

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

СИНТРОМ® / SINTROM® 4 MG ТАБЛЕТИ

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Аценокумарол 4 mg, таблета.

Експципиенс(и) со позната ефект: лактоза (304,4mg)

За целосна листа на експципенси види дел 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Таблети за перорална администрација.

Бели, тркалезни таблети со закосени рабови. Едната страна носи отпечаток „CG“, а другата е со резултатска линија во форма на крст, со отпечаток „A“ во секој сектор.

Пресечената линијата е само за да се олесни кршењето за полесно голтање и да не се дели во еднакви дози.

4. КЛИНИЧКИ ОСОБЕНОСТИ

4.1 Терапевтски индикации

Третман и превенција на тромбоемболиски заболувања.

4.2 Дозирање и начин на употреба

Посологија

Општи напомени

Осетливоста кон антикоагулантните лекови варира од пациент до пациент, а може да се менува и во тек на самата терапија. Поради тоа, од суштинско значење е редовно да се прават тестови на коагулација на крвта (протромбинско време PT/INR) и прилагодување на дозите во согласност со добиените резултати. Ако ова не е можно, не треба да се користи Синтром.

Синтром треба да се зема како единечна орална доза, секој ден во исто време.

За прилагодување на дозата во различни клинички состојби, видете дел 4.4 Специјални предупредувања и мерки на претпазливост при употреба и 4.5. Интеракција со други лекови и други форми на интеракција.

Почетно дозирање

Дозата мора да се индивидуализира. Ако тромбoplastинското време е во нормални граници пред отпочнувањето на третманот, вообичаената почетна доза е помеѓу 2mg/ден до 4mg/ден без администрација на лодинг доза. Третманот исто така може да се иницира и со режим со лодинг доза обично од 6 mg првиот ден, следено со 4 mg вториот ден.

Доколку протромбинското време PT/INR на почетокот на терапијата е абнормално, третманот треба да се започне со претпазливост.

Постари пациенти (≥ 65), пациенти со заболување на црниот дроб или тешка срцева слабост со хепатална конгестија или пациенти со недоволна исхранетост може да треба да се



администрираат пониски дози за време на започнувањето и одржувањето на третманот (видете дел 4.4 Посебни предупредувања и мерки на претпазливост при употреба).

PT/INR треба да се мери на дневна основа почнувајќи од втората или третата доза на Синтром, се додека коагулациониот статус не се стабилизира во рамки на терапевтски вредности.

Интервалот меѓу тестирањето понатаму може да се пролонгира, зависно од стабилноста на резултатите на PT/INR. Се препорачува крвните примероци да се земаат секогаш во исто време од денот.

Терапија на одржување и тестови за коагулација:

Земајќи ги во предвид индивидуалните разлики, дозата на одржување треба да се регулира на база на PT/INR вредностите. PT/INR треба соодветно да се одредува во редовни временски интервали, на пример барем еднаш месечно

Препорачаната доза на одржување е измеѓу 1 и 8 mg дневно, зависи од основната болест, клиничките индикации и посакуваниот интензитет на антикоагулација.

Во зависност од клиничката индикација, оптималниот интензитет на антикоагулација или терапевтски опсег генерално се наоѓа помеѓу INR вредностите од 2,0 и 3,5 (види Табела 1). Поголеми INR вредности до 4,5 може да бидат потребни во одделни случаи.

Табела 1 Препорачан INR* за орална анти-коагулантна терапија

| Индикации | Препорачан INR |
|---|----------------|
| Профилактика и третман на венски тромбоемболизам (вклучително и пулмонална емболија) | 2.0 -3.0 |
| Атријална фибрилација | 2.0 - 3.0 |
| Пост-миокарден инфаркт (со зголемен ризик од тромбоемболиски компликации) | 2.0 - 3.0 |
| Биопротетички срцеви залистоци | 2.0 - 3.0 |
| Секундарна профилактика кај пациенти со антифосфолипиден синдром | 2.0 - 3.0 |
| Пациенти со антифосфолипиден синдром со венски тромбоемболизам на терапевтски антагонист на витамин К | 2.0 - 3.5 |
| Механички срцеви залистоц | 2.0 – 3.5 |

* PT, што го рефлектира намалувањето на витамин К факторот за на згрутчување зависни од VII, X и II, зависи од одговорот на тромбoplastинот што се користи за тестирање на PT. Одговорот на соодветниот локален тромбoplastин во споредба со меѓународните референтни подготовки на Светската здравствена организација се рефлектира од неговиот меѓународен индекс на чувствителност (ISI).

