

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

2008 -04- 15

1. NAZWA WŁASNA PRODUKTU LECZNICZEGO

Sintrom, 4 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY SUBSTANCJI CZYNNYCH

Acenokumarol
(*Acenocoumarolum*)

Acenokumarol jest pochodną 4-hydroksykumaryny (3-[α -(4-nitrofenylo)- β -acetyloetylo]-4-hydroksykumaryna w postaci mieszaniny racemicznej).

Tabletki zawierają 4 mg substancji czynnej.

Tabletka zawiera laktozę jednowodną – 20 mg

Substancje pomocnicze - patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka doustna.

Białe, okrągłe, płaskie z zaokrąglonymi krawędziami. Po jednej stronie odcisnięte: „CG” z drugiej strony tabletka jest podzielona skrzyżowanymi rowkami na cztery równe części, w każdej z nich odcisnięta jest litera „A”.

Tabletka może być podzielona na cztery równe części.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie i zapobieganie chorobom zakrzepowo - zatorowym.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Zasady ogólne

Wrażliwość na działanie leków przeciwzakrzepowych jest różna u poszczególnych pacjentów i może się także zmieniać w trakcie leczenia. Z tego powodu, jest konieczne regularne przeprowadzanie oznaczeń czasu protrombinowego PT/INR (znormalizowany współczynnik międzynarodowy) i w oparciu o ich wyniki ustalanie odpowiedniego dawkowania.

W przypadkach gdy nie jest to możliwe, nie wolno stosować produktu leczniczego Sintrom.

Lek powinien być podawany raz na dobę i przyjmowany zawsze o tej samej porze dnia.

Zmiany dawkowania w różnych stanach klinicznych - patrz punkty: 4.4 i 4.5.

Dawkowanie początkowe

Schemat dawkowania produktu leczniczego Sintrom musi być ustalany indywidualnie.

Jeśli przed rozpoczęciem leczenia czas protrombinowy PT/INR mieści się w zakresie normy, to zaleca się następujący schemat dawkowania:

Dla osób z prawidłową masą ciała: od 2 mg/dobę do 4 mg/dobę pierwszego dnia leczenia, bez przyjmowania dawki wysycającej.

Leczenie można rozpocząć od podania dawki wysycającej - zazwyczaj 6 mg/dobę w pierwszym dniu i 4 mg/dobę w drugim dniu podawania leku.

Jeśli czas protrombinowy PT/INR, oznaczony przed rozpoczęciem leczenia, jest nieprawidłowy, leczenie należy wprowadzać ostrożnie.

Pacjenci w podeszłym wieku, z chorobami wątroby lub ciężką niewydolnością serca i przekrwieniem wątroby oraz pacjenci niedożywieni mogą wymagać zmniejszenia dawek w czasie terapii (dawki początkowej jak i dawek podtrzymujących).

Przed rozpoczęciem leczenia i do czasu ustabilizowania się parametrów układu krzepnięcia w optymalnym zakresie terapeutycznym, należy codziennie oznaczać czas protrombinowy PT/INR. Później odstępów czasu pomiędzy kolejnymi badaniami można przedłużać, zależnie od stabilności kolejnych pomiarów PT/INR. Zaleca się, aby próbki krwi do badań laboratoryjnych były zawsze pobierane o tej samej porze dnia.

Lekarz powinien ocenić, czy pacjent jest w stanie podzielić tabletkę Sintrom, 4 mg, na cztery równe części.

Leczenie podtrzymujące i testy krzepnięcia

Wielkość dawki podtrzymującej jest różna u poszczególnych pacjentów i musi być ustalana indywidualnie na podstawie wyników regularnie przeprowadzanych badań PT/INR.

Odpowiednie ustalenie indywidualnej dawki podtrzymującej jest możliwe do osiągnięcia tylko poprzez staranne monitorowanie wartości PT/INR, prowadzone w regularnych odstępach czasu - przynajmniej jeden raz w miesiącu, tak aby dawkowanie acenokumarułu pozostawało w zakresie terapeutycznym.

