

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Sintrom 4 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

4 mg Acenocoumarol pro Tablette

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 304,4 mg Lactose-Monohydrat pro Tablette.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Weiß, runde, flache Tabletten mit abgeschrägtem Rand. Die Tabletten haben auf einer Seite die Prägung "CG" und auf der anderen eine kreuzförmige Kerbung zur Teilung mit der Prägung "A" in jedem Quadranten. Die Tablette kann in zwei bzw. vier gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Therapie und Prophylaxe thromboembolischer Erkrankungen.

Sintrom wird angewendet bei Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Allgemeine Zielgruppe

Die Empfindlichkeit auf Antikoagulanzen ist individuell verschieden und kann sich außerdem im Verlauf der Behandlung ändern. Die regelmäßige Kontrolle der Prothrombinzeit (PTZ)/International Normalized Ratio (INR) und eine auf den gewonnenen Resultaten basierende stetige Anpassung der Dosis ist daher unerlässlich. Ist dies nicht möglich, soll Sintrom nicht eingesetzt werden.

Eine Tagesdosis soll immer als Einzeldosis verschrieben werden.

• Initial-Dosierung von Sintrom

Die Dosis von Sintrom muss individuell eingestellt werden. Wenn der PT/INR-Wert vor Behandlungsbeginn im Normalbereich liegt, beträgt die übliche Anfangsdosis von Sintrom 2 mg/Tag bis 4 mg/Tag ohne Gabe einer besonderen Initialdosis. Die Behandlung kann auch mit einer Initialdosis begonnen werden, die zumeist 6 mg beträgt, gefolgt von 4 mg am zweiten Tag.

Bei abnormalem Ausgangswert für Prothrombinzeit/INR soll die Behandlung mit Vorsicht begonnen werden.

Bei älteren Patienten (≥ 65 Jahre), Patienten mit Leberkrankheit, mit schwerer Herzinsuffizienz mit Stauungsleber oder bei Patienten mit Mangelernährung sind bei Behandlungsbeginn und während der Erhaltungstherapie unter Umständen niedrigere Dosen erforderlich (siehe ebenfalls Abschnitt 4.4)

Die Prothrombinzeit/INR soll täglich bestimmt werden, beginnend mit der zweiten oder dritten Einnahme von Sintrom, und bis zur Stabilisierung der Gerinnungswerte im Zielbereich. Später kann das Zeitintervall zwischen den einzelnen Messungen je nach Stabilität der gemessenen Werte verlängert werden.

- **Erhaltungstherapie und Gerinnungskontrolle**

Die Erhaltungsdosis ist von Patient zu Patient unterschiedlich und muss auf individueller Basis anhand der Prothrombinzeit /INR ermittelt werden. Die Prothrombinzeit/INR ist regelmäßig, d.h. zumindest einmal pro Monat, zu kontrollieren, da sich die Erhaltungsdosis des Patienten ändern kann, z.B. bei Änderungen im Verlauf einer bestehenden Grunderkrankung oder einer Dauer-Medikation, bei interkurrenten Infekten oder durch die Einnahme neu verordneter Arzneimittel (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

Die Erhaltungsdosis liegt je nach Patient, klinischer Indikation und gewünschter Intensität der Gerinnungshemmung im Allgemeinen zwischen 1 mg und 8 mg täglich.

Je nach klinischem Anwendungsgebiet liegt die optimale Intensität der Gerinnungshemmung bzw. der anzustrebende Zielbereich zwischen INR-Werten von 2,0 und 3,5 (siehe Tabelle 4-1).

Tabelle 4-1 Empfohlene INR*-Werte bei oraler Antikoagulations-Therapie

Anwendungsgebiet	Empfohlene INR
Prophylaxe und Behandlung von venöser Thromboembolie (einschließlich Lungenembolie)	2,0 – 3,0
Vorhofflimmern	2,0 – 3,0
Nach Myokardinfarkt (mit erhöhtem Risiko für thromboembolische Komplikationen)	2,0 – 3,0
Bioprothetische Herzklappen	2,0 – 3,0
Sekundäre Prophylaxe bei Patienten mit Antiphospholipid-Syndrom	2,0 – 3,0
Patienten mit Antiphospholipid-Syndrom-Patienten mit venöser Thromboembolie	2,0 – 3,0
unter Therapie mit Vitamin K-Antagonisten	2,0 – 3,5
Mechanische Herzklappen	2,0 – 3,5

* Die Prothrombinzeit (PTZ), die die Reduktion der Vitamin- K-abhängigen Gerinnungsfaktoren VII, X und II erfasst, ist von der Empfindlichkeit des für die Messung der Prothrombinzeit eingesetzten Thromboplastins abhängig. Die Empfindlichkeit des jeweils verwendeten Thromboplastins im Vergleich zu jener des WHO-Referenzthromboplastins wird durch den so genannten International Sensibilitäts-Index (ISI) zum Ausdruck gebracht. Die PTZ wird in Sekunden gemessen, jedoch zumeist in Prozent (der Norm) angegeben; der Normalwert für Erwachsene liegt zwischen 70% und 130%.