„Меѓународниот нормализиран сооднос“ (INR) беше воведен заради стандардизација на ПТ. INR е односот на антикоагулираната плазма PT на пациентот со нормалната плазма PT со користење на истиот тромбoplastин во истиот тест систем зголемен на моќноста на вредноста дефинирана со Меѓународниот индекс на чувствителност.

Прекинување на третманот

Општо, третманот со Синтром може да се прекине без постепено повлекување. Меѓутоа, во исклучително ретки случаи, кај некои пациенти со висок ризик (на пример, по миокарден



инфаркт), на враќање на хиперкоагулабилност. Кај такви пациенти повлекувањето треба да биде постепено.

Пропуштена доза

Антикоагулантниот ефект на Синтром опстојува во рок од 24 часа. Ако пациентот заборави да ја земе пропишаната доза на Синтром во закажаното време, дозата треба да се земе што е можно поскоро истиот ден. Пациентот не треба да ја удвојува дневната доза за да ја надомести пропуштената доза, но треба да се обрати кај неговиот лекар.

Замена на терапијата со Хепарин

Во клиничката пракса каде е потребен брз антикоагулантен ефект се препорачува употреба на Хепарин заради одложеното дејство на Синтром. Заменувањето на терапијата со Синтром може да попдне конкомитантно со терапијата со Хепарин или подоцна, зависно од клиничката ситуација. За да се обезбеди континуирана антикоагулација се препорачува да се продолжи со полна доза со Хепарин најмалку 4 дена по започнувањето на Синтром и продолжување на терапијата со хепарин се додека INR не биде во целниот опсег најмалку два последователни дена. Додека трае овој период на замена потребен е чест мониторинг на антикоагулацијата.

Третман за време на дентална или хируршка процедура

Антикоагулантниот статус на пациент на Синтром кој е подложен на хируршка или инвазивна процедура мора да биде внимателно мониториран. Во одредени околности, пример кога оперативниот зафат е ограничен и лесен за пристап, ова овозможува ефективна употреба на локални процедури за хемостаза, дентални и помали хируршки процедури можат да бидат изведени и под терапија со антикоагуланти без задолжителен ризик од хеморагија. Кога се носи одлуката да се прекине со терапијата со Синтром, дури и за краток период, користа и ризикот треба внимателно да се проценат за секој пациент индивидуално. Воведувањето на премостен антикоагулантен третман, на пример со Хепарин, треба да се основа на внимателна проценка на очекуваниот ризик од тромбоемболија и хеморагија.

Посебни популации

Пациенти со ренално оштетување

Синтром е контраиндициран кај пациенти со тешко ренално оштетување поради зголемен ризик од хеморагија. Кај пациенти со лесно и оштетување од умерен степен на бубрезите треба да се обрне внимание (видете дел 4.3 "Контраиндикации", 4.4 "Посебни мерки на претпазливост и предупредување" и 5.2 "Фармакокинетски карактеристики").

Пациенти со хепатално оштетување

Синтром е контраиндициран кај пациенти со тешко хепатално оштетување поради зголемен ризик од хеморагија. Кај пациенти со лесно и умерено хепатално оштетување треба да се обрне внимание (видете дел 4.3 "Контраиндикации", 4.4 "Посебни мерки на претпазливост и предупредување" и 5.2 "Фармакокинетски карактеристики").

Педијатриска популација

Останува ограничено искуството со орални антикоагуланси (вклучувајќи и аценокумарол) кај деца.

Потребна е поголема претпазливост и почест мониторинг на PT/INR вредностите (видете дел 4.4 "Посебни мерки на претпазливост и предупредување")

Употреба кај повозрасни пациенти (постари од 65 години)

Доза пониска од препорачаната почетна доза и дозата на одржување може да биде потребна кај постари пациенти. Потребна е поголема претпазливост и почест мониторинг на



PT/INR вредностите (видете дел 4.4 "Посебни мерки на претпазливост и предупредување" и 5.2 "Фармакокинетски карактеристики")

Метод на администрација

Денвната доза треба да се зема во исто време од денот секој ден. Таблета треба да се проголта цела со чаша вода.

4.3 Контраиндикации

- Позната пречувствителност кон аценокумарол и сродни кумарински деривати или кон ексципиентите наведени во дел 6.1.
- Бременост.
- Пациенти кои не можат сами да го зимат третман и не се следат (на пр. сенилни пациенти без надзор, алкохоличари и пациенти со психијатриски заболувања).

Синтром е исто така контраиндициран во сите патолошки состојби при кои ризикот од крварење ја надминува можната клиничка ефикасност, на пр.

- кај хеморагична дијатеза и/или крвни дискразии;
- кратко време пред или по хируршки зафати на ЦНС, како и при офталмолошки операции, односно трауматизирачки хируршки
- пептички улкус или присуство на хеморагија во ГИТ, урогениталниот тракт или респираторниот систем, како и во случај на цереброваскуларно крварење, акутен перикардитис, перикарден излив и бактериски ендокардитис;
- тежок облик на хипертензија,
- тешки хепатални оштетувања (види дел 4.2 Посологија и метод на администрација)
- тешки оштетувања на бубрези (види дел 4.2 Посологија и метод на администрација)
- зголемена фибринолитичка активност која се јавува по операција на бели дробови, простата, утерус и друго.

4.4 Посебни мерки на претпазливост и предупредување

Хепатално оштетување

Треба да се биде претпазлив кај пациенти со благо до умерено оштетување на црниот дроб бидејќи синтезата на факторите на коагулација на крвта може да биде нарушена или може да има основна дисфункција на тромбоцитите (види дел 4.2 Посологија и начин на администрација и 5.2 Фармакокинетски карактеристики).

Ренално оштетување

Поради можноста за акумулација на метаболити при нарушена ренално функција, треба да се внимава кај пациенти со благо до умерено ренално оштетување. (види дел 4.2 Посологија и начин на администрација и 5.2 Фармакокинетски карактеристики).

Срцева слабост

При тешко срцево оштетување, мора да се постави многу претпазлив режим на дозирање, затоа што хепаталната конгестија може да ја редуцира активацијата на гама-карбоксилацијата на коагулационите фактори. При враќање на хепаталната конгестија во нормална состојба, може да биде потребно покачување на дозата

Хематолошки

Потребна е претпазливост кај пациенти со познат или суспектен (на пр. абнормално крварење по повреда) дефицит на протеинот Ц или протеинот С (види дел 4.8 "Несакани дејства").



Специјални популации

Кај педијатриски и постари пациенти (≥ 65 години), се препорачува претпазливост и почесто следење на PT/INR (види дел 4.2 Посологија и начин на администрација и 5.2 Фармакокинетски карактеристики).

Калцифилакса

Калцифилакса е редок синдром на васкуларна калцификација со кожна некроза, поврзана со висока смртност. Состојбата главно се забележува кај пациенти со бубрежно заболување во завршна фаза на дијализа или кај пациенти со познати фактори на ризик како што се недостаток на протеини Ц или С, хиперфосфатемија, хиперкалцемија или хипоалбуминемија. Ретки случаи на калцифилакса се пријавени кај пациенти кои земаат антагонисти на витамин К, вклучувајќи го и Синтром, исто така во отсуство на бубрежно заболување. Во случај да се дијагностицира калцифилакса, треба да се започне со соодветен третман и да се размисли за прекинување на третманот со Синтром.

Хеморагија

Синдромот може да предизвика сериозна хеморагија (вклучително и хеморагичен и хиповолемичен шок) или смрт. Факторите на ризик за хеморагија вклучуваат интензивна антикоагулација ($INR > 4,0$), возраст ≥ 65 години, многу варијабилна историја на INR, историја на гастроинтестинално крварење, хипертензија, цереброваскуларна болест, тешки срцеви заболувања, анемија, малигност, траума, бубрежна инсуфициенција, истовремена употреба на лекови (види дел 4.5 Интеракции со други лекови или други форми на интеракција). Треба да се спроведува редовно следење на INR кај сите третирани пациенти.

Разно

Потребна е стриктна медицинска супервизија кај случаите каде заболувањето или состојбата може да го намали врзувањето на Синтром за протеините (на пр. тиреотоксикоza, тумори, бубрежни заболувања, инфекции и воспаленија).

Пореметувањата на гастроинтестиналната апсорпција може да ја пореметат антикоагулантната активност на Синтром.

Во тек на третман со антикоагулантни лекови, интрамускулни инјекции може да предизвикаат хематоми и треба да се избегнуваат. Без вакви компликации може да се даваат субкутани и интравенски инјекции.

Треба да се обрне особено внимание кога е потребно да се скрати PT/INR (тромбопластинското време) за дијагностички или терапевтски процедури (на пр. ангиографија, лумбална пункција, помали оперативни зафати, екстракција на заби итн.)

Синтром таблетите содржат лактоза. Пациентите со ретка наследна галактозна интолеранција, лактаза дефицит или глукоза-галактоза малабсорпција не треба да земаат Синтром.

4.5 Интеракции со други лекови или други форми на интеракција

Постојат многу можни интеракции помеѓу кумаринските деривати и други лекови; Механизмите на овие интеракции вклучуваат пореметување на апсорпцијата, инхибиција или индукција на ензимскиот систем одговорен за метаболизирање (главно CYP2C9, види дел 5.2 фармакокинетски карактеристики) и намалена расположивост на витаминот K₁, неопходен за гама-карбоксилацијата на факторите од протромбинскиот комплекс. Од голема важност е да се забележи дека некои лекови може да влезат во интеракција преку повеќе од еден механизам. Секоја форма на терапија може да вклучува ризик од интеракција, иако не сите интеракции се значајни. Ова внимателно мониторирање е многу важно и поради тоа треба да се изведуваат чести тестирања на коагулацијата (на пр. два



пати неделно) кога на почеток се препишуваат било кои лекови во комбинација со Синтром, или кога се прекинуваат лекови кои истовремено се администрирале.

Истовремена употреба на лекови кои резултираат со интеракција не се препорачува.

Ефекти на други лекови врз аценокумарол

Следниве лекови влијаат на хемостазата и администрирани со аценокумарол може да го потенцираат антикоагулантниот ефект, а со тоа да го зголемат ризикот од хеморагија: хепарин (освен во ситуации кои бараат брзи антикоагулации; видете дел 4.2 посологија и начин на администрација); инхибитори на агрегацијата на тромбоцитите како што е салицилната киселина и нејзините деривати (ацетилсалицилна киселина, пара-аминосалицилна киселина, дифлунисал); клопидрогел, тиклопидин, фенилбутазон или други пиразолонски деривати (на пр. сулфинпиразон), како и други НСАИЛ вклучувајќи инхибитори на COX-2 (на пр. целекоксиб).

Поради тоа употребата на Синтром заедно со овие супстанции не се препорачува. Во случај на неизбежна истовремена употреба, коагулационите тестови треба да се изведуваат почесто.

Интеракции што треба да се земат во предвид

Следниве лекови може да го потенцираат антикоагулантниот ефект на аценокумарол:

алопуринол, анаболични стероиди, андрогени, антиаритмици (амиодарон, квинидин), антибиотици (амоксацилин, цефалоспорин втора и трета генерација, хлорамфеникол, еритромицин, флуорокинолон, неомицин, тетрациклин), циметидин, дисулфирам, етакринична киселина, фибрати (пр. клофибрична киселина), глукагон, деривати на имидазол (метронидазол, миконазол - и при локална апликација), парацетамол, селективни серотонински инхибитори на повторно навлегување (циталопрам, флуоксетин, сертралин), статини (флувастатин, аторвастатин, симвастатин), сулфонамиди вклучувајќи ко-тримоксазол (= сулфаметоксазол + триметоприм); сулфонилури (како толбутамид и хлорпропамид), тироидни хормони (вклучувајќи го и декстротироксин), тамоксифен, трамадол, инхибитори на протонската пумпа (омепразол), активатори на плазминоген (урокиназа, стрептокиназа и алтеплаза), инхибитори на тромбин (пр. аргатробен), прокинетички агенси (пр. цисаприд); антациди (магнезиум хидроксид), вилкоказин, витамин Е, кортикостероиди (метилпреднизолон, преднизон), CYP2C9 - инхибитори

Антикоагулантниот ефект на аценокумаролот може да биде намален при истовремена администрација на следниве лекови: аминоклутетимид, антинеопластични лекови (на пр. азатиоприн, 6-меркаптопурин), барбитурати (на пр. фенобарбитон), карбамазепин, холестирамин (види дел 4.9 Предозирање), ХИВ-протеазни инхибитори (ритонавир, нелфинавир), гризеофулвин, орални контрацептиви, рифампицин, кантарион (*Hipericum perforatum*-ова се однесува на варфарин и фенпрокумон но не може да се исклучи аценокумаролот)

Индуктори на CYP2C9, CYP2C19 или CYP3A4 можат да го намалат антикоагулантниот ефект на аценокумарол.

Бидејќи не може да се одреди тежината на интеракцијата ниту да се откријат рани знаци за интеракција, пациентите кои употребуваат Синтром, особено они кои страдаат од хепатална дисфункција, треба да го ограничат конзумирањето на алкохол.

Ефекти на аценокумарол врз другите лекови

Во тек на истовремен третман со деривати на хидантоинот, серумските концентрации на хидантоин можат да се зголемат.

Синтром може да го потенцира хипогликемијниот ефект на дериватите на сулфонилуријата.



Нутриционистички компоненти богати со витамин К.

Храната богата со витамин К може да ги намали ефектите на аценокумаролот.

4.6 Фертилитет, бременост и лактација

Бременост

Синтром, како и со сите кумарински деривати може да биде придружена со појава на конгенитални малформации на ембрионот. Поради тоа Синтром е контраиндициран за употреба во тек на бременоста (види дел 4.3 Контраиндикации)

Жени со потенцијал за раѓање

Жените во репродуктивен период потребно е да преземат контрацептивни мерки во тек на третманот со овој препарат.

Доене

Синтром преминува во мајчиното млеко на доилките, но во такви количини од кои не би се очекувале несакани ефекти за доенчето.

Одлуката да се дои треба внимателно да се разгледа и може да вклучува и изведба на тестови на коагулација и евалуација на статусот на витамин К кај доенчињата.

Жени кои дојат и се третирани со Синтром треба внимателно да се мониторираат за да се осигура дека не се надминуваат препорачаните вредности на PT/INR.

Меѓутоа, како мерка на претпазливост, се препорачува давање на 1 mg витамин К₁ на детето неделно, во профилактички цели.

4.7 Ефекти на лекот врз управување со моторно возило или машина

Не се познати несакани ефекти на Синтром врз способноста за управување со возило или машини. Возачите треба да се поучат да носат со себе картонче за употреба на антикоагуланти.

4.8 Несакани дејства

Несаканите ефекти во Табела 2 се наведени по класа на органски системи според MedDRA. Во рамките на секоја класа на органски систем, несаканите дејства се претставени со редослед на опаѓање на фреквенцијата, а најчести се првите. Во рамките на секоја група, несаканите ефекти се претставени по редослед на намалување на сериозноста. Категориите на фреквенција се дефинираат според следната конвенција (CIOMS III):

Хеморагија

Хеморагија во различни органи, е најчестиот несакан ефект поврзан со Синтром. Неговата појава е поврзана со дозата на лекот, возраста на пациентот и природата на основната болест.

Табле 2 Табела за резиме на несакани ефекти

| | |
|---|--|
| Пореметувања на имуниот систем | |
| Ретки: | Хиперсензитивност (пр. уртикарија, исип) |
| Чести: | Хеморагија |
| Многу ретки: | Васкулитис |
| Гастроинтестинални пореметувања | |
| Ретки | Намален апетит, гадење, повраќање |
| Хепатобилијарни пореметувања | |
| Многу ретки: | Оштетувања на црниот дроб |
| Кожа и пореметување на субкутаните ткива | |
| Ретки: | Алопеција |
| Многу ретки: | Некроза на кожата (хеморагија) |
| Непозната фреквенција | Калцифилакса |



Нарушување на крвниот и лимфниот ситем

Немпозанти

Анемиа (секундарно на хеморагија)

* Обично се поврзува со вроден недостаток на протеин Ц или негов ко-фактор протеин С.

Пријавување можни несакани дејства

Пријавувањето на можни несакани дејства добивање на одобрение на лекот е важно. Со тоа се овозможува континуирано следење на односот корист/ризик од лекот. Потребно е здравствените работници да ги пријават сите можни несакани дејства преку националниот систем за пријавување на несаканите реакции. Несаканите реакции од лековите може да ги пријавите во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул.Св.Кирил и Методиј бр.54 кат 1) или по електронски пат преку веб страната на Агенцијата <http://malmed.gov.mk/>.

4.9 Предозирање

Клинички манифестации на предозирање обично не се јавуваат по примена на големи дози, но се поверојатни при пролонгирана примена на дневни дози повисоки од терапевтските.

Знаци и Симптоми:

Одлучувачко за појавата и тежината на симптомите на предозирање се: индивидуалната осетливост на пациентот кон орални антикоагуланси, степенот на предозирање, како и времетраењето на третманот.

Крварењето е најманифестен знак при труење со орални антикоагулантни лекови. Најчестите појавувани симптоми се : субкутани крварења (80%), хематурија (52%), хематоми, гастроинтестинални крварења, хематемеза, вагинално крварење, епистакса, гингивални крварења и крварење во зглобовите.

Лабораториските тестови во основа покажуваат екстремно високи PT/INR вредности, изразено пролонгирање на времето на рекалцификација или тромбoplastинското време како и пореметување на γ -карбоксилацијата на фактор II, VII, IX и X.

Третман:

Бенефитот од третман со сируп од ипекак, гастрична лаважа заедно со медицински јаглен и администрација на холестирамин е контраверзна

Придобивките од овие третмани треба да се балансираат наспроти ризикот од крварење кај секој пациент.

Итни и супортивни мерки:

Во итни ситуации на сериозно крварење на кое било ниво на INR, факторите на коагулацијата можат да се вратат на нормала со администрирање на свежа полна крв или свежа смрзната плазма, комплексен концентрат или рекомбинантен фактор VIIa надополнет со витамин K1.

Антидот

Витамин K1 (фитоменадион) може да го антагонизира инхибиторниот ефект на Синтром врз хепатичната гама-карбоксилација на витамин K-зависниот фактор на коагулација во тек на 3-5 часа.

Во случаи на клинички несигнификантно крварење (INR<4,5), како што е крварење од нос или мали изолирани хематоми, привремено намалување на дозата на Синтром или привремен прекин на терапијата е обично доволен третман.

Во случаи на покачена вредност на INR (INR 4.5-10), потребно е да се прекине терапијата со Синтром.

Ако постои евидентно сериозно крварење (при било која вредност на INR) потребно е да се прекине терапијата со Синтром и да се даде K1 витамин 1-5 mg интравенски (не поголема



администрација од 1mg во минута).

5. ФАРМАКОЛОШКИ КАРАКТЕРИСТИКИ

Фармакотерапевтска група :Антитромботични, антагонисти на витамин К. АТС код: B01AA07

5.1 Фармакодинамски карактеристики

Фармакотерапевтска група :Антитромботични, антагонисти на витамин К. АТС код: B01AA07

Аценокумарол активната супстанција на Синтром, е дериват на кумарин и функционира како антагонист на витамин К.Антикоагулантното дејство на витамин К антагонистите настанува заради инхибиција на витамин К-епоксид редуктазата со последователна редукција на гама-карбоксилацијата на одредени молекули на глутаматната киселина кои се лоцирани на неколку места блиску до терминалните краевии на коагулационите фактори II(протромбин), VII, IX X и на протеинот С и неговиот кофактор S.

Гама-карбоксилацијата има силно влијание врз инерацијата на гореспомнатите фактори на коагулација со калциумовите јони. Без оваа реакција невозможен е почеток на коагулација на крвта.

Во зависност од почетната доза, Синтром го пролонгира RT/INR времето во околу 36 до 72 часа. По прекин на терапијата со Синтром, RT/INR најчесто се враќа во нормала по неколку дена.

5.2 Фармакокинетски карактеристики

Апсорпција

Аценокумаролот е рацемска микстура од оптички R(+) и S(-) енантиомери која брзо се абсорбира по орална администрација, при што 60% од внесената доза е расположива во системот. Максималните плазматски концентрации $0,3 \pm 0,05 \mu\text{g/ml}$ се постигнуваат по 1-3 часа по администрација на поединечна доза од 10 mg . Максималните плазматски концентрации и вредностите на AUC-то се пропорционални на големината на дозата во опсег од 8-16 mg.

Нема корелација помеѓу плазматските концентрации на аценокумарол и соодветните нивоа на протромбин, поради варијацијата на плазматските концентрации на лекот помеѓу пациентите.

Дистрибуција

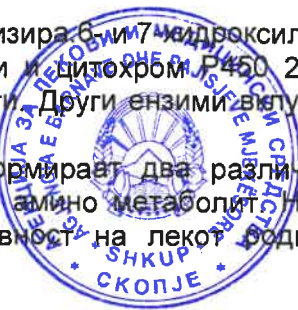
Најголемиот дел од администрираниот аценокумаролот е дистрибуиран во плазмата преку 98,7 % е врзан за протеините, главно за албумуните. Пресметаниот волумен на дистрибуција е 0,16-0,18 L/kg за R(+) енантиомерот и 0,22-0,34 L/kg за S(-) енантиомерот.

Аценокумаролот минува во мајчиното млеко, но само во мали количини кои не можат да бидат детектирани со вообичаените аналитички методи. Исто така ја минува и плацентарната бариера (видете дел 4.6 Фертилитет, бременост и лактација).

Биотрансформација/метаболизам

Аценокумарол екстензивно се метаболизира во 6- и 7-хидроксилација на двата енантиомери на аценокумарол се главните метаболити и цитохром P450 2C9 е главниот катализатор за формирање на овие четири метаболити. Други ензими вклучени во метаболизмот на (R) - аценокумарол се CYP1A2 и CYP2C19.

Со редукција на кето групата се формираат два различни карбинол метаболити. Со редукција на нитро групата се добива amino метаболит. Ниеден од овие метаболити не учествува во антикоагулантната активност на лекот родител кај човекот, но сите се



фармаколошки активни во животинскиот модел. CYP2C9-поврзаните генетски вариабилности учествуваат со 14% во индивидуалните варијации на фармакодинамскиот одговор на аценокумаролот.

Елиминација

Аценокумаролот се елиминира од плазмата со полуживот од 8-11 часа.

Плазма клиренсот достигнува вредности до 3,65 литри /минута при орална администрација. Вкупниот плазма клиренс на R(+) енантиомерот на аценокумаролот, кој поседува сигнификатно поголема антикоагулантна активност, е многу помал од оној на S(-) енантиомерот.

Само 0,12-0,18% од дозата се екскретира како непроменета преку урината. Кумулативната екскреција на метаболитите после една недела достигнува 60 % преку урината а 29% преку фецесот.

Посебни популации

Повозрасни пациенти

Во една студија, плазма концентрациите на аценокумарол кој продуцира дадена протромбинска вредност беа поголеми кај пациенти над 70 години во однос на помлади, иако дадената доза била иста.

Пациенти со ренално оштетување

Нема клинички податоци за фармакокинетиката на аценокумаролот кај пациенти со ренално оштетување. Врз основа на уринарната екскреција на аценокумаролот, можноста за акумулација на метаболити при бубрежно оштетување не може да биде исклучена. Заради тоа употребата на аценокумарол е контраиндицирана кај пациенти со тешко бубрежно оштетување а треба да биде со внимание кај пациентите со полесно бубрежно оштетување (види дел 4.2 "Посологија и метод на администрација", 4.3 "Контраиндикации" и 4.4 "Посебни мерки на претпазливост и предупредување").

Пациенти со хепатално оштетување

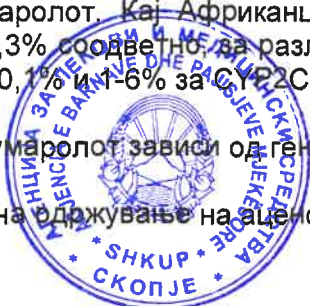
Нема клинички податоци за фармакокинетиката на аценокумаролот кај пациенти со хепатално оштетување. Базирано на метаболизмот на аценокумарол и можната редуцирана ензимска активност на CYP2C9, CYP1A2 и CYP3A4, постои можност и за редуциран метаболен клиренс. Заради тоа употребата на аценокумарол е контраиндицирана кај пациенти со тешко хепатално оштетување а треба да биде со внимание кај пациентите со полесно хепатално оштетување (види дел 4.2 "Посологија и метод на администрација", 4.3 "Контраиндикации" и 4.4 "Посебни мерки на претпазливост и предупредување").

Националности

CYP2C9 ензимските системи се полиморфно експресирани и нивната фреквенција е различна кај различни популации. Кај Кавказите инциденцата на CYP2C9*2 и CYP2C9*3 е 12% и 8% соодветно. Пациентите со една или повеќе варијации на CYP2C9 алелите имаат намален клиренс на S-аценокумаролот. Кај Африканците CYP2C9*2 и CYP2C9*3 имаат помала фреквенција 1-4% и 0,5-2,3% соодветно, за разлика од Кавказите. Јапонците имаат исто помала алелна фреквенција 0,1% и 1-6% за CYP2C9*2 и CYP2C9*3 соодветно.

Дозата на одржување на аценокумаролот зависи од генотипот на пациентот.

Табела 3 генотип CYP2C9 и доза на одржување на аценокумарол



| <u>Генотип</u> | <u>N</u> | <u>Sredna doza</u> <u>(mg/nedela)</u> | <u>SD</u> | <u>Просечна</u> <u>доза</u> <u>(mg/недела)</u> | <u>Opseg</u> |
|----------------|----------|--|-----------|--|--------------|
| CYP2C9*1 | 169 | 17.1 | 8.7 | 15.8 | 2.3- 61 |
| CYP2C9*2 | 90 | 14.4 | 6.3 | 13.5 | 3.5- 37.5 |
| CYP2C9*3 | 48 | 11.0 | 5.1 | 10.5 | 2.3- 22 |

Клинички испитувања

Не се спроведени никакви клинички испитувања со Синтром.

5.3 Претклинички податоци за сигурноста на лекот

Токсичност

После единечна (акутна) орална или интравенска доза, аценокумарол покажа помал степен на токсичност кај глувци, стаорци и зајаци. Кај кучиња откриен е поголем степен на токсичност.

Во дозно-повторувачки студии се покажа дека хепарот е главен таргет орган за токсичност на кумаринските препарати, вклучувајќи го и аценокумаролот. Администрацијата на овие препарати во високи фармаколошки дози може да предизвика хеморагија.

Репродуктивна токсичност, тератогеност

Не се спроведени токсични репродуктивни со аценокумарол. Но плацентарно и интерплацентарно поврзување со К-витамин зависните фактори на коагулација, може да ги зголеми ембрионалните и феталните абнормалности и неонаталните хеморагии и кај луѓе и кај животни (видете дел 4.6 Фертилитет, бременост и лактација).

Мутагеност

Ин витро испитувањата на бактериски и клетки на цицачи, вклучувајќи ДНА репарирачки есеј за хепатоцитите на стаорец не покажаа дека аценокумаролот и/или неговите метаболити имаат било какви мутагени својства. Ин витро студија на хумани лимфоцити покажа блага мутагеност наконцентрациите на аценокумарол ,500 до 1000 пати повисоки од концентрациите определени во хуманата плазма по администрација на аценокумарол.

Канцерогеност

Не се спроведени студии за изложеност кај животни со аценокумарол.

Кумарините, е индуциран на зголемување на инциденцата, за појава на бенигни тумори на белите дробови и хепарот кај глувци и бенигни тумори на бубрези и хепар кај стаорци, без ефект врз стапката на преживување.. Туморите на хепарот кај стаорци и белодробните кај глувците се поврзани со метаболни патеки специфични за врстата. Хепатотоксичноста на кумаринот и неговите деривати кај стаорци јасно е поврзана со ензимската индукција и метаболниот пат на кумаринот и /или неговите деривати кај овие врсти глодари.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1 Листа на ексципиенти

лактоза, безводен колоиден силициум диоксид (силика гел), пченкарен скроб, прежелатиниран пченкарен скроб, магнезиум стеарат

6.2 Инкомпатибилности

Не се познати.

6.3 Рок на траење

5 години.



6.4 Начин на чување

Да се чува на собна температура до 25⁰С, на места заштитени од светлина.

ДА СЕ ЧУВА НА МЕСТА НЕДОСТАПНИ ЗА ДЕЦА!

6.5 Пакување

Кутија со 20 таблети од 4 mg аценокумарол.

Начин на издавање

Лекот се издава за употреба само на лекарски рецепт - (P)

НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ:

Европа лек Фарма ДООЕЛ,
Ул. Јадранска Магистрала бр. 31
1000 Скопје, Р. Македонија

БРОЈ И ДАТУМ НА РЕШЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ:

ДАТУМ НА ПРВОТО ОДОБРЕНИЕ/ОБНОВА НА ОДОБРЕНИЕТО:

ДАТУМ НА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ: Март 2021 година