Czas protrombinowy (PT), obrazujący obniżenie zależnych od witaminy K czynników krzepnięcia: VII, X, II, jest zależny od reaktywności tromboplastyny używanej do testów PT. Reaktywność wyżej wymienionej tromboplastyny, porównywana przez WHO, do referencyjnych preparatów tromboplastyny, obrazowana jest przez właściwy jej współczynnik ISI (International Sensitivity Index).

„Międzynarodowy Współczynnik Znormalizowany” (INR) został wprowadzony w celu standaryzacji PT. INR jest stosunkiem czasu protrombinowego osocza pacjenta leczonego lekiem przeciwzakrzepowym, do czasu protrombinowego prawidłowego osocza, z uwzględnieniem współczynnika ISI zastosowanej tromboplastyny. Dzięki temu wynik INR dokonany

w standardowych warunkach nie zależy od zastosowanych odczynników laboratoryjnych, co umożliwia jednoznaczną jego interpretację.

W zależności od požądanej intensywności antykoagulacji, a także od indywidualnego pacjenta, jego choroby i wskazania klinicznego dawka podtrzymująca mieści się zazwyczaj w przedziale pomiędzy 1 mg a 8 mg na dobę.

Optymalne działanie przeciwzakrzepowe lub zakres terapeutyczny, do osiągnięcia którego się dąży, zwykle mieści się dla współczynnika INR pomiędzy wartościami 2,0 a 3,5, w zależności od obrazu klinicznego lub wskazania (patrz tabela). Jedynie indywidualne przypadki wymagają ustalenia INR na poziomie 4,5.

Wskazanie	Zalecane INR
Profilaktyka i leczenie zakrzepicy żyłnej (włączając zatory płucne)	2,0-3,0
Migotanie przedsionków	2,0-3,0
Stan po zawale mięśnia sercowego (ze zwiększonym ryzykiem powstania zakrzepu)	2,0-3,0
Biologiczne zastawki serca	2,0-3,5
Sztuczne zastawki serca	2,0-3,5

Zaprzestanie leczenia produktem leczniczym Sintrom może się odbyć bez potrzeby stopniowego zmniejszania dawki. Stwierdzono jednak, że w krańcowo rzadkich przypadkach, u niektórych pacjentów obciążonych dużym ryzykiem (np. po zawale mięśnia sercowego), może wystąpić „nadkrzepliwość z odbicia”. U takich pacjentów przerwanie leczenia przeciwzakrzepowego powinno być przeprowadzone stopniowo.

Pominięcie dawki

Działanie przeciwzakrzepowe produktu leczniczego Sintrom utrzymuje się przez 24 godziny. W razie pominięcia dawki, lek powinien być przyjęty tego samego dnia tak szybko jak to możliwe. Nie należy podawać kolejnej dawki w przypadku pominięcia dawki poprzedniego dnia. Pacjenta należy poinformować, aby w takim przypadku skonsultował się z lekarzem.

Przejsięcie z terapii heparyną na Sintrom

W sytuacji klinicznej wymagającej szybkiego zmniejszenia krzepliwości krwi, należy podać heparynę, gdyż działanie przeciwzakrzepowe produktu leczniczego Sintrom występuje z opóźnieniem.

Zamiana na produkt leczniczy Sintrom może rozpocząć się jednocześnie z podawaniem heparyny bądź może zostać opóźniona, zależnie od sytuacji klinicznej. Dla utrzymania stałego działania przeciwzakrzepowego wskazane jest kontynuowanie terapii pełną dawką heparyny, do czasu uzyskania požądanego, stabilnego działania produktu leczniczego Sintrom, określonego poprzez badanie PT/INR.

W tym czasie konieczne jest szczególne monitorowanie parametrów krzepnięcia.