Zur Standardisierung wurde eine «International Normalised Ratio» (INR) eingeführt, die mit Hilfe von kalibrierten Thromboplastinen eine internationale Vergleichbarkeit ermöglicht. Unter INR versteht man das Verhältnis (Ratio) der Prothrombinzeit des antikoagulierten Patientenplasmas zur normalen Prothrombinzeit, unter Verwendung des gleichen Thromboplastins im gleichen Testsystem, potenziert mit dem für das Referenz-Thromboplastin nach dem WHO-Verfahren bestimmten ISI: $INR = (PTZ \text{ des Patienten} / \text{mittlere normale PTZ})^{ISI}$.

- **Ende der Anwendung**

Die Behandlung mit Sintrom kann im Allgemeinen ohne “Ausschleichen“ der Dosierung abgesetzt werden. Es gibt jedoch Berichte, dass in ganz vereinzelt Fällen und bei bestimmten Risikopatienten (z.B. nach Myokardinfarkt) eine «Rebound-Hyperkoagulabilität» auftreten kann. Bei solchen Patienten soll ein allmähliches Ausschleichen der Antikoagulationstherapie erfolgen.

- **Versäumte Dosis**

Die gerinnungshemmende Wirkung von Sintrom hält länger als 24 Stunden an. Falls der Patient auf die Einnahme zur vorgesehenen Zeit vergisst, soll er die Dosis sobald wie möglich am gleichen Tag nachholen und die versäumte Dosis nicht durch eine Verdoppelung wettmachen.

- **Umstellung von einer Heparintherapie**

Wenn die klinischen Umstände eine rasche Gerinnungshemmung erfordern, muss die initiale Behandlung mit Heparin erfolgen, da die gerinnungshemmende Wirkung von Sintrom verzögert einsetzt. Eine Umstellung auf Sintrom kann je nach den klinischen Erfordernissen gleichzeitig mit der Heparintherapie oder aber auch später erfolgen. Um eine anhaltende Gerinnungshemmung sicherzustellen, ist es ratsam, die vorgeschriebene Heparintherapie in voller Dosis zumindest für 4 Tage nach Beginn der Therapie mit Sintrom weiterzuführen und mit der Heparintherapie fortzufahren bis der INR-Wert im therapeutischen Zielbereich an mindestens zwei aufeinander folgenden Tagen liegt. Während der Umstellungszeit ist eine engmaschige Überwachung der Gerinnungshemmung erforderlich.

- **Behandlung während zahnchirurgischer oder chirurgischer Eingriffe**

Bei Patienten, die sich unter Behandlung mit Sintrom chirurgischen Eingriffen oder invasiven Untersuchungen unterziehen, ist eine sorgfältige Überwachung des Gerinnungsstatus erforderlich. Bei der Entscheidung, Sintrom selbst für eine kurze Zeit abzusetzen, sind individuelle Risiken und Nutzen entsprechend zu berücksichtigen. Der Einsatz einer überbrückenden gerinnungshemmenden Therapie, z.B. mit Heparin, soll auf einer sorgfältigen Bewertung des zu erwartenden Risikos für Thromboembolien und Blutungen beruhen.

Unter bestimmten Umständen, z.B. wenn das Operationsgebiet beschränkt ist oder soweit zugänglich ist, um den effektiven Einsatz einer lokalen Hämostase zu gestatten, können zahnchirurgische Eingriffe und kleinere chirurgische Eingriffe ohne übermäßiges Blutungsrisiko unter laufender Gerinnungshemmung durchgeführt werden.

- **Spezielle Dosierungsanweisungen**

Eingeschränkte Nierenfunktion

Sintrom ist kontraindiziert bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung wegen einem erhöhten Risiko für Blutungen. Bei Patienten mit leichter bis mäßig eingeschränkter Nierenfunktion ist Vorsicht geboten (siehe auch Abschnitte 4.3, 4.4 und 5).

Eingeschränkte Leberfunktion

Sintrom ist kontraindiziert bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung wegen einem erhöhten Risiko für Blutungen. Bei Patienten mit leichter bis mäßiger eingeschränkter Leberfunktion ist Vorsicht geboten (siehe auch Abschnitte 4.3, 4.4 und 5).

Anwendung bei Kindern und Jugendlichen

Es liegen nur begrenzte Erfahrungen über den Einsatz von oralen Antikoagulanzen einschließlich Acenocoumarol bei Kindern und Jugendlichen vor. Vorsicht und eine häufigere Überwachung der Prothrombinzeit/INR werden empfohlen (**siehe auch Abschnitt 4.4**).

Anwendung bei älteren Menschen (≥65 Jahre)

Bei älteren Patienten sind unter Umständen niedrigere Initial- und Erhaltungsdosen erforderlich (siehe Abschnitt 5.2). Vorsicht und eine engmaschige Kontrolle der Prothrombinzeit/INR werden empfohlen (**siehe auch Abschnitte 4.4 und 5**).

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Die Tagesdosis soll immer zur gleichen Tageszeit eingenommen werden. Die Tablette sind unzerkaut mit einem Glas Wasser einzunehmen.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff und verwandte Cumarinderivate oder einen der in Abschnitt 6.1

genannten sonstigen Bestandteile;

- Schwangerschaft;
- Anwendung bei Patienten, welchen eine Kooperation unmöglich ist und die nicht überwacht sind (z.B. nicht überwachte senile Patienten, Alkoholiker und Patienten mit psychiatrischen Erkrankungen).

Sintrom ist ferner kontraindiziert bei allen Zuständen, bei denen das Risiko einer eventuellen Blutung größer ist als der mögliche therapeutische Nutzen, wie z.B.:

- Hämorrhagische Diathese, schwere Thrombozytopenie
- Anwendung kurz vor oder nach chirurgischen Eingriffen am Zentralnervensystem, am Auge und in der Unfallchirurgie bei ausgedehnten Weichteilverletzungen.
- Ulzerationen im Magen-Darm-Trakt, Blutungen im Gastrointestinaltrakt, Urogenital- und Respirationstrakt; ferner bei Gehirnblutungen, akuter Perikarditis, Perikardergüssen und infektiöser Endokarditis.
- Schwere Hypertonie
- Schwere Lebererkrankungen (siehe auch Abschnitt 4.2)
- Schwere Nierenerkrankungen (siehe auch Abschnitt 4.2)
- Gesteigerte fibrinolytische Aktivität, wie z.B. nach Operationen an Lunge, Prostata, Uterus etc.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Eingeschränkte Leberfunktion

Vorsicht ist bei Patienten mit leichter bis mäßiger Leberfunktionsstörung angezeigt, da die Produktion von Gerinnungsfaktoren vermindert und eine Störung der Thrombozytenfunktion vorliegen kann (siehe auch Abschnitte 4.2 und 5).

Eingeschränkte Nierenfunktion

Vorsicht ist bei Patienten mit leichter bis mäßiger Nierenfunktionsstörung angezeigt, da es bei einer Nierenfunktionsstörung zu einer Anhäufung der Abbauprodukte kommen kann (siehe auch Abschnitte 4.2 und 5).

Antikoagulanzen-assoziierte Nephropathie

Bei Patienten mit veränderter glomerulärer Integrität oder mit einer Nierenerkrankung in der Vorgeschichte kann eine akute Nierenschädigung auftreten, möglicherweise in Verbindung mit Episoden übermäßiger Antikoagulation und Hämaturie. Einige wenige Fälle wurden bei Patienten ohne vorbestehende Nierenerkrankung berichtet. Bei Patienten mit einem supratherapeutischen INR und einer Hämaturie (einschließlich mikroskopisch festgestellter) ist eine engmaschige Überwachung einschließlich einer Bewertung der Nierenfunktion angeraten.

Herzinsuffizienz

Bei dekompensierter Herzinsuffizienz muss besonders vorsichtig dosiert werden, da bei Vorliegen einer Stauungsleber die Aktivierbarkeit bzw. γ -Carboxylierung der Gerinnungsfaktoren eingeschränkt sein kann (siehe auch Abschnitt 4.2). Es kann jedoch mit der Rückbildung der Leberstauung nötig sein, die Dosis zu erhöhen.

Hämatologische Erkrankungen

Vorsicht zu Beginn der Therapie bei Patienten mit bestehendem oder Verdacht auf Protein C- oder Protein S-Mangel (siehe Abschnitt 4.8).

Kalziphylaxie

Kalziphylaxie ist ein seltenes Syndrom der Gefäßverkalkung mit Hautnekrose und verbunden mit einer hohen Sterblichkeit. Die Erkrankung wird hauptsächlich bei Patienten mit terminaler Nierenerkrankung beobachtet, die eine Dialyse erhalten, oder bei Patienten mit bekannten Risikofaktoren wie Protein-C- oder -S-Mangel, Hyperphosphatämie, Hyperkalzämie oder Hypoalbuminämie. Es wurden seltene Fälle von Kalziphylaxie gemeldet, in denen Patienten Vitamin-K-Antagonisten, einschließlich Sintrom einnahmen, auch wenn sie an keiner Nierenerkrankung litten. Wenn Kalziphylaxie diagnostiziert wird, sollten eine geeignete Behandlung begonnen und das Absetzen von Sintrom erwogen werden.

Blutung

Sintrom kann schwere (einschließlich hämorrhagischen und hypovolämischen Schock) oder tödliche Blutungen verursachen. Risikofaktoren für Blutungen sind hohe Intensität der Antikoagulation (INR > 4,0), Alter ≥ 65 , Vorgeschichte von hochvariablen INRs, Vorgeschichte von gastrointestinalen Blutungen, Bluthochdruck, zerebrovaskuläre Erkrankungen, schwere Herzerkrankungen, Anämie, Malignität, Trauma, Niereninsuffizienz, Begleitmedikationen (siehe Abschnitt 4.5). Eine regelmäßige Überwachung der INR sollte bei allen behandelten Patienten durchgeführt werden.

Besondere Patientengruppen

Bei pädiatrischen und älteren Patienten (≥ 65 Jahren) ist Vorsicht geboten und eine häufigere Überwachung der Prothrombinzeit (PT/INR) wird empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

Diverses

Bei hypermetabolen Zustandsbildern oder Krankheiten, wie z.B. bei Diabetes mellitus, Thyreotoxikosen, Tumoren, Nierenerkrankungen, Infektionen oder Entzündungen, bei denen Sintrom infolge einer möglichen geringen Eiweißbindung eine größere Aktivität entfalten könnte, ist eine engmaschige medizinische Überwachung notwendig. Bei Resorptionsstörungen im Magen-Darmtrakt kann die gerinnungshemmende Wirkung von Sintrom geändert sein.

Während einer Antikoagulationstherapie können intramuskuläre Injektionen Hämatome verursachen und sollten vermieden werden. Subkutane und intravenöse Injektionen führen nicht zu solchen Komplikationen.

Engmaschige Kontrollen sollten erfolgen, wenn es notwendig ist die Prothrombinzeit/INR für diagnostische oder therapeutische Interventionen (z.B. Angiographie, Lumbalpunktion, kleinere chirurgische Eingriffe, Zahnextraktionen usw.) zu adaptieren (siehe auch Abschnitt 4.2).

Ambulante Patienten sollten auch im Hinblick auf mögliche Verletzungen angehalten werden einen Antikoagulanzen-Ausweis mit sich zu tragen.

Patienten mit der seltenen hereditären Galaktose-Intoleranz, völligem Laktase-Mangel oder Glukose-Galaktose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es gibt viele mögliche Wechselwirkungen zwischen Cumarinen und anderen Arzneimitteln. Die Mechanismen dieser Wechselwirkungen schließen Resorptionsstörungen, Hemmung oder Induktion des metabolisierenden Enzymsystems (Cytochrom P450, hauptsächlich CYP2C9 – siehe auch Abschnitt 5) sowie verminderte Verfügbarkeit von Vitamin K, welches für die γ -Carboxylierung des Prothrombinkomplexes notwendig ist, ein (siehe Abschnitt 5.1 und 5.2). Einige Arzneimittel können über mehr als nur einen Mechanismus in Wechselwirkung treten.

Jede Therapie birgt das Risiko einer Interaktion in sich, obwohl nicht alle Interaktionen klinisch bedeutsam sind. Bei jeder Neuverordnung oder beim Absetzen einer Begleit-Medikation während der Behandlung mit Sintrom müssen die Gerinnungskontrollen häufiger, z.B. zweimal wöchentlich, durchgeführt werden.

Wechselwirkungen, die eine gleichzeitige Einnahme nicht empfehlenswert machen

Wirkung von anderen Arzneimitteln auf Acenocoumarol

Folgende Arzneimittel beeinflussen die Hämostase, können die Antikoagulanzenwirkung von Acenocoumarol potenzieren und das Risiko von Blutungen erhöhen:

Heparine (ausgenommen Situationen, in denen eine rasche Antikoagulationstherapie erforderlich ist, siehe Abschnitt 4.2), Antibiotika (z.B. Clindamycin), Thrombozytenaggregationshemmer (z.B. Azetylsalizylsäure, Clopidogrel, Ticlopidin), Phenylbutazon, andere Pyrazolonderivate (z.B. Sulfinpyrazon) und andere nichtsteroidale Antiphlogistika (NSAR) einschließlich Cyclooxygenase-2(COX-2)-Hemmer (z.B. Celecoxib).

Die gleichzeitige Anwendung von Sintrom mit einer dieser Substanzen sollte nur mit strenger Indikationsstellung und unter adäquater klinischer Kontrolle erfolgen.

Wechselwirkungen, die in Betracht gezogen werden sollten

Folgende Arzneimittel können die Antikoagulanzenwirkung von Acenocoumarol verstärken (siehe Tabelle 2):

Tabelle 2

Arzneimittelklassen	Wirkstoffe
Antikoagulanzen, Thrombolytika, Plasminogenaktivatoren, Thrombozytenfunktionshemmer	Warfarin, Phenprocoumon, Heparin, Heparinoide, Thrombininhibitoren, Streptokinase, Urokinase, Tissue-Plasminogenaktivator (t-PA), Acetylsalicylsäure (ASS), Clopidogrel, Ticlopidin
NSAR inkl. COX-2-Inhibitoren, Salicylate, Analgetika, Opioide	Diclofenac, Ibuprofen, Indomethacin, Ketoprofen, Naproxen, Piroxicam, Celecoxib, Rofecoxib, Ketorolac, Mefenaminsäure, Phenylbutazon, ASS, Paracetamol, Tramadol
Antiarrhythmika	z.B. Amiodaron, Chinidin
Antibiotika	z.B. Erythromycin, Tetracycline, Neomycin, Fluorochinolone (Ciprofloxacin, Levofloxacin, Ofloxacin), Cephalosporine der zweiten und dritten Generation, Chloramphenicol und Amoxycillin, Sulfonamide einschließlich Co-trimoxazol (=Sulfamethoxazol+Trimethoprim)
Imidazolderivate, Antimykotika	Metronidazol; Fluconazol, Itraconazol, Miconazol (sogar bei lokaler Applikation)
Gichtmittel	Allopurinol, Sulfinpyrazon
Gastrointestinale Prokinetika, Antacida	Cisaprid, Cimetidin, Magnesiumhydroxid
Lipidsenker (Fibrate, Statine)	z.B. Clofibrat, Fenofibrat, Fluvastatin, Atorvastatin, Simvastatin, Pravastatin
selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI)	z.B. Citalopram, Sertralin, Fluoxetin, Paroxetin
Diuretika	Ethacrynsäure
Sulfonylharnstoffe	wie Tolbutamid und Chlorpropamid
Schilddrüsenhormone	inkl. Dextrothyroxin
Kortikosteroide	z.B. Methylprednisolon, Prednison

Glykogenolytische Hormone	Glukagon
Nichtsteroidale Antiandrogene	Tamoxifen
Androgene, Anabolika	
Mittel zur Behandlung des Alkoholmissbrauchs	Disulfiram
Protonenpumpenhemmer	Omeprazol
Vitamine	Vitamin E

Bei Patienten, die Glucosamin und orale Vitamin-K-Antagonisten erhielten, wurde eine erhöhte INR berichtet. Mit oralen Vitamin-K-Antagonisten behandelte Patienten sollten daher zum Zeitpunkt der Einleitung oder Beendigung einer Glucosamin-Therapie engmaschig überwacht werden

Bei gleichzeitiger Gabe folgender Arzneimittel kann die Antikoagulanzenwirkung vermindert werden:

Aminoglutethimid, Antineoplastika (Azathioprin, 6-Mercaptopurin), Barbiturate (z.B. Phenobarbital), Carbamazepin, Colestyramin (siehe Abschnitt 4.9), HIV-Proteasehemmer (z.B. Ritonavir, Nelfinavir), Griseofulvin, Rifampicin, orale Kontrazeptiva und Johanniskraut/*Hypericum perforatum* (diese Wechselwirkung wurde mit Warfarin und Phenprocoumon beschrieben und kann für Acenocoumarol nicht ausgeschlossen werden).

Semaglutid kann die Magenentleerung verzögern und dadurch die Resorption von Acenocoumarol beeinträchtigen.

Enzyminduktoren von CYP2C9, CYP2C19 oder CYP3A4 können die Antikoagulanzenwirkung von Acenocoumarol vermindern.

Da Ausmaß und Wechselwirkungen oraler Antikoagulanzen mit Alkohol im Einzelfall nicht vorhersehbar sind, sollen Patienten, die unter Sintrom stehen den Alkoholkonsum einschränken.

Andere Wechselwirkungen:

Bei gleichzeitiger Verabreichung mit Hydantoinderivaten kann die Serumkonzentration von Hydantoin steigen. Bei gleichzeitiger Gabe von Sulfonylharnstoffderivaten kann deren blutzuckersenkende Wirkung verstärkt werden.

Vitamin-K-reiche Lebensmittel

Frisches Gemüse (v.a. grünes Blattgemüse wie Spinat, verschiedene Kohlsorten) kann aufgrund seines Vitamin-K₁-Gehaltes die antikoagulatorische Wirkung von Sintrom reduzieren (vor allem, wenn es schonend zubereitet oder in größeren Mengen eingenommen wird).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Da Sintrom, wie andere Cumarin-Derivate, mit kongenitalen Missbildungen des Embryos in Verbindung gebracht werden kann, darf das Arzneimittel während der Schwangerschaft nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Frauen im gebärfähigen Alter

Bei Frauen im gebärfähigen Alter sind während der Therapie mit Sintrom zuverlässige schwangerschaftsverhütende Maßnahmen notwendig.

Stillzeit

Sintrom geht in die Muttermilch über, jedoch in so kleinen Mengen, dass beim Säugling keine Nebenwirkungen

zu erwarten sind.

Frauen, die während der Behandlung mit Sintrom stillen, sollen engmaschig überwacht werden, um sicherzustellen, dass die empfohlenen Werte für Prothrombinzeit/INR nicht überschritten werden. Als Vorsichtsmaßnahme soll dem betroffenen Säugling prophylaktisch 1mg Vitamin-K1 wöchentlich gegeben werden.

Fertilität

Es stehen keine Daten über die Anwendung und den Einfluss von Sintrom auf die Fertilität im menschlichen Körper zur Verfügung.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Sintrom hat keinen Einfluss auf die Fahrtüchtigkeit oder die Fähigkeit, Maschinen zu bedienen. Den Patienten sollte jedoch geraten werden, ihren Antikoagulanzen-Ausweis mit sich zu führen.

4.8 Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen werden anhand der MedDRA Klassifizierung gelistet. Die Nebenwirkungen (Tabelle 3) werden nach Ihrer Häufigkeit angeführt, beginnend mit den häufigsten Nebenwirkungen. Innerhalb der einzelnen Gruppen werden die Nebenwirkungen nach absteigendem Schweregrad gereiht. Es werden dabei folgende Häufigkeitsangaben verwendet (CIOMSIII):

sehr häufig ($\geq 1/10$);

häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$);

gelegentlich ($\geq 1/1000$, $< 1/100$);

selten ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$);

sehr selten ($< 1/10000$);

nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Blutungen

Blutungen an den verschiedensten Körperstellen sind eine *häufige* Nebenwirkung der Behandlung mit Antikoagulanzen. Diese Nebenwirkung ist abhängig von der Dosierung des Arzneimittels sowie vom Alter und der Grunderkrankung des Patienten.

Blutungen können vor allem als Zahnfleisch- oder Nasenbluten, als Hämatome und Hautblutungen, im Magen-Darm-Trakt (Hämatemesis, Melaena), im Gehirn, im Urogenitaltrakt (Makro- und Mikrohämaturie), im Uterus (Metro- und Menorrhagie), und am Auge auftreten.

Gelegentlich können lebensbedrohliche Blutungen auftreten, z.B. im Bereich von Rückenmark, Gehirn, Nebenniere, Herzbeutel, Pleurahöhle oder Einblutung in die Darmwand. Je nach Ort und Ausdehnung der Blutung kann diese in Einzelfällen bedrohlich sein oder Schäden hinterlassen, wie z.B. Lähmungen nach Nervenschädigung.

Kommt es bei im therapeutischen Bereich liegender Prothrombinzeit/INR zu Blutungen, muss auch eine diagnostische Abklärung (z.B. auf Ulzeration, Tumor, endogene Gerinnungsstörungen) vorgenommen werden.

Tabelle 3

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
<i>Nicht bekannt:</i>	Anämie (infolge einer Hämorrhagie/Blutung)
Erkrankungen des Immunsystems	
<i>Selten:</i>	Hypersensibilität (Urtikaria, Ausschlag)
Gefäßerkrankungen	
<i>Häufig</i>	Blutungen
<i>Sehr selten:</i>	Vaskulitis

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Selten: Verminderter Appetit, Übelkeit, Erbrechen

Leber- und Gallenerkrankungen

Sehr selten: Leberschäden

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Selten: Alopecia

Sehr selten: (Hämorrhagische)* Hautnekrose (*meist in Zusammenhang mit angeborenem Mangel an Protein C oder dessen Cofaktor Protein S)

Nicht bekannt: Kalziphylaxie

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Nicht bekannt: Antikoagulanzen-assoziierte Nephropathie (siehe Abschnitt 4.4)

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5

1200 WIEN

ÖSTERREICH

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung**Symptome**

Während einmalige, auch sehr hohe Dosen meist nicht gefährlich sind, können bei andauernder Überschreitung der therapeutisch notwendigen Tagesdosen klinische Manifestationen von Überdosierungen auftreten.

Die individuelle Empfindlichkeit gegenüber oralen Antikoagulanzen, der Grad der Überdosierung, sowie die Dauer der Einnahme haben entscheidenden Einfluss auf den Beginn und die Schwere der Folgeerscheinungen.

Blutungen sind das Hauptsymptom einer Intoxikation mit oralen Antikoagulanzen. Häufig sind: kutane Blutungen (80%), Hämaturie (52%), Hämatome, Gastrointestinalblutungen, Bluterbrechen, uterine Blutungen, Nasenbluten, gingivale Blutungen und Gelenksblutungen.

Labortestes zeigen einen extrem niedrigen Wert der Prothrombinzeit (in Prozent) bzw. einen sehr hohen INR-Wert, eine deutliche Verlängerung der Rekalzifizierungszeit oder der Thromboplastinzeit und eine gestörte Gamma-Carboxylierung der Faktoren II, VII, IX und X.

Therapie

Bei geringfügigen Blutungen (INR < 4,5), wie kurzem Nasenbluten oder kleinen isolierten Hämatomen, ist in den meisten Fällen ein temporäres Absetzen oder Weglassen von Sintrom ausreichend.

In Fällen von erhöhtem INR (INR 4,5 – 10) ohne signifikante Blutungen ist die Behandlung mit Sintrom zu unterbrechen.

In Fällen von erhöhtem INR (INR > 10) ohne signifikante Blutungen ist die Behandlung mit Sintrom zu unterbrechen und 1 – 5 mg Vitamin K₁ per os zu verabreichen. Die Therapie mit Sintrom sollte im Fall von Blutungen fortgesetzt werden, wenn der INR im Zielbereich ist.

Antidot

Vitamin-K₁ (Phytomenandion) kann in wenigen (3-5) Stunden dem inhibitorischen Effekt von Sintrom auf die hepatische γ -Carboxylierung der Vitamin-K-abhängigen Gerinnungsfaktoren entgegenwirken.

Bei signifikanten Blutungen (bei jedem INR-Wert) nach Absetzen von Sintrom 5-10 mg sehr langsam i.v. (nicht mehr als 1 mg pro Minute). Kommt es innerhalb von 8 - 12 Stunden nicht zu einer ausreichenden Erhöhung der Gerinnungsaktivität bzw. nicht zum Stillstand der Blutung, so ist eine zweite, eventuell größere Dosis von Vitamin K₁ zu verabreichen.

Einzeldosen von 20 mg oder Gesamtdosen von 40 mg Vitamin K₁ sind als obere Grenze zu betrachten. Zu hohe Dosen sind zu vermeiden, da hierdurch die Weiterführung der Antikoagulationstherapie erschwert wird.

Bei mittleren bis schweren Blutungen sollte die Behandlung mit Sintrom weitergeführt werden, sobald der INR-Wert wieder im anzustrebenden Zielbereich liegt.

Notfälle und unterstützende Maßnahmen:

In Notfällen von schweren Hämorrhagien bei jedem INR-Wert können die Gerinnungsfaktoren durch intravenöse Verabreichung eines Konzentrats von Vitamin-K abhängigen Gerinnungsfaktoren (Prothrombinkomplex, PPSB) oder von frisch gefrorenem Plasma (FFP) oder eventuell von rekombinantem Faktor VIIa ergänzt mit Vitamin K₁ auf Normalwerte gebracht werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antithrombotische Mittel, Vitamin-K-Antagonisten.

ATC-Code: B01AA07

Acenocoumarol ist ein Cumarin-Derivat und liegt als Racemat aus optischen R(+) und S(-) Enantiomeren vor. Die Cumarine hemmen die Blutgerinnung durch einen Vitamin K-Antagonismus. Sie inhibieren die Vitamin-K-Epoxid-Reduktase, die die Regeneration des inaktivierten, oxidierten Vitamin K zum biologisch aktiven Vitamin ermöglicht und in der Folge die γ -Carboxylierung bestimmter Glutaminsäuremoleküle, die an mehreren Stellen in der Nähe des terminalen Endes der Gerinnungsfaktoren II (Prothrombin), VII, IX und X und des Proteins C oder dessen Co-Faktor Protein S lokalisiert sind. Diese γ -Carboxylierung ist für die Interaktion der genannten Gerinnungsfaktoren mit Ca-Ionen von wesentlicher Bedeutung. Ohne diese Reaktion kann die Blutgerinnung nicht ausgelöst werden.

Je nach Anfangsdosierung verlängert Acenocoumarol die INR in ca. 36-72 Stunden. Nach Absetzen des Arzneimittels wird eine Normalisierung der Prothrombinzeit/INR nach wenigen Tagen erzielt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption (und Plasmakonzentration)

Acenocoumarol wird nach oraler Gabe rasch resorbiert, und mindestens 60% der Dosis sind systemisch verfügbar. Innerhalb von 1-3 Stunden nach einmaliger Gabe von 10 mg werden maximale Plasmaspiegel von $0,3 \pm 0,05 \mu\text{g/ml}$ erreicht. Die maximalen Plasmakonzentrationen und die Flächen unter der Blutspiegelkurve (AUC) sind im Dosisbereich von 8-16 mg proportional zur Dosis.

Die interindividuellen Plasmaspiegel variieren außerordentlich stark, so dass sich keine Korrelation zwischen Dosis, Acenocoumarol-konzentration im Plasma und Prothrombinspiegel feststellen lässt.

Verteilung

Der größte Anteil an Acenocoumarol findet sich in der Plasmafraktion des Blutes. Die Bindung an Plasmaproteine, hauptsächlich an Albumin, beträgt 98,7%. Das scheinbare Verteilungsvolumen berechnet sich für die Enantiomere R(+) auf 0,16 - 0,18 l/kg und für S(-) auf 0,22 - 0,34 l/kg.

Acenocoumarol tritt in die Muttermilch über, allerdings in sehr kleinen Mengen, die mit den üblichen analytischen Methoden nicht nachweisbar sind. Acenocoumarol passiert die Plazentaschranke (siehe auch

Abschnitt 4.6).

Biotransformation

Acenocoumarol wird stark metabolisiert. 6- und 7-Hydroxylierung der beiden Enantiomere von Acenocoumarol stellen die hauptsächlichen Metaboliten dar und CYP2C9 ist der primäre Katalysator für die Bildung dieser 4 Metaboliten. Weitere Enzyme, die an der Metabolisierung von (R)-Acenocoumarol beteiligt sind, sind CYP1A2 und CYP2C19. Durch Reduktion der Ketogruppe werden zwei unterschiedliche Carbinolmetaboliten gebildet. Durch Reduktion der Nitrogruppe entsteht ein Amino-Metabolit. Keiner dieser Metaboliten weist eine antikoagulatorische Aktivität beim Menschen auf.

Der CYP2C9-bedingte genetische Polymorphismus ist für 14% der interindividuellen Variabilität der pharmakodynamischen Reaktion von Acenocoumarol verantwortlich.

Elimination

Acenocoumarol wird mit einer Halbwertszeit von 8-11 Stunden aus dem Plasma eliminiert. Die scheinbare Plasmaclearance beträgt nach oraler Verabreichung 3.65 l/h. Die gesamte Plasmaclearance des R(+)Enantiomers von Acenocoumarol, welches eine signifikant höhere antikoagulatorische Aktivität zeigt, ist viel niedriger als die des S(-)Enantiomers.

Im Urin werden nur 0,12 - 0,18% der Dosis unverändert ausgeschieden. Die kumulative Ausscheidung von Metaboliten und Acenocoumarol beträgt in 8 Tagen 60% der Dosis im Urin und 29% der Dosis in den Fäzes.

Kinetik in besonderen klinischen Situationen

Ältere Patienten

In einer Studie zeigte sich, dass die Plasmakonzentrationen von Acenocoumarol, die einen bestimmten Prothrombinspiegel ergaben, bei Patienten über 70 Jahren höher waren als bei jüngeren Patienten, obwohl die verabreichten Dosen nicht höher waren.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Es sind keine klinischen pharmakokinetischen Daten über Acenocoumarol bei eingeschränkter Nierenfunktion vorhanden. Da Acenocoumarol über die Niere ausgeschieden wird, kann es nicht ausgeschlossen werden, dass es bei einer eingeschränkten Nierenfunktion zur Anhäufung von Abbauprodukten kommen kann. Daher ist die Therapie mit Acenocoumarol bei Patienten mit schwerer eingeschränkter Nierenfunktion kontraindiziert und Vorsicht ist geboten bei Patienten mit leichter bis mäßig eingeschränkter Nierenfunktion (siehe auch Abschnitte 4.2, 4.3 und 4.4).

Eingeschränkte Leberfunktion

Es sind keine klinischen pharmakokinetischen Daten über Acenocoumarol bei eingeschränkter Leberfunktion vorhanden. Basierend auf den Abbau von Acenocoumarol und möglicher reduzierter Enzymaktivität kann die CYP2C9, CYP1A2 und CYP3A4- Clearance wahrscheinlich vermindert sein. Daher ist die Therapie von Acenocoumarol bei Patienten mit schwerer eingeschränkter Leberfunktion kontraindiziert und Vorsicht ist geboten bei Patienten mit leichter bis mäßig eingeschränkter Leberfunktion (siehe auch Abschnitte 4.2, 4.3 und 4.4).

Ethnizität

CYP2C9-Enzym-Systeme sind polymorph und die Häufigkeit dieser ist in den einzelnen Bevölkerungsgruppen unterschiedlich. Bei den Kaukasiern ist das Vorkommen von CYP2C9*2 und CYP2C9*3 Häufigkeiten jeweils 12 und 8%. Patienten mit einer oder mehrerer dieser Varianten von CYP2C9 Allelen haben eine verminderte Ausscheidung von S-Acenocoumarol. Bei Afrikanern kommen CYP2C9*2 und CYP2C9*3 in viel niedrigeren Allel-Häufigkeiten, nämlich 1-4% und 0,5-2,3%, im Vergleich zu Kaukasiern vor. In der japanischen Bevölkerung findet sich eine niedrigere Allel-Häufigkeit, nämlich 0,1% und 1-6% für CYP2C9*2 und CYP2C9*3.

Die Erhaltungsdosis von Acenocoumarol unterscheidet sich abhängig vom Genotypus.

Detaillierte Informationen bezüglich des Mittelwertes und Medians der Erhaltungsdosis basierend auf dem CYP2C9- Genotypus finden sich in der nachfolgenden Tabelle:

Tabelle CYP2C9 Genotypus und Erhaltungsdosis von Acenocoumarol					
Genotypus	N	Mittelwert (mg/Woche)	SA	Median (mg/Woche)	Bereich
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

Klinische Studien

Es liegen keine neuen Daten von klinischen Studien mit Sintrom vor.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Toxizität

Bei Studien mit wiederholter Gabe erwies sich die Leber als Hauptzielorgan hinsichtlich Toxizität von Cumarin-Derivaten einschließlich Acenocoumarol. Die Verabreichung von sehr hohen Dosen kann zu Hämorrhagien führen.

Reproduktionstoxizität, Teratogenität

Es wurden keine reproduzierbaren Toxizitätsstudien mit Acenocoumarol durchgeführt. Aufgrund der placentaren und transplacentaren Interferenz mit Vitamin K - abhängigen Koagulationsfaktoren muss jedoch bei der Anwendung von Cumarin-Derivaten sowohl bei Tieren als auch bei Menschen mit einem Ansteigen embryonaler oder fetaler Anomalien, neonataler Hämorrhagien und Spontanaborten gerechnet werden (siehe Abschnitt 4.6).

Mutagenität

Aus in-vitro Untersuchungen an bakteriellen und Säugetier - Zellsystemen, einschließlich DNA Repair-Analysen bei Ratten-Hepatozyten, kann geschlossen werden, dass Acenocoumarol und/oder seine Metaboliten keinen mutagenen Effekt haben. Bei einer in-vitro-Studie an menschlichen Lymphozyten zeigte sich eine geringe mutagene Aktivität. Die in diesem Versuch eingesetzten effektiven Konzentrationen von Acenocoumarol lagen 500 bis 1000mal höher als die humanen Plasmakonzentrationen nach einer Therapie mit Acenocoumarol.

Kanzerogenität

Mit Acenocoumarol wurden keine Lebenszeit-Studien an Tieren durchgeführt.

Cumarin führte zu einem Ansteigen der Inzidenz von Lungen- und gutartigen Lebertumoren bei Mäusen, sowie zu Leber- und gutartigen Nierentumoren bei Ratten. Lebertumore bei Ratten und Lungentumore bei Mäusen werden im Zusammenhang mit artspezifischem Metabolismus dieser Gattung gesehen. Die Lebertoxizität von Cumarin und dessen Derivaten bei Ratten wird auf die Enzyminduktion und den für diese Nagerspezies spezifischen Metabolismus von Cumarinen zurückgeführt und lässt nicht auf ein erhöhtes Kanzerogenitätsrisiko beim Menschen schließen. Nierentumore bei männlichen Ratten werden als artspezifische Effekte eingestuft.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Siliciumdioxid,
Lactose-Monohydrat,
Magnesiumstearat,
Maisstärke,
vorverkleisterte Stärke.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/Alu-Blisterpackungen zu 30 und 100 Stück

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER

Z.Nr.: 9828

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/ VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 09.09.1957

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 11.06.2013

10. STAND DER INFORMATION

06/2025

REZEPTPFLICHT/ APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig