγνήσιο, άμυλο αραβοσίτου, προζελατινοποιημένο άμυλο αραβοσίτου

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 25°C.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Κυψέλες (blisters) από PVC ή PVC/PE/PVDC.
Κουτιά των 20 δισκίων (BLIST 2 x 10)

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Καμία ειδική υποχρέωση.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ (ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

55280 / 24-5-2022

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 17 Μαΐου 1956

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 20 Οκτωβρίου 2009

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

SINTROM - οδηγίες από THERAPIA.GR