

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

SINTROM 1 mg compresse

SINTROM 4 mg compresse

### COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Sintrom 1 mg compresse

Principio attivo: ogni compressa contiene acenocumarolo 1 mg

Eccipienti con effetti noti: Lattosio (20 mg)

Sintrom 4 mg compresse

Principio attivo: ogni compressa contiene acenocumarolo 4 mg

Eccipienti con effetti noti: Lattosio (304,4 mg)

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1

### FORMA FARMACEUTICA

#### Compresse da 1 mg

Bianche, rotonde, piatte, a margini leggermente smussi, lettere CG impresse su un lato, lettere AA impresse sull'altro lato.

#### Compresse da 4 mg

Bianche, rotonde, piatte, a margini leggermente smussi, lettere CG impresse su un lato, incisione a croce sull'altro lato con impressa la lettera A su ogni quadrante.

La linea d'incisione serve per agevolare la rottura al fine d'ingerire la compressa più facilmente e non per dividerla in dosi uguali.

### INFORMAZIONI CLINICHE

#### **Indicazioni terapeutiche**

Trattamento e prevenzione di affezioni tromboemboliche.

#### **Posologia e modo di somministrazione**

##### **Posologia**

##### Popolazione generale

La sensibilità agli anticoagulanti varia da paziente a paziente e può anche fluttuare nel corso del trattamento.

Pertanto è essenziale effettuare regolari analisi del tempo di protrombina (PT)/Rapporto Internazionale Normalizzato (International Normalised Ratio = INR) e adattare la posologia sulla base dei risultati forniti da tali analisi. Se ciò non è possibile, Sintrom non

deve essere utilizzato.

La posologia giornaliera dovrebbe essere sempre prescritta come una dose singola.

Per l'adattamento del dosaggio alle varie condizioni cliniche, vedere i paragrafi 4.4 e 4.5.

Sintrom è disponibile in forma di compresse da 1 e 4 mg. Per l'assunzione di basse dosi si consiglia di utilizzare le compresse da 1 mg che consentono una maggiore accuratezza del dosaggio.

#### Dosaggio iniziale

Il dosaggio di Sintrom deve essere individualizzato.

La dose iniziale usuale di Sintrom è tra 2 mg/die e 4 mg/die senza la somministrazione di una dose di carico, se i valori di PT/INR prima dell'inizio del trattamento sono entro valori normali. Il trattamento può anche essere iniziato con una dose di carico, di solito 6 mg il primo giorno seguiti da 4 mg il secondo giorno.

Se i valori iniziali di PT/INR sono al di fuori del range di normalità, il trattamento deve essere iniziato con cautela.

Pazienti anziani ( $\geq 65$  anni), pazienti con malattie epatiche o insufficienza cardiaca grave con congestione epatica, o pazienti malnutriti possono richiedere dosi più basse all'inizio del trattamento e nel periodo di mantenimento (vedere paragrafo 4.4).

Iniziando dalla seconda o terza dose di Sintrom e fino a quando lo stato coagulativo non si sia stabilizzato entro il range prefisso, la misurazione di PT/INR deve essere eseguita giornalmente. L'intervallo tra i test può successivamente essere prolungato, sulla base della stabilità dei risultati di PT/INR. Si raccomanda di eseguire i prelievi per i test di laboratorio sempre nello stesso momento della giornata.

#### Terapia di mantenimento ed analisi della coagulazione

La dose di mantenimento varia da paziente a paziente e la sua appropriatezza deve essere verificata individualmente sulla base dei valori di PT/INR. I valori di PT/INR devono essere rilevati ad intervalli regolari, cioè almeno una volta al mese.

La dose di mantenimento si posiziona normalmente tra 1 e 8 mg/die in base al singolo paziente, alla malattia di base, all'indicazione clinica ed all'intensità di anticoagulazione desiderata.

In base all'indicazione clinica, l'intensità ottimale di anticoagulazione o il range prefisso si trova generalmente a valori di INR compresi tra 2,0 e 3,5 (vedere Tabella 1). In casi individuali possono essere richiesti valori di INR superiori, fino a 4,5.

Tabella 1 – INR \* raccomandato per la terapia anticoagulante orale

Indicazione	INR raccomandato
Profilassi e trattamento del tromboembolismo venoso (incluso l'embolismo polmonare)	2,0 - 3,0
Fibrillazione atriale	2,0 – 3,0
Post-infarto miocardico (con aumentato rischio di complicazioni tromboemboliche)	2,0 – 3,0
Valvole cardiache bioprotesiche	2,0 – 3,0
Profilassi secondaria in pazienti con sindrome antifosfolipidica	2,0 – 3,0
Pazienti affetti da sindrome antifosfolipidica con tromboembolismo venoso in terapia con antagonista della vitamina K	2,0 – 3,5
Valvole cardiache meccaniche	2,0 – 3,5

\* Il tempo di protombina (PT), che riflette la riduzione dei fattori di coagulazione VII, X

e II Vitamina K dipendenti, dipende dalla capacità di risposta della tromboplastina utilizzata per il test del PT. La capacità di risposta della rispettiva tromboplastina locale confrontata con le preparazioni internazionali di riferimento dell'Organizzazione Mondiale della Sanità è espressa come Indice Internazionale di Sensibilità (ISI).

Il Rapporto Internazionale Normalizzato ("International Normalised Ratio" = INR) è stato introdotto allo scopo di standardizzare il PT. L'INR è il rapporto tra il PT del plasma anticoagulato del paziente ed il PT di un plasma normale, utilizzando la stessa tromboplastina nello stesso sistema di test elevato a potenza dal valore definito dall'Indice Internazionale di Sensibilità.

#### Interruzione del trattamento

Il trattamento con Sintrom può essere generalmente interrotto senza bisogno di una riduzione graduale del farmaco.

Tuttavia è stato osservato che in casi estremamente rari ed in alcuni pazienti ad alto rischio (p. es. dopo infarto miocardico) può verificarsi "ipercoagulabilità di rimbalzo". In tali pazienti la sospensione della terapia anticoagulante deve essere graduale.

#### Dose mancata

L'effetto anticoagulante di Sintrom persiste per più di 24 ore. Se il paziente dimentica di prendere la dose prescritta di Sintrom all'orario prestabilito, la dose deve essere assunta il prima possibile nell'ambito dello stesso giorno. Il paziente non deve assumere la dose mancata raddoppiando la dose giornaliera per compensare le dosi perse, ma deve rivolgersi al proprio medico.

#### Conversione da terapia con eparina

In situazioni cliniche che richiedono una rapida anticoagulazione, il trattamento iniziale con eparina è preferibile, poiché l'effetto anticoagulante di Sintrom non è immediato. La conversione a Sintrom può iniziare in concomitanza con la terapia eparinica o può essere differita compatibilmente con la situazione clinica. Al fine di assicurare un'anticoagulazione continua, è consigliabile continuare con la terapia a dose piena di eparina per almeno 4 giorni dopo aver iniziato Sintrom e di continuare la terapia con eparina finché l'INR non rientri nel range prefisso per almeno due giorni consecutivi. Durante la fase di transizione è necessario uno stretto monitoraggio dell'anticoagulazione.

#### Trattamento durante cure dentarie e chirurgia

I pazienti in cura con Sintrom, che si sottopongono a procedure chirurgiche o invasive, richiedono una stretta sorveglianza del loro stato coagulativo. In certe condizioni, ad esempio quando la sede dell'operazione è limitata ed accessibile per permettere l'uso efficace di procedure locali di emostasi, le procedure dentali e chirurgiche minori possono essere eseguite durante anticoagulazione continuata senza rischio di emorragia. La decisione di sospendere Sintrom, anche se per un breve periodo di tempo, deve considerare attentamente i rischi ed i benefici individuali. L'introduzione di una terapia anticoagulante a ponte – ad esempio con eparina – deve essere basata sulla considerazione attenta dei rischi attesi di tromboembolismo e sanguinamento.

#### Popolazioni speciali

#### Compromissione renale

A causa dell'aumentato rischio di emorragia, l'uso di Sintrom è controindicato in pazienti con grave compromissione renale. In pazienti con compromissione renale da lieve a moderata bisogna esercitare cautela (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.1).

#### Compromissione epatica

A causa dell'aumentato rischio di emorragia, l'uso di Sintrom è controindicato in pazienti con grave compromissione epatica. In pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata bisogna esercitare cautela (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.1).

#### Popolazione pediatrica

Non sono disponibili informazioni sufficienti provenienti da studi clinici controllati sull'uso nei bambini.

La sicurezza e l'efficacia di SINTROM nei bambini ed adolescenti di età inferiore a 18 anni non sono state stabilite.

#### Anziani ( $\geq 65$ anni)

L'uso nei pazienti anziani può richiedere dosi iniziali e di mantenimento inferiori. Si raccomanda particolare attenzione e un monitoraggio più frequente del tempo di protrombina e dell'INR (vedere paragrafo 4.4).

#### Metodo di somministrazione

La dose giornaliera deve essere sempre assunta alla stessa ora del giorno. La compressa deve essere ingoiata per intero con un bicchiere d'acqua.

#### **Controindicazioni**

- Ipersensibilità nota all'acenocumarolo, ai derivati cumarinici correlati o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Gravidanza.
- Nelle donne in età fertile che non adottano misure contraccettive (vedere paragrafo 4.6 "Fertilità, gravidanza e allattamento").
- Pazienti incapaci di cooperazione e non supervisionati con associato un elevato rischio di non aderenza al trattamento.  
Sintrom è controindicato anche in tutti gli stati patologici nei quali il rischio di emorragia è maggiore del possibile beneficio clinico, per esempio:
  - diatesi emorragica e/o discrasia ematica;
  - subito prima o dopo interventi chirurgici sul sistema nervoso centrale, nonché operazioni oftalmiche e chirurgia traumatizzante con ampia esposizione di tessuti;
  - ulcera peptica o in presenza di emorragia nel tratto gastrointestinale, nel tratto urogenitale o nel sistema respiratorio, nonché in caso di emorragie cerebrovascolari, pericardite acuta e versamenti pericardici, ed endocardite batterica;
  - grave ipertensione;
  - grave compromissione epatica (vedere paragrafo 4.2 "Posologia e modo di somministrazione");
  - grave compromissione renale (vedere paragrafo 4.2 "Posologia e modo di somministrazione");
  - aumentata attività fibrinolitica come dopo operazioni su polmoni, prostata, utero e nelle pancreatiti acute;

- grave insufficienza circolatoria con stasi epatica.

-  
Preparazioni a base di *Hypericum perforatum* non devono essere assunte in contemporanea con medicinali contenenti acenocumarolo, a causa del rischio di decremento dei livelli plasmatici e di diminuzione dell'efficacia terapeutica di acenocumarolo (vedere paragrafo 4.5).

### **Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

La somministrazione di Sintrom durante l'allattamento richiede cautela (vedere paragrafo 4.6).

#### Compromissione epatica

In pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata bisogna esercitare cautela poiché anche la sintesi dei fattori della coagulazione può essere alterata o potrebbe esservi una sottostante disfunzione piastrinica (vedere anche paragrafi 4.2 e 5.1). L'uso in pazienti con compromissione epatica grave è controindicato (vedere paragrafo 4.3).

#### Compromissione renale

A causa della possibilità di accumulo di metaboliti in presenza di funzione renale compromessa, bisogna esercitare cautela in pazienti con compromissione renale da lieve a moderata (vedere paragrafi 4.2 e 5.1). L'uso in pazienti con compromissione renale grave è controindicato (vedere paragrafo 4.3).

#### Insufficienza cardiaca

In caso di grave insufficienza cardiaca, si deve adottare uno schema posologico ridotto e frequenti controlli di laboratorio, poiché l'attivazione o la gamma-carbossilazione dei fattori della coagulazione può venire ridotta in caso di congestione epatica (vedere paragrafo 4.2). Allo stadio di ricompensazione, tuttavia, può essere necessario elevare il dosaggio.

#### Malattie ematologiche

Si deve esercitare particolare cautela in pazienti che presentano una nota o sospetta deficienza di proteina C o di proteina S in quanto la somministrazione di acenocumarolo è stata associata a necrosi di tessuto (vedere paragrafo 4.8).

#### Calcifilassi

La calcifilassi è una rara sindrome di calcificazione vascolare con necrosi cutanea, associata a elevata mortalità. Tale affezione si osserva principalmente in pazienti in dialisi affetti da malattia renale allo stadio terminale oppure in pazienti con fattori di rischio noti quali deficit di proteina C o S, iperfosfatemia, ipercalcemia o ipoalbuminemia. Rari casi di calcifilassi sono stati riferiti in pazienti che assumevano antagonisti della vitamina K, incluso Sintrom, anche in assenza di malattia renale. Qualora fosse diagnosticata calcifilassi, deve essere iniziata una terapia adeguata e presa in considerazione l'interruzione del trattamento a base di Sintrom

#### Emorragia

Sintrom può causare sanguinamento maggiore (incluso shock emorragico e ipovolemico) o sanguinamento fatale. I fattori di rischio per il sanguinamento includono l' elevata intensità di anticoagulazione (INR > 4.0), l' età  $\geq 65$  anni, storia di valori di INR altamente variabili, storia di sanguinamento gastrointestinale, ipertensione, malattie cerebrovascolari, gravi malattie cardiache, anemia, neoplasie, traumi, insufficienza renale e terapie concomitanti (vedere paragrafo 4.5). Il monitoraggio regolare dell'INR deve essere eseguito su tutti i pazienti trattati.

#### Popolazione pediatrica

Non sono stati condotti studi adeguati e ben controllati sulla popolazione pediatrica e non sono note la dose ottimale, la sicurezza e l'efficacia in tale popolazione.

#### Uso negli anziani

Nei pazienti anziani ( $\geq 65$  anni), si raccomanda particolare attenzione e un monitoraggio più frequente del tempo di protrombina e dell'INR (vedere paragrafo 4.2).

È necessaria una stretta sorveglianza medica nei casi in cui condizioni o malattie possono ridurre il legame alle proteine di Sintrom, ad esempio, tireotossicosi, tumori, malattie renali, infezioni e infiammazione.

I disturbi dell'assorbimento gastrointestinale possono alterare l'effetto anticoagulante di Sintrom.

Durante il trattamento con anticoagulanti le iniezioni intramuscolari possono causare ematomi e sono pertanto controindicate. Le iniezioni endovenose e sottocutanee non portano a tali complicazioni.

#### Trattamento in corso di operazioni diagnostiche, odontoiatriche e chirurgiche

Alcune procedure diagnostiche (angiografia, puntura lombare) dentali o chirurgiche possono necessitare dell'interruzione o della modifica della dose della terapia con SINTROM. Si devono considerare i rischi e i benefici in caso di interruzione della terapia con SINTROM, anche per brevi periodi. L'INR deve essere determinato immediatamente prima di ogni procedura. Nei pazienti che sono sottoposti a procedure minimamente invasive che devono essere anticoagulati prima, durante o immediatamente dopo tali procedure, un aggiustamento della dose del SINTROM al fine di mantenere l'INR al livello più basso dell'intervallo terapeutico può consentire con sicurezza il mantenimento dell'anticoagulazione.

Durante il trattamento con Sintrom è consigliabile che i pazienti portino con sé un tesserino che, in caso di incidenti, avverta della terapia anticoagulante in corso.

#### Farmacogenetica

La variabilità genetica in particolare in relazione ai geni che codificano per le proteine CYP2C9 e VKORC1 può influenzare significativamente la dose di acenocumarolo necessaria ad ottenere l'effetto clinico desiderato. Se è nota un'associazione con questi polimorfismi è necessario adottare la massima cautela (vedere anche paragrafo 5.2).

#### Informazioni importanti su alcuni eccipienti

Sintrom contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

## **Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

Ci sono molte possibili interazioni tra i cumarinici e gli altri farmaci. I meccanismi coinvolti in tali interazioni includono: disturbi dell'assorbimento, inibizione o induzione del sistema di metabolismo enzimatico (principalmente CYP2C9, vedere anche paragrafo 5) e ridotta disponibilità della vitamina K necessaria per la gamma-carbossilazione dei fattori del complesso protrombina. È importante notare che alcuni farmaci possono interagire con più di un meccanismo. Ogni terapia può comportare il rischio di interazioni sebbene non tutte le interazioni siano significative. Di qui la necessità di attenta sorveglianza e di frequenti esami della coagulazione (generalmente due volte alla settimana) quando si prescrive per la prima volta un qualsiasi farmaco in combinazione con Sintrom o nel caso si sospenda un farmaco somministrato contemporaneamente.

### **Interazioni per cui l'uso concomitante non è raccomandato**

#### Effetti degli altri farmaci su acenocumarolo

**I seguenti farmaci potenziano l'effetto anticoagulante di acenocumarolo e/o alterano l'emostasi e quindi aumentano il rischio di emorragia:**

- anticoagulanti (riguardo l'uso di eparina in situazioni che richiedono anticoagulazione rapida, vedere paragrafo 4.2);
- antiaggreganti piastrinici;
- trombolitici;
- farmaci antiinfiammatori non steroidei (FANS);
- inibitori della ricaptazione della serotonina.

L'uso di Sintrom associato a tali sostanze non è pertanto consigliato. In caso di impiego in combinazione con questi farmaci, devono essere eseguiti con maggiore frequenza i test di coagulazione.

### **Interazioni da tenere in considerazione**

È stato segnalato un aumento dell'INR nei pazienti che assumono glucosamina e antagonisti della vitamina K per via orale. I pazienti trattati con antagonisti della vitamina K per via orale devono pertanto essere attentamente monitorati al momento dell'inizio o della conclusione della terapia con glucosamina.

### **I seguenti farmaci possono potenziare l'effetto anticoagulante di acenocumarolo:**

Allopurinolo, steroidi anabolizzanti, androgeni, agenti antiaritmici (quali amiodarone, chinidina, propafenone), antibatterici (quali clindamicina, penicilline, cefalosporine di seconda e terza generazione, cloramfenicolo, macrolidi, fluorochinoloni, neomicina, tetraciclina), cimetidina, disulfiram, acido etacrinico, fibrati, glucagone, derivati imidazolici (es. metronidazolo e, anche quando somministrato localmente, miconazolo), paracetamolo, statine, sulfonamidi, compreso co-trimoxazolo (=sulfametoxazolo+trimetoprim), sulfaniluree (quali tolbutamide e clorpropamide), ormoni tiroidei (compresa destrotirossina), tamoxifene, tramadolo, inibitori di pompa protonica, agenti procinetici (cisapride), antiacidi (magnesio idrossido) e viloxazina, 5-fluorouracile e analoghi, vitamina E, corticosteroidi (quali desametasone, metilprednisolone, prednisone).

Gli antibiotici a largo spettro possono potenziare gli effetti dell'acenocumarolo riducendo la flora batterica intestinale che produce vitamina K.

**I seguenti farmaci possono diminuire l'effetto anticoagulante di acenocumarolo:**

Aminoglutetimide, farmaci antineoplastici (azatioprina, 6-mercaptopurina), barbiturici, carbamazepina, colestiramina (vedere paragrafo 4.9), inibitori dell'HIV proteasi, griseofulvina, contraccettivi orali, rifampicina e diuretici tiazidici, bosentan.

Poiché né la gravità, né i primi sintomi di interazioni possono essere previsti, i pazienti che assumono Sintrom, specialmente se affetti da disfunzioni epatiche, devono limitare l'uso di alcol.

Effetti di acenocumarolo su altri farmaci

Durante il trattamento concomitante con derivati idantoinici (come la fenitoina), può aumentare la concentrazione sierica dell'idantoina.

Durante il concomitante trattamento con i derivati della sulfanilurea può aumentare l'effetto ipoglicemizzante di tali farmaci.

Interazioni con il CYP450

Alcuni isoenzimi del CYP450 sono coinvolti nel metabolismo dell'acenocumarolo. Pertanto:

- Gli inibitori del CYP2C9 hanno il potenziale di aumentare l'effetto (incremento dell'INR) dell'acenocumarolo, aumentando l'esposizione all'acenocumarolo.
- Gli induttori del CYP2C9, 2C19, e/o 3A4 hanno il potenziale di diminuire l'effetto (diminuzione dell'INR) dell'acenocumarolo, diminuendo l'esposizione all'acenocumarolo.

**Componenti dietetici ricchi in vitamina K**

I componenti dietetici ricchi in vitamina K possono antagonizzare gli effetti dell'acenocumarolo.

Alcune preparazioni a base di erbe possono causare sanguinamento quando assunte da sole (ad esempio, l'aglio e il Ginkgo biloba) e possono avere proprietà anticoagulanti, antiplastriniche e/o fibrinolitiche. Ci si aspetta che tali effetti siano additivi agli effetti anticoagulanti del SINTROM. Al contrario, alcuni prodotti a base di erbe possono diminuire l'effetto di SINTROM (ad esempio il coenzima Q10, l'erba di San Giovanni, il ginseng). Alcune preparazioni a base di erbe e cibi possono interagire con SINTROM attraverso interazioni con il CYP450 (ad esempio, echinacea, succo di pompelmo, ginko, idraste, erba di San Giovanni).

La risposta del paziente deve essere monitorata con ulteriori determinazioni dell'INR qualora venga iniziata o sospesa l'assunzione di qualsiasi preparazione a base di erbe.

Alcune preparazioni a base di erbe che possono influenzare la coagulazione sono elencate di seguito per riferimento, sebbene tale lista non debba essere considerata esaustiva. Molte preparazioni a base di erbe hanno diversi nomi comuni e nomi scientifici. I nomi comuni più largamente conosciuti delle preparazioni a base di erbe sono riportate di seguito.

<b>Preparazioni a base di erbe che contengono cumarinici con un potenziale effetto anticoagulante</b>		
Agrimonia <sup>a</sup>	Sedano	Passiflora



Angelica cinese ( <i>Angelica sinensis</i> )	Camomilla (tedesca e romana)	Frassino spinoso (settentrionale)
Anice	Tarassaco <sup>d</sup>	Quassia
Arnica	Fieno greco	Trifoglio rosso
Asafoetida ( <i>Ferula assafoetida</i> )	Ippocastano	Trifoglio dolce
Trifoglio d'acqua ( <i>Menyanthes trifoliata</i> ) <sup>b</sup>	Rafano	Asperula ( <i>Asperula odorata</i> )
Boldo	Liquirizia <sup>d</sup>	<i>Dipteryx odorata</i>
Buchu ( <i>Agathosma Betulina</i> )	Olmara ( <i>Filipendula ulmaria</i> ) <sup>b</sup>	
Capsico <sup>c</sup>	Ortica	
Cassia <sup>d</sup>		

#### Varie preparazioni a base di erbe con proprietà anticoagulanti

<i>Fucus vesiculosus</i>	Pau d'Arco
--------------------------	------------

#### Preparazioni a base di erbe che contengono salicilati e/o hanno proprietà antiplastriniche

Agrimonia <sup>a</sup>	Mirtillo rosso	Olmara ( <i>Filipendula ulmaria</i> ) <sup>b</sup>
Pioppo tremolo	Tarassaco <sup>d</sup>	Policosanolo
<i>Cimicifuga rubifolia</i>	Partenio ( <i>Tanacetum parthenium</i> )	Tamarindo
Trifoglio d'acqua ( <i>Menyanthes trifoliata</i> ) <sup>b</sup>	Aglione <sup>c</sup>	Salice
Cassia <sup>d</sup>	Ginger	Tè del Canada
Chiodo di garofano	<i>Ginko biloba</i>	Millefoglie
	Ginseng ( <i>Panax spp</i> ) <sup>e</sup>	
	Liquirizia <sup>d</sup>	

#### Preparazioni a base di erbe con proprietà fibrinolitiche

Bromelina	Aglione <sup>c</sup>	
Capsico <sup>c</sup>	Ginseng ( <i>Panax spp</i> ) <sup>e</sup>	
<i>Salvia miltiorrhiza</i>		

#### Preparazioni a base di erbe con proprietà coagulanti

Alfa-alfa ( <i>Medicago sativa</i> )	Ortaggi verdi (broccoli, cavoli, spinaci, cime di rapa e cavoletti di Bruxelles)	Erba di San Giovanni ( <i>Hypericum perforatum</i> )
Agrimonia <sup>a</sup>		

<sup>a</sup> Contiene cumarinici, ha proprietà antiplastriniche, e può avere proprietà coagulanti dovute al possibile contenuto di vitamina K.

<sup>b</sup> Contiene cumarinici e salicilati.

<sup>c</sup> Contiene cumarinici e ha proprietà fibrinolitiche.

<sup>d</sup> Contiene cumarinici e ha proprietà antiplastriniche.

<sup>e</sup> Ha proprietà antiplastriniche e fibrinolitiche.

#### Erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*)

L'efficacia terapeutica di acenocumarolo potrebbe essere ridotta dalla somministrazione contemporanea di preparazioni a base di erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*). Ciò a seguito dell'induzione degli enzimi responsabili del metabolismo dei farmaci da

parte di tali preparazioni che pertanto non devono essere somministrate in concomitanza con acenocumarolo. L'effetto di induzione può persistere per almeno 2 settimane dopo l'interruzione del trattamento con prodotti a base di *Hypericum perforatum*.

Se un paziente sta assumendo in concomitanza con acenocumarolo prodotti a base di *Hypericum perforatum* i valori di INR devono essere controllati e la terapia con questi ultimi deve essere interrotta.

Monitorare attentamente i valori di INR, in quanto questi potrebbero aumentare dopo l'interruzione dell'assunzione di *Hypericum perforatum*. Il dosaggio di acenocumarolo potrebbe necessitare di un aggiustamento.

## **Fertilità, gravidanza e allattamento**

### Gravidanza

Sintrom, come altri derivati cumarinici, può essere associato a malformazioni congenite dell'embrione. Sintrom è quindi controindicato nelle donne in gravidanza (vedere paragrafo 4.3) o in quelle che potrebbero iniziare una gravidanza. Le donne in età fertile devono adottare efficaci misure contraccettive durante il trattamento con Sintrom.

### Allattamento

Sintrom passa nel latte materno, le quantità sono limitate. La decisione di allattare al seno deve essere considerata con cautela e può includere test di coagulazione e valutazione dello stato di vitamina K nei neonati, prima di consigliare la donna di allattare. Le donne che stanno allattando e che sono trattate con Sintrom devono essere monitorate attentamente per assicurarsi che i valori raccomandati di PT/INR non siano superati.

Quando si allatta, al neonato deve essere dato per profilassi 1 mg di vitamina K1 la settimana.

### Fertilità

Non ci sono dati disponibili sull'uso di Sintrom e sui suoi effetti sulla fertilità nell'uomo.

## **Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Sintrom non ha influenza nota sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Ai pazienti si raccomanda, tuttavia, di portare con sé un certificato di terapia anticoagulante in corso, per informare i soccorritori nell'eventualità di incidenti con ferite.

## **Effetti indesiderati**

Le reazioni avverse (Tabella 2) sono elencate secondo le classi di sistema-organo in MedDRA. Nell'ambito di ogni classe sistema-organo, le reazioni avverse sono classificate secondo frequenza, le reazioni più frequenti per prime. Nell'ambito di ogni gruppo di frequenza, le reazioni avverse sono presentate in ordine decrescente di gravità. Inoltre, per ogni reazione avversa, viene anche fornita la categoria di frequenza corrispondente utilizzando la seguente convenzione (CIOMS III): molto comune: ( $\square$  1/10); comune ( $\square$  1/100 - < 1/10), non comune ( $\square$  1/1.000 - < 1/100); raro ( $\square$  1/10.000 - < 1/1.000); molto raro (< 1/10.000), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

## Emorragia

L' emorragia in vari organi è un evento avverso comune associato a Sintrom; la comparsa è correlata al dosaggio, all'età del paziente ed alla natura della malattia di base.

Tabella 2

<b>Disturbi del sistema immunitario</b>	
Raro:	ipersensibilità (orticaria, eruzione cutanea, dermatiti)
<b>Patologie vascolari</b>	
Comune:	emorragia
Molto raro:	vasculite
<b>Patologie gastrointestinali</b>	
Raro:	diminuzione di appetito, nausea, vomito
<b>Patologie epatobiliari</b>	
Molto raro:	danno epatico
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>	
Raro:	alopecia
Molto raro:	necrosi cutanea (emorragica)*
Non nota:	calcifilassi
<b>Disordini del sistema sanguigno e linfatico</b>	
Non nota	Anemia (secondaria a emorragia/sanguinamento)

\* normalmente associata a deficit congenito di Proteina C o del suo cofattore proteina S

## **Segnalazione delle reazioni avverse sospette**

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

## **Sovradosaggio**

Mentre le dosi singole, anche molto elevate, in genere non sono pericolose, le manifestazioni cliniche del sovradosaggio possono verificarsi durante l'uso prolungato di dosi giornaliere più elevate di quelle necessarie per il trattamento.

## Segni e sintomi

La sensibilità del singolo paziente agli anticoagulanti orali, l'entità del sovradosaggio e la durata del trattamento influiscono sulla manifestazione e sulla gravità degli effetti.

Le emorragie in vari organi sono la manifestazione più importante del quadro clinico. Esse possono prendere la forma di emorragie cutanee (80%), ematuria (52%), epistassi, ematemesi, emorragia gastrointestinale, sanguinamento vaginale, sanguinamento alle giunture, ematomi, sanguinamento gengivale.

Ulteriori sintomi includono tachicardia, ipotensione, disturbi circolatori dovuti alla perdita ematica, nausea, vomito, diarrea e dolore addominale.

Gli esami di laboratorio rivelano un valore estremamente alto di PT/INR, un pronunciato prolungamento del tempo di ricalcificazione o di protrombina, e alterazioni alla

gamma-carbossilazione dei fattori II, VII, IX e X.

#### Trattamento

La necessità, o l'auspicabilità, del trattamento con sciroppo di ipecacuana, lavanda gastrica in aggiunta a carbone attivo e somministrazione di colestiramina è controversa. I benefici di questi trattamenti rispetto al rischio di sanguinamento devono essere valutati in ogni paziente.

#### Emergenza e misure di supporto

In caso di grave emorragia, a qualsiasi livello di INR, i fattori della coagulazione possono essere riportati ai valori normali mediante somministrazione di sangue intero fresco o di concentrati plasmatici congelati, concentrato del complesso protrombinico o fattore ricombinante VIIa integrato con vitamina K1.

#### Antidoto

La vitamina K1 (fitomenadione) può antagonizzare l'effetto inibitorio di Sintrom sulla gamma-carbossilazione epatica dei fattori della coagulazione dipendenti dalla vitamina K entro 3-5 ore.

In caso di emorragie clinicamente non significative (INR < 4,5), come breve epistassi o piccoli ematomi isolati, spesso è sufficiente una temporanea riduzione o l'omissione di una dose di Sintrom.

In caso di INR elevato (INR 4,5-9) con sanguinamento non significativo, omettere una o due dosi di Sintrom e somministrare oralmente 1-2,5 mg di vitamina K<sub>1</sub>, specialmente nei pazienti con un maggiore rischio emorragico.

In caso di INR elevato (INR > 9) con sanguinamento non significativo, interrompere la terapia con Sintrom e somministrare oralmente 2,5-5 mg di vitamina K<sub>1</sub>.

In caso di evidenza di emorragia significativa (a qualsiasi livello di INR), interrompere la terapia con Sintrom ed iniettare 5-10 mg di vitamina K<sub>1</sub> per via endovenosa, molto lentamente (ad una velocità non superiore a 1 mg/minuto). In caso di emorragia Sintrom può essere risomministrato quando l'INR è nel range prefisso.

### **Proprietà farmacologiche**

#### **Proprietà farmacodinamiche**

**Categoria farmacoterapeutica: Antitrombotici. Antagonisti della vitamina K.**

**Codice ATC: B01AA07**

Acenocumarolo, sostanza attiva di Sintrom, è un derivato cumarinico ed agisce come antagonista della vitamina K. Gli antagonisti della vitamina K producono il loro effetto anticoagulante attraverso l'inibizione dell'epossiriduttasi della vitamina K con una conseguente riduzione della gamma-carbossilazione di certe molecole di acido glutammico localizzate in diversi siti accanto ad entrambe le estremità dei fattori di coagulazione II (protrombina), VII, IX e X, nonché della proteina C o del suo cofattore proteina S. Questa gamma-carbossilazione ha una relazione significativa con l'interazione tra i sopraddetti fattori di coagulazione e gli ioni calcio. Senza questa reazione la coagulazione del sangue non può iniziare.

In base al dosaggio iniziale, l'acenocumarolo determina un prolungamento del PT/INR

entro circa 36-72 ore. In seguito ad interruzione del trattamento, il PT/INR, in genere, torna alla normalità dopo qualche giorno.

### **Proprietà farmacocinetiche**

#### Assorbimento

L'acenocumarolo, una miscela racemica di enantiomeri ottici R(+) e S(-), viene rapidamente assorbito per via orale; almeno il 60% della dose diviene disponibile sistemicamente. Dopo una dose singola di 10 mg si ottengono concentrazioni di picco plasmatiche di  $0,3 \pm 0,05$  microgrammi/ml entro 1-3 ore. Le concentrazioni di picco plasmatiche e le aree sotto la curva di concentrazione ematica (AUC) sono proporzionali al dosaggio, in un intervallo di 8-16 mg.

Le concentrazioni plasmatiche tra i singoli pazienti variano in una maniera tale che non si può stabilire alcuna correlazione tra la dose, le concentrazioni plasmatiche di acenocumarolo ed il livello misurabile di protrombina.

#### Distribuzione

La maggior parte della dose somministrata viene distribuita nella frazione plasmatica del sangue, dove il 98,7% si lega alle proteine plasmatiche, principalmente all'albumina. Il volume apparente di distribuzione è di 0,16-0,18 L/Kg per l'enantiomero R(+) e di 0,22-0,34 L/Kg per l'enantiomero S(-).

L'acenocumarolo passa nel latte materno, ma solo in quantità molto piccole, che non possono essere rilevate dai comuni metodi analitici. Esso attraversa anche la barriera placentare (vedere paragrafo 4.6).

#### Biotrasformazione/Metabolismo

L'acenocumarolo viene ampiamente metabolizzato. Gli idrossilati 6- e 7- di entrambi gli enantiomeri di acenocumarolo sono i principali metaboliti e il citocromo P450 2C9 è il principale catalizzatore per la formazione di questi 4 metaboliti. CYP1A2 e CYP2C19 sono altri enzimi coinvolti nel metabolismo di (R)-acenocumarolo. Attraverso la riduzione del gruppo chetonico si formano due diversi metaboliti alcolici. Per riduzione del nitrogruppo si ottiene un metabolita aminico. Tutti questi metaboliti sono farmacologicamente inattivi nell'uomo, mentre risultano attivi in un modello animale. La variabilità correlata al CYP2C9 rende conto del 14% della variabilità interindividuale nella risposta farmacodinamica all'acenocumarolo.

#### Eliminazione

Acenocumarolo viene eliminato dal plasma con un'emivita di 8-11 ore. Dopo somministrazione orale la clearance plasmatica apparente è di circa 3,65 L/h. La clearance plasmatica totale dell'enantiomero R(+) che possiede una attività anticoagulante significativamente maggiore, è inferiore a quella dell'enantiomero S(-).

Solo lo 0,12-0,18% della dose viene escreto nell'urina in forma immodificata. L'escrezione cumulativa di metaboliti e di sostanza attiva immodificata durante una settimana è equivalente al 60% della dose nelle urine e al 29% della dose nelle feci.

### **Popolazioni speciali**

#### Pazienti anziani

In uno studio, dopo la somministrazione della stessa dose giornaliera, nei pazienti ultrasessantenni si sono riscontrate concentrazioni plasmatiche di acenocumarolo (che producevano determinati livelli di protrombina) più elevate rispetto ai pazienti più giovani.

#### Compromissione renale

Non sono disponibili informazioni sulla farmacocinetica clinica di acenocumarolo nella compromissione renale. Basandosi sull'eliminazione urinaria di acenocumarolo, la possibilità di accumulo di metaboliti in caso di funzione renale alterata non può essere esclusa. Quindi l'uso di acenocumarolo è controindicato in pazienti con grave compromissione renale e deve essere esercitata cautela in pazienti con compromissione renale da lieve a moderata (vedere paragrafi 4.2, 4.3 e 4.4).

#### Compromissione epatica

Non sono disponibili informazioni sulla farmacocinetica clinica di acenocumarolo nella compromissione epatica. Basandosi sul metabolismo di acenocumarolo e le possibili attività enzimatiche ridotte, è probabile che la clearance di CYP2C9, CYP1A2 e CYP3A4 sia ridotta. Quindi l'uso di acenocumarolo è controindicato in pazienti con grave compromissione epatica e deve essere esercitata cautela in pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata (vedere paragrafi 4.2, 4.3 e 4.4).

#### Etnia

I sistemi enzimatici CYP2C9 sono espressi in maniera polimorfa e la loro frequenza differisce nell'ambito della popolazione. Nei caucasici, le frequenze di comparsa di CYP2C9\*2 e CYP2C9\*3 sono rispettivamente 12 e 8%. I pazienti con una o più varianti di questi alleli di CYP2C9 hanno una clearance di S-acenocumarolo ridotta. Nei pazienti africani, CYP2C9\*2 e CYP2C9\*3 compaiono a frequenze di alleli più basse rispettivamente del 1-4% e 0,5-2,3% rispetto a quelle dei caucasici. La popolazione giapponese ha frequenze di alleli inferiori, rispettivamente dello 0,1% e del 1-6% per CYP2C9\*2 e CYP2C9\*3.

La dose di mantenimento di acenocumarolo differisce sulla base del genotipo.

Informazioni dettagliate sulla dose di mantenimento media e mediana basate sul genotipo CYP2C9 sono fornite nella tabella di seguito:

Tabella 3 – Dose di mantenimento di acenocumarolo secondo genotipo CYP2C9

<b>Genotipo</b>	<b>N</b>	<b>Dose media (mg/sett)</b>	<b>SD</b>	<b>Dose mediana (mg/sett)</b>	<b>Range</b>
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

#### **Dati preclinici di sicurezza**

##### Tossicità

Dopo una singola dose per via orale e/o endovenosa, l'acenocumarolo ha dimostrato un lieve grado di tossicità nel topo, nel ratto e nel coniglio. Nel cane ha presentato una tossicità orale acuta elevata.

Negli studi a dosi ripetute, il fegato è risultato il principale organo bersaglio della tossicità

dei derivati cumarinici, compreso l'acenocumarolo. La somministrazione di queste sostanze a dosi eccessive dal punto di vista farmacologico può causare emorragie.

#### Tossicità sulla riproduzione e teratogenicità

Con l'acenocumarolo non sono stati condotti studi sull'animale. Comunque l'interferenza placentare e transplacentare con i fattori della coagulazione dipendenti dalla vitamina K può determinare malformazioni nell'embrione o nel feto ed emorragie nei neonati, sia negli animali sia nell'uomo (vedere paragrafo 4.6).

#### Mutagenesi

In prove effettuate in vitro su linee cellulari di batteri o di mammiferi, incluso un test di riparazione del DNA in epatociti di ratto, l'acenocumarolo e i suoi metaboliti non hanno indotto alcun effetto mutageno. Uno studio in vitro su linfociti umani ha dimostrato una lieve attività mutagena. Comunque, in questo esperimento, le concentrazioni efficaci di acenocumarolo, pari a □ 188 e □ 250 microgrammi/ml (rispettivamente in presenza e senza attivazione metabolica) erano da 500 a 1000 volte superiori a quelle determinate nel plasma umano dopo la somministrazione del farmaco.

#### Carcinogenesi

Con l'acenocumarolo non sono stati effettuati studi di carcinogenicità nell'animale. La cumarina ha indotto un aumento dell'incidenza di tumori del polmone e di tumori benigni epatici nel topo e di tumori epatici e tumori benigni renali nel ratto. I tumori epatici nei ratti e i tumori nel topo sono notoriamente associati a vie metaboliche specie-specifiche di queste specie.

È noto che l'epatotossicità della cumarina e dei suoi derivati nel ratto è associata con l'induzione enzimatica e che la biotrasformazione della cumarina e/o dei suoi metaboliti è caratteristica di questa specie di roditori. I tumori renali osservati in maschi di topo sono considerati effetti specie-specifici.

### **Informazioni farmaceutiche**

#### **Elenco degli eccipienti**

**Sintrom 1 mg compresse:** silice colloidale anidra; ipromellosa; lattosio; magnesio stearato; amido di mais; talco.

**Sintrom 4 mg compresse:** silice colloidale anidra; lattosio; magnesio stearato; amido di mais; amido di mais pregelatinizzato.

#### **Incompatibilità**

Non pertinente.

#### **Periodo di validità**

**Sintrom 1 mg compresse:** 3 anni

**Sintrom 4 mg compresse:** 5 anni

### **Precauzioni particolari per la conservazione**

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

### **Natura e contenuto del contenitore**

Blister PVC (oppure PVC/PE/PVDC) atossico opaco

*Sintrom 1 mg compresse*: 20 e 100 compresse

*Sintrom 4 mg compresse*: 20 compresse quadrisecabili

### **Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Nessuna istruzione particolare .

### **TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

MERUS LABS LUXCO II SARL

26-28 Rue Edward Steichen,

L-2540 Lussemburgo

### **NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

*Sintrom 1 mg compresse* – 20 compresse - A.I.C.: 011782024

*Sintrom 1 mg compresse* – 100 compresse – A.I.C.: 011782036

*Sintrom 4 mg compresse* – 20 compresse - A.I.C.: 011782012

### **DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

#### ***Sintrom 1 mg compresse***

Data della prima autorizzazione: 31 ottobre 1994

Data del rinnovo più recente: 01 giugno 2010

#### ***Sintrom 4 mg compresse***

Data della prima autorizzazione: 6 novembre 1956

Data del rinnovo più recente: 01 giugno 2010

### **DATA DI REVISIONE DEL TESTO**