Stosowanie podczas zabiegów stomatologicznych i operacji

Pacjenci przyjmujący produkt leczniczy Sintrom, poddani zabiegowi chirurgicznemu lub innym inwazyjnym zabiegom, wymagają szczególnego monitorowania parametrów krzepliwości krwi. W szczególnych warunkach, jeśli np. obszar zabiegu jest ograniczony i łatwo dostępny, co pozwala na stosowanie lokalnej hemostazy, mniejsze zabiegi chirurgiczne i stomatologiczne mogą być wykonywane bez konieczności przerywania terapii produktem leczniczym Sintrom i bez nadmiernego ryzyka wystąpienia krwotoku. Decyzja o przerwaniu terapii, nawet na krótki okres czasu, powinna być uważnie rozważona pod względem potencjalnych korzyści i ryzyka. Krótkotwałe zastąpienie acenokumarułu innym lekiem przeciwzakrzepowym (np. heparyną) powinno być oparte na uważnej ocenie spodziewanego ryzyka wystąpienia zakrzepu z zatorami i krwawienia.

Stosowanie u dzieci

Doświadczenie dotyczące stosowania u dzieci doustnych leków przeciwzakrzepowych, włącznie z acenokumarem, jest ograniczone. Zaleca się zachowanie ostrożności i częstsze monitorowanie czasu protrombinowego oraz INR.

Stosowanie u osób w podszłym wieku

Pacjenci w podszłym wieku mogą wymagać dostosowania mniejszej dawki początkowej i mniejszych dawek podtrzymujących. Leczenie przeciwzakrzepowe u osób w podszłym wieku należy monitorować ze szczególną starannością (patrz punkty: 4.4 i 5.2).

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na acenokumarol i podobne pochodne kumaryny lub na dowolną substancję pomocniczą produktu leczniczego.
- Ciąża
- Pacjenci nie kontrolowani i niezdolni do współpracy (np. nie kontrolowani pacjenci w podszłym wieku, alkoholicy i pacjenci z zaburzeniami psychicznymi).

Produkt leczniczy Sintrom jest także przeciwwskazany w tych chorobach, w których ryzyko wystąpienia krwotoku jest większe od przewidywanej po jego zastosowaniu korzyści klinicznej, np.:

- skazy krwotoczne i dyskrazja
- na krótko przed zabiegiem lub po zabiegu chirurgicznym ośrodkowego układu nerwowego, a także operacji oczu i rozległych zabiegach chirurgicznych,
- choroba wrzodowa żołądka i (lub) dwunastnicy lub krwotoki z przewodu pokarmowego, układu moczowo-płciowego lub oddechowego, a także krwotoki mózgowe, ostre zapalenie osierdzia i wysięk osierdziowy, zapalenie wsierdzia wywołane przez czynniki zakaźne.
- ciężkie nadciśnienie tętnicze krwi, ciężka niewydolność wątroby lub nerek
- zwiększona aktywność fibrynolityczna, która zdarza się po operacjach płuc, gruczołu krokowego, macicy, itp.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Należy zapewnić dokładny nadzór lekarski w przypadkach występowania chorób mogących zmniejszać wiązanie acenokumaruolu z białkami, np. tyreotoksykoza, nowotwory, zaburzenia czynności nerek, zakażenia i stan zapalny.

Ze szczególną uwagą należy traktować pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, ponieważ może u nich wystąpić zaburzenie syntezy czynników układu krzepnięcia lub mogą wystąpić zaburzenia czynności płytek krwi.

Zaburzenia wchłaniania w przewodzie pokarmowym mogą zmieniać działanie przeciwzakrzepowe produktu leczniczego Sintrom.

W przypadkach ciężkiej niewydolności serca, należy zastosować schemat bardzo ostrożnego dawkowania, ponieważ aktywacja lub γ -karboksylacja czynników krzepnięcia może być zmniejszona z powodu zastoju krwi w wątrobie.

Jednak w przypadku ustąpienia przekrwienia wątroby, może być konieczne zwiększenie dawkowania.

Należy zachować ostrożność u pacjentów ze stwierdzonym lub podejrzanym (np. odbiegające od normy krwawienia po urazie) niedoborem białka C lub białka S (patrz punkt 4.8).

Leczenie przeciwzakrzepowe u osób w podeszłym wieku musi być monitorowane ze szczególną starannością.

Podczas leczenia przeciwzakrzepowego należy unikać podawania wstrzyknień domięśniowych, gdyż mogą powodować powstawanie krwiaków.

Wstrzyknięcia podskórne i dożylne nie powodują takich powikłań.

Należy prowadzić szczególną kontrolę w przypadkach, gdy jest konieczne skrócenie czasu protrombinowego, z powodu przeprowadzania zabiegów diagnostycznych lub leczniczych (np. angiografii, nakłucia lędźwiowego, małego zabiegu chirurgicznego, ekstrakcji zęba, itp.).

Produkt leczniczy Sintrom zawiera w składzie laktozę. Produkt ten nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Istnieje wiele możliwych interakcji pomiędzy pochodnymi kumaryny i innymi lekami.

Mechanizm tych interakcji może polegać na zaburzeniach wchłaniania, hamowaniu lub indukowaniu metabolizującego układu enzymów (głównie CYP2C9) i zmniejszonej dostępności witaminy K, niezbędnej dla γ -karboksylacji składników kompleksu protrombiny. Należy pamiętać, iż niektóre leki mogą działać synergistycznie w kilku różnych mechanizmach. Każdy rodzaj leczenia może być związany z ryzykiem wystąpienia interakcji, chociaż nie wszystkie

interakcje będą istotne. Dlatego w przypadkach przyjmowania produktu leczniczego Sintrom z jakiegokolwiek innym lekiem lub odstawienia leku w trakcie leczenia produktem leczniczym Sintrom ważny jest staranny nadzór - w tym częste badania laboratoryjne krzepnięcia krwi (np. dwa razy w tygodniu).

Następujące leki zmieniają hemostazę i mogą wzmacniać działanie przeciwzakrzepowe produktu leczniczego Sintrom, zwiększając ryzyko wystąpienia krwotoku:

- heparyna,
- leki hamujące agregację płytek krwi, takie jak kwas salicylowy i jego pochodne (np. kwas acetylosalicylowy, kwas p-aminosalicylowy, diflunisal),
- fenylobutazon lub inne pochodne pirazonu (sulfinpirazon) i inne niesteroidowe leki przeciwzapalne (także inhibitory COX-2, np. celekoksyb).

Duże dawki metyloprednizolonu w postaci wstrzyknień, podawane jednocześnie z produktem leczniczym Sintrom, wywierają podobne działanie.

Stanowczo nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Sintrom jednocześnie z wyżej wymienionymi lekami.

W razie zalecenia przyjmowania produktu leczniczego Sintrom w skojarzeniu z innymi lekami, należy częściej wykonywać badania układu krzepnięcia krwi.

Następujące leki mogą zwiększyć działanie przeciwzakrzepowe produktu leczniczego Sintrom:

- allopurinol,
- steroidy anaboliczne,
- androgeny,
- leki przeciwaritmiczne (np. amiodaron, chinidyna),
- antybiotyki (np. amoksycyklina, cefalosporyny II i III generacji, chloramfenikol, erytromycyna, fluorochinolony, neomycyna, tetracykliny),
- cymetydyna,
- disulfiram,
- kwas etakrynowy,
- fibraty (np. kwas kłobitrowy oraz jego pochodne i analogi strukturalne),
- glukagon,
- pochodne imidazolu (np. metronidazol, a nawet miejscowo stosowany mikonazol),
- paracetamol,
- SSRI- inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (np. cytalopram, fluoksetyna, sertralina),
- statyny (np. fluwastatyna, atorwastatyna, symwastatyna),
- sulfonamidy włącznie z ko-timoksazolem (sulfametoksazol i trimetoprym),
- pochodne sulfonilomocznika (takie jak tolbutamid i chlorpropamid),
- hormony tarczycy (włącznie z dekstrotyroksyną),
- tamoksifen i tramadol.

Kortykosteroidy (metyloprednizolon, prednizon) także zmniejszają działanie przeciwzakrzepowe pochodnych kumaryny.

Inhibitory enzymu CYP2C9 mogą zwiększać efekt przeciwwkrzepliwy acenokumarolu.

Następujące leki mogą zmniejszać działanie przeciwwkrzepowe produktu leczniczego

Sintrom:

- aminoglutetymid,
- leki przeciwnowotworowe (azatiopryna, 6-merkaptopuryna),
- barbiturany (fenobarbital),
- karbamazepina,
- cholestyramina (patrz punkt 4.9),
- inhibitory proteazy HIV (rytonawir, nelfinawir),
- gryzeofulwina,
- doustne leki antykoncepcyjne,
- ryfampicyna,
- produkty roślinne zawierające wyciąg z dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*)- ten rodzaj interakcji obserwowano z wafaryną i fenprocumonem i może nie zachodzić w przypadku acenokumarolu.

Substancje indukujące enzymy CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4 mogą zmniejszać działanie przeciwwkrzepowe acenokumarolu.

Ponieważ nie można przewidzieć nasilenia ani wczesnych objawów interakcji pacjenci przyjmujący Sintrom, zwłaszcza z zaburzeniami czynności wątroby, powinni ograniczyć spożycie alkoholu.

Inne interakcje

W czasie równoczesnego leczenia pochodnymi hydantoiny (jak fenytoina), może wystąpić zwiększenie stężenia hydantoiny w surowicy.

Sintrom może zwiększać hipoglikemizujące działanie pochodnych sulfonilomocznika.

4.6. Ciąża lub laktacja

Ciąża

Stosowanie produktu leczniczego Sintrom, podobnie jak i innych pochodnych kumaryny, może być związane z powstaniem wad rozwojowych zarodka i dlatego Sintrom jest przeciwwskazany w czasie ciąży. Kobiety w wieku rozrodczym, w okresie leczenia produktem leczniczym Sintrom powinny stosować antykoncepcję.

Laktacja

Acenokumarol przenika w tak niewielkim stopniu do mleka kobiet karmiących piersią, że nie wywiera wpływu na dziecko karmione piersią. Jednakże w takim przypadku, niemowlę powinno otrzymywać profilaktycznie 1 mg witaminy K₁ tygodniowo. Decyzję o ewentualnym karmieniu piersią lekarz powinien podjąć po starannym rozważeniu korzyści i ryzyka. W razie potrzeby należy wykonać odpowiednie badania laboratoryjne układu krzepnięcia krwi i stężenia witaminy

K u dziecka. Kobiety karmiące piersią, leczone produktem leczniczym Sintrom powinny być kontrolowane, aby nie dopuścić do przekroczenia prawidłowych wartości PT/INR.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Sintrom nie wpływa na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługę maszyn. Należy jednak doradzać pacjentom leczonym ambulatoryjnie, aby nosili przy sobie kartę z informacją, że są leczeni lekiem przeciwwzakrzepowym, mając na uwadze możliwość odniesienia przez nich urazów.

4.8 Działania niepożądane

Częstość występowania działań niepożądanych: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$, $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10000$).

Krwotok

Krwotok z różnych narządów jest częstym działaniem niepożądanym występującym po zastosowaniu produktu leczniczego Sintrom.

Wystąpienie krwotoku jest zależne od dawki leku, wieku pacjenta i rodzaju zasadniczej choroby (ale nie od czasu leczenia).

Zaburzenia układu immunologicznego:	
Rzadko:	Reakcje alergiczne (pokrzywka, wysypka)
Zaburzenia naczyniowe:	
Bardzo rzadko:	Zapalenie naczyń
Zaburzenia żołądka i jelit:	
Rzadko:	Utrata apetytu, nudności, wymioty
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:	
Bardzo rzadko:	Uszkodzenie wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:	
Rzadko:	Łysienie
Bardzo rzadko:	Krwotoczna martwica skóry (zazwyczaj związana z wrodzonym niedoborem białka C bądź jego kofaktora - białka S)

4.9 Przedawkowanie

Podczas gdy pojedyncze dawki, nawet bardzo duże, zwykle nie okazują się niebezpieczne, to kliniczne objawy przedawkowania mogą wystąpić w czasie przedłużonego stosowania dawek dobowych większych od niezbędnych do leczenia.

Objawy przedmiotowe i podmiotowe

Wystąpienie i nasilenie objawów podmiotowych jest zależne od indywidualnej wrażliwości na doustne leki przeciwzakrzepowe, stopnia przedawkowania oraz czasu trwania leczenia.

Krwawienie jest głównym objawem przedmiotowym zatrucia doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi. Najczęściej są to: krwawienia do skóry (80 %), krwionocza (52 %), krwiaki, krwawienia z przewodu pokarmowego, wymioty krwawe, krwawienie z macicy, krwawienia z nosa, dziąseł, krwawienia do stawów.

Badania laboratoryjne wykazują krańcowo małe wartości wskaźnika protrombinowego Quicka (lub duże wartości INR), znaczne przedłużenie czasu rekalcyfikacji lub czasu protrombinowego, zaburzona γ-karboksylację czynników II, VII, IX i X.

Leczenie

Nie zaleca się stosowania syropu z ipekakuany (wymiotnicy), płukania żołądka w połączeniu z zastosowaniem węgla aktywowanego i cholestyraminy.

Należy porównać potencjalne korzyści zastosowania wyżej wymienionych środków i ryzyko związane z wystąpieniem krwawień u pacjenta.

Jeśli pacjent nie był uprzednio leczony lekami przeciwzakrzepowymi, zgłosił się w ciągu 1 godziny od spożycia leku, nie ma zaburzeń świadomości, nie jest w stanie śpiączki i nie ma drgań oraz nie ma dowodów na istnienie jakiegokolwiek krwawienia - to można spróbować wywołać u niego wymioty syropem z wymiotnicy i wykonać płukanie żołądka za pomocą sondy o dużej średnicy. Płukanie żołądka może spowodować krwawienie. Po wykonaniu płukania żołądka można podać węgiel aktywowany. Nie wolno wywoływać wymiotów u pacjentów leczonych już lekami przeciwzakrzepowymi. Dokonane za pomocą witaminy K odwrócenie działania przeciwzakrzepowego, może być niebezpieczne dla pacjentów wymagających stałego zmniejszenia krzepnięcia krwi (np. z powodu obecności protezy zastawek sercowych).

Cholestyramina może znacznie zwiększyć wydalanie leku, poprzez zmniejszenie jego udziału w krążeniu wątrobowo-jelitowym.

Stan nagły i postępowanie podtrzymujące:

W przypadku nagłego, ciężkiego krwotoku, należy przetestować świeżą, pełną krew lub świeże, mrożone osocze lub rekombinowany czynnik VIIa wraz z witaminą K₁.

Antidotum

Witamina K₁ (fitomenadion) może w ciągu 3 do 5 godzin znieść hamujący wpływ produktu leczniczego Sintrom na wątrobową γ -hydroksylację czynników krzepnięcia zależnych od witaminy K.

W przypadku klinicznie nieistotnych krwotoków, takich jak krótkotrwałe krwawienie z nosa lub małe pojedyncze krwiaki, często wystarcza okresowe zmniejszenie dawki produktu leczniczego Sintrom.

W przypadkach umiarkowanych krwotoków, należy podać doustnie 2 do 5 mg witaminy K₁. W przypadkach istotnego zmniejszenia krzepnięcia, należy podać 5 do 10 mg witaminy K₁ dożylnie, bardzo powoli (z szybkością nie przekraczającą 1 mg/1 minutę).

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: antagoniści witaminy K,
Kod ATC: B 01 AA 07

Acenokumarol, substancja aktywna produktu leczniczego Sintrom to pochodna kumaryny o działaniu antagonistycznym względem witaminy K. Antagoniści witaminy K hamują koagulację poprzez zmniejszenie aktywności reduktazy epoksydowej witaminy K i późniejsze zmniejszenie γ -karboksylacji tych cząsteczek kwasu glutaminowego, które są zlokalizowane w kilku miejscach, w pobliżu terminalnych części zarówno czynników krzepnięcia II (protrombiny), VII, IX i X czynnika, jak i białka C lub jego kofaktora białka S. γ -Karboksylacja ma istotny wpływ na interakcję wyżej wymienionych czynników z jonami wapnia. Bez tej reakcji nie może się zacząć proces krzepnięcia krwi. Dotychczas nie ustalano dokładnie w jaki sposób pochodne kumaryny uniemożliwiają witaminie K doprowadzenie do γ -karboksylacji cząsteczek kwasu glutaminowego, znajdujących się w cząstkach wyżej wymienionych czynników krzepnięcia.

W zależności od wielkości początkowej dawki, acenokumarol powoduje przedłużenie czasu protrombinowego (PT/INR) w ciągu 36 do 72 godzin. Po odstawieniu leku, PT/INR powraca do normy po kilku dniach.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Acenokumarol, stanowiący mieszaninę racemiczną enancjomerów R(+) i S(-), jest szybko wchłaniany po podaniu doustnym i co najmniej 60% podanej dawki przenika do krążenia ogólnego. Maksymalne stężenia we krwi wynoszące $0,3 \pm 0,05$ mg/ml są osiągane w ciągu 1 do 3 godzin po podaniu pojedynczej dawki 10 mg. Maksymalne stężenia w osoczu

krzywą stężeń we krwi (AUC) są proporcjonalne do wielkości dawki w zakresie dawek 8 do 16 mg.

Ze względu na duże różnice stężeń we krwi u różnych pacjentów, nie można ustalić korelacji pomiędzy stężeniami acenokumarolu w osoczu, a określonym stężeniem protrombiny.

Dystrybucja

Większość podanego acenokumarolu znajduje się w osoczu, w którym 98,7% leku jest związane z białkami osocza, głównie z albuminami. Pozorna objętość dystrybucji enancjomeru R(+) wynosi 0,16 - 0,18 l/kg, a enancjomeru S(-) 0,22 - 0,34 l/kg.

Acenokumarol przenika do mleka kobiet karmiących piersią w bardzo małych ilościach, których nie można wykryć za pomocą zwykle stosowanych metod analitycznych. Substancja ta przenika także przez barierę łożyskową.

Metabolizm

Acenokumarol jest metabolizowany wielokierunkowo. Głównymi metabolitami powstającymi przede wszystkim w wyniku działania enzymu CYP450 2C9 na enancjomeru acenokumarolu są ich pochodne 6- i 7-hydroksylowe. Inne enzymy uczestniczące w metabolizmie (R)-acenokumarolu to CYP1A2 i CYP2C19. W wyniku redukcji grupy karbonylowej powstają dwa różne metabolity zawierające grupę metylohydroksylową. Redukcja grupy nitrowej prowadzi do powstania metabolitu z grupą aminową. Żaden z powyższych metabolitów nie ma udziału w działaniu przeciwwązkrzepowym leku macierzystego u ludzi; u badanych zwierząt wszystkie te metabolity są aktywne.

Odpowiedź na terapię acenokumarelem może być różna ze względu na zmienność genetyczną enzymu CYP2C9, obserwowaną u 14% populacji.

Wydalanie

Okres półtrwania acenokumarolu w osoczu wynosi 8 do 11 godzin; jego klirens osoczowy po podaniu doustnym wynosi do 3,65 l/h. Całkowity osoczowy klirens enancjomeru R(+) acenokumarolu, który wykazuje znacząco większą aktywność przeciwwązkrzepową, jest znacznie mniejszy od klirensu enancjomeru S(-).

Tylko 0,12 do 0,18 % podanej dawki jest wydalone w moczu w postaci nie zmienionej. Kumulacyjne wydalenie w moczu acenokumarolu i jego metabolitów wynosi w ciągu tygodnia do 60 % podanej dawki leku, a z kąłem 29 %.

Dane dotyczące pacjentów

W jednym z badań stężenia acenokumarolu w osoczu, które zapewniały uzyskanie oczekiwanego stężenia protrombiny, były większe u pacjentów powyżej 70 roku życia niż u młodszych pacjentów, chociaż podawane im dawki leku nie były większe.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność

Po podaniu jednorazowych doustnych i (lub) dożylnych dawek w badaniach ostrej toksyczności, acenokumarol wykazał mały stopień toksyczności u myszy, szczurów i królików oraz umiarkowaną toksyczność u psa.

W badaniach po wielokrotnym podaniu, wskazywano na wątrobę, jako główny docelowy narząd toksycznego działania pochodnych kumaryny, włącznie z acenokumarelem. Podanie tych substancji w dawkach znacznie większych od zalecanych może powodować krwotoki.

Toksyczny wpływ na reprodukcję, teratogenność

Nie przeprowadzano badań toksycznego wpływu acenokumarolu na reprodukcję i teratogenność na zwierzętach. Jednak interwencja, w łóżysku i po przejściu przez łożysko, z zależnymi od witaminy K czynnikami krzepnięcia, może spowodować nieprawidłowości zarodka i płodu oraz krwotoki u noworodków, zarówno u zwierząt, jak i u ludzi.

Mutagenność

Z badań *in vitro* na bakteriach i komórkach ssaków, włącznie z testem reperacji DNA przeprowadzonym na hepatocytach szczuza, wynika, że acenokumarol i (lub) jego metabolity nie wywierają działania mutagenego. Badanie *in vitro* na ludzkich limfocytach wykazało słabą aktywność mutageną. Jednak w tym badaniu efektywne stężenia acenokumarolu, wynoszące ≥ 188 i ≥ 250 $\mu\text{g/ml}$ (odpowiednio z lub bez metabolicznej aktywacji), były 500 do 1000 razy większe od stężeń acenokumarolu, występujących w ludzkim osoczu po leczeniu acenokumarelem.

Rakotwórczość

Nie prowadzono badań dotyczących wpływu ekspozycji na acenokumarol w okresie całego życia zwierząt.

Kumaryna, podawana w dawkach znacznie przekraczających maksymalną tolerowaną dawkę (MTD), powodowała zwiększenie częstości występowania nowotworów wątroby u szczurów, nie wpływając na ich przeżycie. Nie obserwowano tego u myszy. Indukowanie u szczurów wątrobiaka przez antykoagulanty z grupy kumaryny, nie wskazuje jednak na zwiększenie ryzyka wystąpienia nowotworów u ludzi. Jest rzeczą zrozumiałą, że hepatotoksyczność kumaryny i jej pochodnych u szczurów, jest związana z indukcją enzymatyczną i specyficznymi dla tych gryzoni drogami metabolizmu kumaryny i (lub) jej metabolitów.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza jednowodna, magnezu stearynian, skrobia kukurydziana, skrobia kukurydziana żelowana, krzemionka koloidalna bezwodna.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3 Okres ważności

5 lat

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Produkt leczniczy nie wymaga specjalnych warunków przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

10 tabletek w bistrach PVC/PE/PVDC lub PVC,
2 blistry w tekturowym pudełku.

6.6 Instrukcja dotycząca przygotowania produktu leczniczego do stosowania i usuwania jego pozostałości

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nürnberg
Niemcy

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Nr R/1739

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

02.04.1994 r. / 01.06.1999 r. / 09.08.2004 r. / 20.06.2005 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO