

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

SINTROM 1 mg comprimidos  
SINTROM 4 mg comprimidos

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

#### *Sintrom 1 mg comprimidos*

Cada comprimido contiene 1 mg de acenocumarol.

Excipientes con efecto conocido: Lactosa monohidrato (20 mg).

#### *Sintrom 4 mg comprimidos*

Cada comprimido contiene 4 mg de acenocumarol.

Excipientes con efecto conocido: Lactosa monohidrato (304,4 mg).

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos para administración oral

#### *Sintrom 1 mg comprimidos*

Comprimidos redondos, de color blanco, con las marcas “CG” en una cara y “AA” en la otra

#### *Sintrom 4 mg comprimidos*

Comprimidos redondos, de color blanco, con las marcas “CG” en una cara y una cruz en la otra con la marca “A” en cada cuadrante.

La ranura sirve únicamente para fraccionar y facilitar la deglución, pero no para dividir en dosis iguales.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Tratamiento y profilaxis de las afecciones tromboembólicas.

#### 4.2. Posología y forma de administración

##### Posología

La dosis de Sintrom debe ajustarse a cada paciente al inicio del tratamiento y después de forma regular, ya que la sensibilidad a los anticoagulantes varía según los individuos y puede variar también a lo largo del tratamiento. Para ello, se utiliza el Tiempo de Protrombina (TP) y su cociente estandarizado conocido como Cociente Normalizado Internacional (INR).

En caso de no poderse efectuar estas pruebas, deberá renunciarse a la utilización de Sintrom.

La dosis diaria se tomará siempre en una única toma a la misma hora del día y separada lo máximo posible de las comidas.

Para ajustar la dosis a las distintas condiciones clínicas, deben consultarse también las secciones 4.4. y 4.5.

##### Dosis inicial

Cuando se inicia un tratamiento anticoagulante oral debe administrarse simultáneamente con heparinas al menos durante 4-5 días o hasta obtener dos datos de INR dentro del rango terapéutico deseado y separados al menos por 24 horas.

Siempre que el valor del tiempo de protrombina (TP) y el Índice Internacional Normalizado (INR) sean normales antes del inicio del tratamiento, se puede empezar con una dosis de 1 a 3 mg/día, sin la administración de una dosis de carga. En general se recomienda iniciar el tratamiento anticoagulante evitando administrar dosis de carga, especialmente en los déficits de proteínas C o S, en los que se administrará heparina hasta que se alcance el nivel terapéutico. Si el resultado INR es anormal, el tratamiento se iniciará con suma cautela.

Los pacientes de edad avanzada ( $\geq 65$  años), con problemas de hígado o con insuficiencia cardiaca grave con congestión hepática o pacientes desnutridos, pueden necesitar dosis más bajas al inicio del tratamiento y durante el mantenimiento (ver sección 4.4).

Las pruebas INR deberán realizarse diariamente desde la segunda o tercera dosis hasta que la coagulación se establezca dentro del rango objetivo. Más adelante pueden prolongarse los intervalos entre los controles, en función de la estabilidad de los resultados TP/INR. Se recomienda efectuar las extracciones de sangre para las pruebas de laboratorio siempre a la misma hora del día.

Los cambios en la dosificación no se reflejarán en el tiempo de protrombina hasta pasadas al menos 36 horas. En general, las modificaciones que se hacen en los pacientes que están fuera de rango se evalúan a los 7-8 días.

### **Dosis de mantenimiento**

La dosis de mantenimiento varía según el paciente y ha de ajustarse individualmente en base a los valores INR. Éstos deben determinarse regularmente, al menos una vez al mes.

En función del cuadro clínico, la intensidad de anticoagulación y el rango objetivo, los valores de INR se sitúan entre 2,0 y 3,5 (ver tabla 1). En algunos casos, puede que se necesiten niveles mayores de hasta 4,5. Dentro de este margen la mayoría de los pacientes no presentan riesgo de hemorragia ni de trombosis.

**Tabla 1. Valores de INR recomendados para el tratamiento con Sintrom**

<b>Indicación</b>	<b>INR recomendado</b>
Profilaxis y tratamiento de tromboembolismo venoso (incluido el embolismo pulmonar)	2,0 – 3,0
Tratamiento y prevención secundaria del tromboembolismo asociado a síndrome antifosfolípido*	2,0 – 3,0
Fibrilación auricular	2,0 – 3,0
Post infarto de miocardio (con riesgo incrementado de complicaciones tromboembólicas)	2,0 – 3,0
Valvulopatía mitral reumática con aurícula izquierda dilatada $>55$ mm o con trombo en su interior	2,0 – 3,0
Prótesis valvular cardiaca biológica mitral	2,0 – 3,0
Prótesis valvulares cardiacas mecánicas	
Aórticas:	2,0 – 3,0
Mitrales o dobles:	2,5 – 3,5
Miocardiópatía dilatada	2,0 – 3,5

**\*Aumentar la intensidad de anticoagulación (INR: 2,5 - 3,5) en caso de tromboembolismo recurrente.**

### Interrupción del tratamiento

Puede interrumpirse el tratamiento con Sintrom sin necesidad de reducir la medicación. No obstante, en casos muy raros y en ciertos pacientes con alto riesgo (p.ej. después de un infarto de miocardio), puede producirse una hipercoagulabilidad reactiva. En tales enfermos, la suspensión de la terapia anticoagulante se llevará a cabo gradualmente.

El efecto de Sintrom dura algo más de 24 horas. Si el paciente olvida tomarse una dosis a la hora prevista, debería tomarla lo antes posible el mismo día. No debe tomar una dosis doble para corregir la dosis olvidada sin consultar al médico.

### Dosis Total Semanal (DTS)

Es importante manejar bien el concepto de **Dosis Total Semanal (DTS)**, definida como la cantidad total semanal de Sintrom en mg que toma el paciente.

Los ajustes de dosis se basarán en la DTS (dosis total semanal) distribuida lo más homogéneamente posible a lo largo de los siete días.

### Dosis olvidadas

El efecto anticoagulante de Sintrom persiste más de 24 horas. Si el paciente olvida tomar la dosis prescrita, la dosis debe tomarse lo antes posible el mismo día. No debe doblarse la dosis diaria para compensar la dosis olvidada.

### Conversión del tratamiento con heparina

En situaciones clínicas en las que se requiere una rápida anticoagulación, el tratamiento inicial preferente es el tratamiento con heparina, ya que el efecto anticoagulante de Sintrom es retardado. El cambio a Sintrom puede iniciarse de forma concomitante con el tratamiento de heparina o bien puede retrasarse en función del cuadro clínico. Para asegurar una anticoagulación mantenida, se aconseja seguir con el tratamiento completo prescrito con heparina hasta al menos 4 días después de haber iniciado Sintrom y continuar con el tratamiento con heparina hasta que el valor INR esté dentro del rango objetivo al menos durante dos días seguidos. Durante el periodo de transición, es necesario monitorizar la anticoagulación.

### Tratamiento odontológico y cirugía

Los pacientes que reciben Sintrom y vayan a ser intervenidos quirúrgicamente o sufran procedimientos invasivos, necesitan un estrecho control de su estado de anticoagulación. En ciertas condiciones, p. ej. un quirófano adecuado que permita el uso efectivo de los procedimientos locales de hemostasia, que se puedan realizar operaciones dentales o intervenciones menores durante el tratamiento anticoagulante sin riesgos innecesarios de hemorragia. La decisión de interrumpir Sintrom, incluso durante un corto periodo de tiempo, debería tener en cuenta los beneficios y los riesgos individualmente. La introducción de un tratamiento anticoagulante puente, p. ej. con heparina, debería basarse en la evaluación cuidadosa de los riesgos esperados de tromboembolismo y de hemorragia.

### Poblaciones especiales

#### • *Insuficiencia renal*

Sintrom está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave, siempre que el riesgo hemorrágico supere el riesgo trombótico. (ver sección 4.3) Se ha de tener precaución en los pacientes con insuficiencia renal moderada (ver sección 4.4 y 5.2.).

#### • *Insuficiencia hepática*

Sintrom está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave debido a un mayor riesgo de hemorragia (ver sección 4.3). Se ha de tener precaución en los pacientes con insuficiencia hepática moderada (ver también sección 4.4 y 5.2)

#### • *Población pediátrica*

La experiencia actual en niños con anticoagulantes orales es limitada y de escaso nivel de evidencia.

Las recomendaciones encontradas al respecto hacen referencia a series de casos, estudios no controlados, experimentos *in vitro* y en general extrapolaciones de la evidencia disponible en adultos. Se recomienda precaución y controles más frecuentes de TP e INR (ver sección 4.4.).

Dosis de inicio:

- 0,2 mg/Kg en neonatos
- 0,1 mg/Kg/día para pacientes hasta 1 año de edad
- 0,06 mg/Kg entre 1 y 5 años
- 0,05 mg/Kg/día entre 6 y 10 años
- 0,04 mg/Kg/día entre 11 y 18 años

Estas dosis deben ajustarse según los INR obtenidos, que deben realizarse diariamente hasta conseguir la estabilización.

Rango objetivo de INR óptimo:

- 2-3 para tratamiento de la trombosis venosa profunda
- 2,5-3,5 para tratamiento de deficiencias congénitas graves de Proteína C o S
- 2,5-3,5 para tratamiento en pacientes con prótesis valvulares cardíacas

No obstante, estas recomendaciones no proceden de estudios clínicos, se recomienda precaución y un control más frecuente del tiempo de protrombina y del INR.

- *Pacientes de edad avanzada*

Los pacientes de edad avanzada pueden necesitar dosis más bajas tanto al inicio del tratamiento como durante el mantenimiento. Se recomienda precaución y controles más frecuentes de TP e INR (ver secciones 4.4. y 5.2).

#### Forma de administración

Vía oral. La dosis diaria ha de tomarse siempre a la misma hora del día. El comprimido debe tragarse entero con un vaso de agua.

#### **4.3. Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad al acenocumarol y derivados cumarínicos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.
- Embarazo.
- Pacientes incapaces de cooperar (p.ej. pacientes seniles no vigilados, alcohólicos y pacientes con trastornos psiquiátricos).
- Sintrom también está contraindicado en situaciones clínicas en las que el riesgo de hemorragia sea mayor que el beneficio clínico, por ejemplo:
  - Diátesis hemorrágica o discrasia sanguínea hemorrágica.
  - Intervenciones quirúrgicas recientes o previstas en el SNC, operaciones oftalmológicas e intervenciones traumatizantes que pongan al descubierto grandes superficies de tejidos.
  - Úlcera péptica o hemorragias en el tracto gastrointestinal, urogenital o del sistema respiratorio así como hemorragias cerebrovasculares, pericarditis aguda y derrames pericárdicos y endocarditis infecciosa.
  - Hipertensión grave.
  - Insuficiencia hepática grave.
  - Insuficiencia renal grave, siempre que el riesgo hemorrágico supere el riesgo trombótico.
  - Coagulopatías hereditarias, adquiridas y trombocitopenias con recuentos plaquetarios inferiores a  $50 \times 10^9/L$ .
  - Aumento de la actividad fibrinolítica (p.ej. tras operaciones de pulmón, próstata, útero, etc).

#### 4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

##### Insuficiencia hepática

Se tendrá especial precaución en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada, ya que puede también estar afectada la síntesis de los factores de coagulación o puede haber una disfunción plaquetaria subyacente (ver sección 4.2 y 5.2).

##### Insuficiencia renal

Los pacientes con insuficiencia renal presentan mayor riesgo hemorrágico que los pacientes con función renal normal, por lo que se ha de tener precaución en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (ver sección 4.2 y 5.2). Acenocumarol no debe utilizarse en insuficiencia renal grave siempre que el riesgo hemorrágico supere el riesgo trombótico (ver sección 4.3).

##### Insuficiencia cardiaca

Se dosificará con suma cautela a los pacientes que padezcan insuficiencia cardiaca grave, ya que es posible que la activación o gamma-carboxilación de los factores de coagulación esté limitada en presencia de congestión hepática (ver sección 4.2). En cambio, puede ser necesario aumentar la dosis cuando revierta la congestión hepática.

##### Déficit de proteína C y S

Se requiere precaución en pacientes con déficit de proteína C o proteína S conocido o sospechado, debido al aumento de riesgo de necrosis cutánea hemorrágica (ver sección 4.8).

##### Calcifilaxis

La calcifilaxis es un síndrome raro de calcificación vascular con necrosis cutánea asociado a una elevada mortalidad. Esta afección se desarrolla principalmente en pacientes con una enfermedad renal en fase terminal sometidos a diálisis o en pacientes con factores de riesgo conocidos tales como deficiencia de proteína C o S, hiperfosfatemia, hipercalcemia o hipoalbuminemia. Se han notificado casos raros de calcifilaxis en pacientes que tomaban antagonistas de la vitamina K, entre ellos Sintrom aunque no padecieran una enfermedad renal. Si se diagnostica calcifilaxis, se debe instaurar un tratamiento apropiado y se debe considerar interrumpir el tratamiento con Sintrom.

##### Hemorragia

Sintrom puede causar sangrados graves (incluyendo shock hemorrágico e hipovolémico) o sangrados fatales. Los factores de riesgo de sangrado incluyen anticoagulación de alta intensidad (INR >4.0), edad  $\geq$  65, historial de INRs altamente variables, historial de sangrado gastrointestinal, hipertensión, enfermedad cerebrovascular, enfermedad cardiaca grave, anemia, cáncer, traumatismo, insuficiencia renal y medicamentos concomitantes (ver sección 4.5). Se debe realizar una monitorización regular del INR en todos los pacientes tratados.

##### Poblaciones especiales

En pacientes de edad avanzada ( $\geq$  65 años) ha de controlarse con precaución la medicación anticoagulante (ver sección 4.2) y se recomienda realizar un control más frecuente del tiempo de protrombina e INR.

El tratamiento en población infantil requiere un control más frecuente de los parámetros de coagulación y mayor precaución (ver sección 4.2).

##### Otras precauciones

Se requiere un estricto control médico en ciertos estados o afecciones que pueden reducir la fijación proteica de Sintrom, por ejemplo: tirotoxicosis, tumores, enfermedades renales, infecciones o inflamaciones.

Los trastornos que afectan la absorción gastrointestinal pueden alterar el efecto anticoagulante del Sintrom.

Durante el tratamiento con Sintrom deben evitarse las inyecciones intramusculares, ya que existe un aumento de riesgo de hematomas intramusculares. Por el contrario, las inyecciones subcutáneas e intravenosas no provocan tales complicaciones.

Cuando debido a intervenciones terapéuticas o diagnósticas (p.ej. angiografía, punción lumbar, cirugía menor o extracciones dentales, etc.) deba acortarse el INR, ello se hará con especial cuidado.

#### Advertencias sobre excipientes

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento

#### **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

Existen muchas posibles interacciones entre cumarinas y otros fármacos. Los mecanismos de estas interacciones incluyen trastornos de la absorción, la inhibición o inducción del sistema enzimático metabolizador (principalmente CYP2C9, ver sección 5.2.) y una disponibilidad reducida de la vitamina K necesaria para la gamma-carboxilación de los factores del complejo de protrombina. Es importante señalar que algunos fármacos pueden interactuar con más de un mecanismo. Aunque todo tratamiento puede implicar un riesgo de interacción, sólo un número limitado de tales interacciones es significativo. Por tanto, es preciso vigilar estrechamente la coagulación y controlarla a menudo (p.ej. dos veces por semana) cuando se prescriba un medicamento en combinación con Sintrom o se interrumpa la administración concomitante.

Se ha notificado un aumento del INR en pacientes que toman glucosamina y antagonistas orales de vitamina K. Por lo tanto, los pacientes tratados con antagonistas orales de la vitamina K deben ser monitorizados de cerca en el momento del inicio o de la finalización del tratamiento con glucosamina.

#### **Efectos de otros medicamentos sobre Sintrom**

##### Interacciones farmacodinámicas

Los siguientes medicamentos potencian la actividad anticoagulante y/o pueden alterar la hemostasia y aumentar el riesgo de hemorragia, por lo que no se recomienda generalmente su administración concomitante con Sintrom:

Heparina (excepto aquellas situaciones donde se requiera una rápida anticoagulación, ver sección 4.2.), inhibidores de la agregación plaquetaria tales como clopidogrel, ticlopidina o ácido salicílico y derivados (p.ej. ácido acetilsalicílico, ácido para-aminosalicílico, diflunisal), fenilbutazona u otros derivados pirazolónicos (p. ej. sulfpirazona), otros antiinflamatorios no esteroideos incluidos los inhibidores de la ciclo-oxigenasa 2 (p.ej. celecoxib), dosis elevadas por vía intravenosa de metilprednisolona, activadores del plasminógeno (p.ej. uroquinasa, estreptoquinasa y alteplasa), inhibidores de la trombina (p.ej. argatroban), vitamina E.

Se desaconseja generalmente el uso de Sintrom junto con estos medicamentos, salvo cuando esté estrictamente indicado (ej: tratamiento inicial de episodios tromboembólicos en asociación con un anticoagulante parenteral hasta alcanzar un INR en rango terapéutico; indicación concomitante de anticoagulación oral y antiagregación). Cuando Sintrom se combine con estos fármacos, las pruebas de coagulación deberán realizarse con más frecuencia.

##### Interacciones farmacocinéticas

Los siguientes medicamentos pueden potenciar el efecto anticoagulante de acenocumarol: alopurinol, esteroides anabolizantes, andrógenos, agentes antiarrítmicos (p.ej. amiodarona, quinidina), antibióticos (amoxicilina, cefalosporinas de segunda y tercera generación, cloramfenicol, eritromicina, fluoroquinolonas, neomicina, tetraciclinas, clindamicina), cimetidina, disulfiram, ácido etacrínico, fibratos (p.ej. ácido clofíbrico), glucagón, derivados imidazólicos (p.ej. metronidazol e incluso aplicado localmente, miconazol), paracetamol, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (p.ej. citalopram, fluoxetina, sertralina), estatinas (p.ej. fluvastatina, atorvastatina, simvastatina), sulfonamidas, incluyendo co-trimoxazol (= sulfametoxazol + trimetoprim), sulfonilureas como tolbutamida y clorpropamida, hormonas tiroideas (inclusive dextrotiroxina), tamoxifeno, y tramadol, agentes procinéticos (p.ej.

cisaprida), inhibidores de la bomba de protones (p.ej. omeprazol), antiácidos (p.ej. hidróxido de magnesio), viloxacina, noscapina, corticosteroides (metilprednisolona, prednisona).

Los siguientes medicamentos pueden disminuir el efecto anticoagulante de acenocumarol: aminoglutetimida, antineoplásicos (azatioprina, 6-mercaptopurina), barbitúricos (p. ej. fenobarbital), carbamazepina, colestiramina (ver sección 4.9), inhibidores de la proteasa VIH (p.ej. ritonavir, nelfinavir), griseofulvina, contraceptivos orales, rifampicina, hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*), diuréticos tiazídicos.

Los inductores de CYP2C9, CYP2C19 o CYP3A4 pueden disminuir el efecto anticoagulante de acenocumarol.

#### **Efecto de Sintrom sobre otros medicamentos**

Durante el tratamiento simultáneo con derivados de la hidantoína (tales como fenitoína), puede aumentar la concentración sérica de hidantoína.

Sintrom puede potenciar el efecto hipoglucemiante de los derivados sulfoniluréicos.

#### **Interacción con alimentos y alcohol**

Evitar tomar zumo de grosella o alcohol durante el tratamiento con Sintrom, ya que pueden inhibir el metabolismo del acenocumarol y aumentar el riesgo de aparición de hemorragias.

Se debe tener en cuenta que los alimentos con alto contenido en vitamina K (ej.: espinaca, coliflor, col) pueden disminuir el efecto anticoagulante de los dicumarínicos.

### **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia**

#### **Embarazo**

Sintrom, al igual que otros derivados cumarínicos puede estar asociado con malformaciones congénitas del embrión. Por tanto, está contraindicado durante el embarazo (ver sección 4.3).

#### **Mujeres en edad fértil**

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con Sintrom.

#### **Lactancia**

Sintrom pasa a la leche materna si bien, según los pocos datos disponibles, en pequeñas cantidades que no se espera que causen efectos adversos en el lactante.

La decisión de dar el pecho debe valorarse detenidamente y puede que sea necesario realizar pruebas de coagulación y de vitamina K al bebé antes de aconsejar la lactancia. Las mujeres que den el pecho y reciban Sintrom, deben ser controladas con el fin de asegurar que no se exceden los valores TP/INR recomendados.

Durante la lactancia, se recomienda administrar al bebé 1 mg de Vitamina K1 a la semana a título preventivo.

#### **Fertilidad**

No existen datos del uso de Sintrom y su efecto en la fertilidad en humanos.

#### 4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se sabe que Sintrom influya sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria. Sin embargo, es conveniente que los pacientes medicados lleven consigo una tarjeta de medicación que mencione que toman anticoagulantes por si resultan heridos.

#### 4.8. Reacciones adversas

Las reacciones adversas se clasifican según el sistema de órganos de MedRA por orden de frecuencia empezando por las más frecuentes y utilizando el siguiente convenio: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), muy raras ( $< 1/10.000$ ), incluyendo casos aislados. Dentro de cada frecuencia, las reacciones adversas se ordenan por gravedad.

##### Hemorragia

La hemorragia en diversos órganos es una reacción adversa frecuente asociada con el uso de Sintrom; su aparición está relacionada con la dosis administrada, la edad del paciente y la naturaleza de la enfermedad subyacente.

**Tabla 2 Resumen tabulado de las reacciones adversas**

Trastornos del sistema inmunológico		
	Raras:	Hipersensibilidad (p.ej. urticaria, rash cutáneo)
Trastornos vasculares		
	Frecuentes:	Hemorragias
	Muy raras:	Vasculitis
Trastornos gastrointestinales		
	Raras:	Disminución del apetito, náuseas, vómitos
Trastornos hepatobiliares		
	Muy raras:	Lesión hepática
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
	Raras:	Alopecia
	Muy raras:	Necrosis cutáneas hemorrágicas*
	No conocidas:	Calcifilaxis
Trastornos de la sangre y el sistema linfático		
	No conocidas:	Anemia (a consecuencia de una hemorragia o sangrado)

\* Normalmente asociadas con un déficit congénito de Proteína C o de su cofactor Proteína S.

##### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano en [www.notificaram.es](http://www.notificaram.es)

#### 4.9. Sobredosis

Mientras que las dosis únicas - aunque elevadas- no suelen ser peligrosas, el empleo continuado de dosis diarias mayores que las requeridas, pueden dar lugar a manifestaciones clínicas de sobredosis.



### Signos y síntomas

La aparición y gravedad de los síntomas dependen de la sensibilidad individual a los anticoagulantes orales, la cuantía de la sobredosificación y la duración del tratamiento.

La hemorragia es el signo principal de la intoxicación con anticoagulantes orales. Los síntomas más frecuentes observados son: hemorragia cutánea (80%), hematuria (52%), hematomas, sangrado gastrointestinal, hematemesis, sangrado uterino, epistaxis, sangrado gingival y sangrado en las articulaciones.

Otros síntomas incluyen taquicardia, hipotensión, alteraciones de la circulación periférica, náuseas, vómitos, diarrea y dolor abdominal.

Las pruebas de laboratorio indican un valor de TP/INR extremadamente elevado, una prolongación acentuada del tiempo de recalcificación o tiempo de tromboplastina y alteraciones de la gamma-carboxilación de los factores II, VII, IX y X.

### Tratamiento

La necesidad o idoneidad del tratamiento con jarabe de ipecacuana o lavado gástrico junto con la administración de carbón activado y colestiramina es objeto de controversia. Los beneficios de estos tratamientos para cada paciente deben valorarse frente al riesgo de sangrado.

### Medidas de emergencia y soporte

En situaciones de emergencia de hemorragias graves con cualquier valor de INR, los factores de coagulación pueden volver a la normalidad administrando sangre entera fresca, concentrado del complejo protrombínico o factor recombinante VIIa con vitamina K<sub>1</sub>.

### Antídoto

La Vitamina K<sub>1</sub> (fitomenadiona) puede antagonizar el efecto inhibitor de Sintrom sobre la gamma-carboxilación hepática de los factores de coagulación dependientes de la Vitamina K en 3-5 horas.

En el caso de hemorragias clínicamente no significativas (INR < 4,5), tales como un sangrado nasal breve o hematomas pequeños y aislados, a menudo basta reducir pasajeramente u omitir la dosis de Sintrom.

En caso de valores de INR elevados (INR 4,5-10) sin sangrado significativo, se debe interrumpir el tratamiento con Sintrom.

En caso de valores de INR elevados (INR > 10) sin sangrado significativo, se debe interrumpir el tratamiento con Sintrom y administrar 1-5 mg de Vitamina K<sub>1</sub> por vía oral. Si existe evidencia de hemorragia significativa, interrumpir el tratamiento con Sintrom y administrar 5-10 mg de vitamina K<sub>1</sub> por vía intravenosa muy lentamente (no más de 1 mg por minuto).

Si hay hemorragia, el tratamiento con Sintrom debe reiniciarse cuando el valor de INR se encuentre dentro del rango objetivo.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1. Propiedades farmacodinámicas**

Grupo Farmacoterapéutico: Antitrombótico, antagonistas de la vitamina K, código ATC: B01AA07.

Acenocumarol es un derivado de la cumarina que actúa como antagonista de la vitamina K. Los antagonistas de la vitamina K ejercen su efecto anticoagulante por inhibición del complejo enzimático de la vitamina K epóxido reductasa, subunidad 1 (VKORC1) con la subsiguiente reducción de la gamma-carboxilación de algunas moléculas de ácido glutámico localizadas en puntos terminales de los factores de coagulación II (protrombina), VII, IX y X y de la Proteína C o su cofactor la proteína S. Esta gamma-carboxilación tiene una relación significativa sobre la interacción de los factores de coagulación referidos con los iones calcio. Sin esta reacción, la coagulación sanguínea no puede iniciarse.

Los pacientes con la variante A en el gen VKORC1 presentan una menor función de la vitamina K epóxido reductasa y pueden necesitar dosis menores de acenocumarol, mientras que los pacientes con la variante G en el gen VKORC1 presentan una mayor función de la enzima vitamina K epóxido reductasa y pueden necesitar dosis mayores de acenocumarol.

La actividad anticoagulante del acenocumarol se mide habitualmente utilizando el Tiempo de Protrombina (TP) y su cociente estandarizado conocido como Cociente Normalizado Internacional (INR). El INR es el cociente entre el TP del paciente y el valor de TP normal, y tiene como objetivo corregir las diferencias de los métodos utilizados para medir el tiempo de protrombina. El INR refleja el número de veces que el TP está elevado con respecto al valor normal. Un aumento del TP y del INR refleja la reducción de los factores de coagulación VII, X y II dependientes de la vitamina K. Dependiendo de la dosis inicial, el acenocumarol prolonga el valor TP/INR en aproximadamente 36-72 horas. Tras retirar el medicamento, el TP/INR revierte al valor normal en pocos días.

## 5.2. Propiedades farmacocinéticas

### Absorción

Acenocumarol, una mezcla racémica de los enantiómeros ópticos R(+) y S(-), se absorbe rápidamente por vía oral con una disponibilidad sistémica mínima del 60%. La concentración plasmática máxima de  $0,3 \pm 0,05$  mg/ml se alcanza al cabo de 1 a 3 horas después de una dosis única de 10 mg. Las concentraciones plasmáticas máximas y las áreas bajo la curva de concentraciones sanguíneas (AUC) son proporcionales a la dosis administrada en el rango de 8-16 mg.

Debido a las variaciones interindividuales no puede establecerse una correlación entre la dosis, las concentraciones plasmáticas de acenocumarol y el nivel de protrombina aparente.

### Distribución

La mayor parte del acenocumarol administrado se distribuye en el plasma, presentando una unión a proteínas del 98,7%, principalmente a la albúmina. El volumen aparente de distribución es 0,16-0,18 l/kg para el enantiómero R (+) y 0,22-0,34 l/kg para el enantiómero S (-).

El acenocumarol pasa a la leche materna pero en cantidades muy pequeñas que no pueden ser detectadas por métodos analíticos convencionales. También atraviesa la barrera placenta (ver sección 4.6.).

### Metabolismo o Biotransformación

El acenocumarol se metaboliza intensivamente. La 6- y 7- hidroxilación de ambos enantiómeros constituyen los metabolitos mayoritarios, actuando el citocromo CYP2C9 como el catalizador principal para la formación de estos cuatro metabolitos. Otras enzimas implicadas en el metabolismo de (R) acenocumarol son el CYP1A2 y CYP2C19. Por reducción de un grupo cetona se forman dos metabolitos carbinol distintos. La reducción del grupo nitro da lugar a un metabolito amina. Ninguno de estos metabolitos contribuye a la actividad anticoagulante del fármaco parenteral en el hombre pero son todos activos en modelos animales. La variabilidad genética de CYP2C9 justifica el 14% de la variabilidad interindividual observada en la respuesta farmacodinámica de acenocumarol.

### Eliminación

El acenocumarol se elimina del plasma con una semivida plasmática de 8-11 horas. El aclaramiento plasmático aparente es de 3,65 l/h tras administración oral. El aclaramiento plasmático total del enantiómero R (+) del acenocumarol que posee una actividad anticoagulante significativamente mayor, es mucho menor que el del enantiómero S (-).

Únicamente un 0,12-0,18% de la dosis se excreta inalterada en orina. La excreción acumulada de metabolitos y acenocumarol durante una semana representa el 60% de la dosis en orina y el 29% en heces.

#### Poblaciones especiales

##### *Pacientes de edad avanzada*

En un estudio se observó que las concentraciones plasmáticas de acenocumarol que producen un determinado nivel de protrombina parecen ser mayores en pacientes mayores de 70 años que en pacientes más jóvenes, aunque las dosis administradas no fueran más elevadas.

##### *Insuficiencia renal*

El uso de acenocumarol está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave, siempre que el riesgo hemorrágico exceda el riesgo trombótico (ver sección 4.3), mientras que se ha de tener precaución en los casos de insuficiencia renal leve a moderada (ver secciones 4.2 y 4.4.).

##### *Insuficiencia hepática*

El acenocumarol se metaboliza extensamente en el hígado. El uso de acenocumarol está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver sección 4.3) mientras que debe usarse con precaución en insuficiencia hepática leve y moderada (ver secciones 4.2. y 4.4.)

##### *Factores genéticos*

Los pacientes con la variantes \*2 y \*3 del gen CYP2C9 presentan un aclaramiento disminuido de S-acenocumarol, y por lo tanto pueden necesitar dosis más bajas de Sintrom.

### **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad**

#### Toxicidad

Tras una dosis aguda oral y/o intravenosa, el acenocumarol mostró un grado de toxicidad bajo en ratones, ratas y conejos. En el perro, se ha observado una toxicidad aguda oral alta.

En estudios de dosis repetida, el hígado parece ser el principal órgano diana en la toxicidad de los derivados cumarínicos incluido el acenocumarol. La administración de estas sustancias a dosis excesivas puede provocar hemorragias.

#### Toxicidad en la reproducción, teratogénesis

No se han llevado a cabo estudios de toxicidad en la reproducción con acenocumarol. Sin embargo, la interferencia placentaria y transplacentaria con los factores de coagulación dependientes de la vitamina K puede dar lugar a un aumento de las anomalías en el embrión o feto y a hemorragias neonatales tanto en animales como en el hombre (ver sección 4.6.).

#### Mutagénesis

De estudios *in vitro* en bacterias y células de mamíferos, incluido un ensayo de reparación de ADN en hepatocitos de rata, puede concluirse que el acenocumarol y/o sus metabolitos no presentaron efectos mutagénicos. En un estudio *in vitro* con linfocitos humanos, se observó una ligera actividad mutagénica a concentraciones de acenocumarol de 500 a 1000 veces mayores que las concentraciones detectadas en plasma humano tras la administración de acenocumarol.

#### Carcinogénesis

No se han llevado a cabo estudios de carcinogenicidad con acenocumarol.

La cumarina indujo un aumento en la incidencia de tumores en pulmón y tumores benignos en hígado en ratones, así como tumores en hígado y tumores benignos en riñón en ratas. Los tumores renales observados en ratas machos se consideran específicos de la especie.

La hepatotoxicidad de la cumarina y sus derivados en rata se asocia a la inducción enzimática y la vía metabólica de la cumarina y/o sus metabolitos características de esta especie de roedores.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1. Lista de excipientes**

*Sintrom 1 mg comprimidos*

Lactosa monohidrato, sílice coloidal anhidra, almidón de maíz, talco, estearato de magnesio, hipromelosa.

*Sintrom 4 mg comprimidos*

Lactosa monohidrato, sílice coloidal anhidra, estearato de magnesio, almidón de maíz, almidón de maíz pregelatinizado

### **6.2. Incompatibilidades**

No se conocen.

### **6.3. Periodo de validez**

*Sintrom 1 mg comprimidos*: 3 años

*Sintrom 4 mg comprimidos*: 3 años

### **6.4. Precauciones especiales de conservación**

No requiere condiciones especiales de conservación.

### **6.5. Naturaleza y contenido del envase**

Blister Aluminio/PVC

*Sintrom 1 mg comprimidos*: Envase de 60 comprimidos.

*Sintrom 4 mg comprimidos*: Envase de 20 ó 500 comprimidos.

### **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

Ninguna especial

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Merus Labs Luxco II S.à.R.L.

208, Val des Bons, Malades

L-2121 Luxembourg

Luxemburgo

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

*Sintrom 1 mg comprimidos* : 58.994

*Sintrom 4 mg comprimidos*: 25.670

## **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

*Sintrom 1 mg comprimidos*:

*Fecha de la primera autorización*: 24/mayo/1991

*Fecha de la última renovación*: 26/junio/2008

*Sintrom 4 mg comprimidos*:

*Fecha de la primera autorización*: 12/abril/1956

*Fecha de la última renovación: 26/junio/2008*

**10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

06/2021