



# Ficha técnica

**SINTROM®**

**SINTROM UNO®**

***Acenocumarol***

***Composición cualitativa y cuantitativa***

SINTROM. *Por comprimido*: acenocumarol (DCI) 4 mg; excipientes: lactosa, sílice coloidal, estearato de magnesio, almidón de maíz, almidón de maíz pregelatinizado, talco.

SINTROM UNO. *Por comprimido*: acenocumarol (DCI) 1 mg; excipientes: lactosa, sílice coloidal, almidón de maíz, talco, estearato de magnesio, hipromelosa.

***Propiedades***

SINTROM, derivado de la cumarina, es un anticoagulante que actúa inhibiendo la acción de la vitamina K sobre la  $\gamma$ -carboxilación de ciertas moléculas de ácido glutámico, localizadas en los factores de coagulación II (protrombina), VII, IX, X y en la proteína C, y sin la cual no puede desencadenarse la coagulación sanguínea. SINTROM prolonga el tiempo de tromboplastina a las 36-72 horas aproximadamente, según la dosificación inicial. El tiempo de tromboplastina se normaliza a los pocos días de retirar el medicamento. El acenocumarol se absorbe vía oral, con rapidez, con una biodisponibilidad sistémica de un 60% como mínimo. La  $C_{\text{máx}}$  se alcanza al cabo de 1-3 horas y las AUC de concentraciones plasmáticas son proporcionales a la dosis administrada en un rango de 8-16 mg. Debido a las variaciones interindividuales no puede establecerse ninguna correlación entre la concentración plasmática de acenocumarol y el nivel de protrombina aparente.

Los pacientes mayores de 70 años suelen tener concentraciones plasmáticas mayores que los jóvenes con la misma dosis diaria.

La mayor parte del acenocumarol se halla en plasma, unido en un 98,7% a proteínas plasmáticas, especialmente a albúmina.

El acenocumarol pasa a la leche materna en cantidades prácticamente no detectables y atraviesa la barrera placentaria. Se metaboliza intensamente dando lugar a metabolitos, al parecer farmacológicamente inactivos en el ser humano. Su vida media de eliminación plasmática es de 8-11 horas: sólo el 0,12-0,18% de la dosis se excreta inalterado en la orina. La excreción acumulativa de metabolitos y de sustancia activa inalterada durante ocho días se eleva al 60% de la dosis en la orina y al 29% de la dosis en las heces.

### Indicaciones

Tratamiento y profilaxis de las afecciones tromboembólicas.

### Posología

La sensibilidad a los anticoagulantes varía según los individuos y puede variar también a lo largo del tratamiento. Por ello se hace imprescindible la realización de pruebas de coagulación para adaptar constantemente la dosificación según los resultados obtenidos. En caso de no poderse efectuar estas pruebas, deberá renunciarse a la utilización de SINTROM.

La dosis diaria se tomará siempre de una vez y a la misma hora del día. Consúltense los apartados de *Advertencias, Precauciones e Interacciones* en lo relativo a las adaptaciones de las dosis según las circunstancias clínicas.

*Dosis inicial:* si el resultado de las pruebas de coagulación (p. ej., el valor de Quick) antes de instituir el tratamiento se halla dentro del margen normal, se aconseja generalmente:

8 (-12) mg el primer día.

4 (-8) mg el segundo día.

Si el resultado es anormal al principio, la medicación se iniciará con suma cautela.

*Terapéutica de mantenimiento y controles de la coagulación:* la dosis de mantenimiento, ajustada individualmente, varía en general entre 1 y 8 mg al día, en función del valor de Quick del paciente en concreto y de la enfermedad:

<i>Valor de Quick*</i>	<i>Dosis diaria</i>
Más de 50%	2 comprimidos = 8 mg
30%-50%	1 comprimido = 4 mg
15%-29%	1/4-1 comprimido = 1-4 mg

\*Valores obtenidos con tromboquinasa Geigy.

Las pruebas de coagulación deberán realizarse antes de instituir el tratamiento y luego a diario hasta que se establezca la coagulación entre los límites deseados. Más adelante pueden prolongarse los intervalos entre los controles. Se recomienda efectuar las extracciones de sangre para las pruebas de laboratorio siempre a la misma hora del día.

Con vistas a la estandarización, se ha introducido recientemente el INR (*International Normalized Ratio*) que, mediante tromboplastinas calibradas, permite una comparación internacional. El INR es el cociente entre el tiempo de tromboplastina del plasma del paciente y el tiempo de tromboplastina normal, elevado al Índice de Sensibilidad Internacional (ISI), determinado por el método de la O.M.S. para la tromboplastina de referencia. A medida que desciende el valor de Quick aumenta el del INR.

El margen terapéutico que ha de alcanzarse se halla, en general, entre unos valores del INR de 2,0 y 4,5, según sea el cuadro clínico. Dentro de este margen, la mayoría de los enfermos tratados no presentan recidiva de la trombosis ni complicaciones hemorrágicas graves.

Una vez que ha cesado la medicación con SINTROM, no hay peligro, por lo general, de hipercoagulabilidad reactiva ni es preciso reducir paulatinamente la dosificación al terminar un tratamiento. 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 de rebote. En tales enfermos, la suspensión de la terapéutica anticoagulante se llevará a cabo gradualmente.

### *Contraindicaciones*

Hipersensibilidad conocida al acenocumarol y derivados.

Embarazo.

Falta de cooperación por parte del enfermo.

Estados patológicos en los que el riesgo de una hemorragia sea mayor que el beneficio clínico posible, por ejemplo:

Diátesis hemorrágica y/o discrasia hemática.

Intervenciones quirúrgicas recientes o previstas en el SNC, operaciones oftalmológicas e intervenciones traumatizantes que pongan al descubierto grandes superficies de tejidos.

Úlcera gastroduodenal o hemorragias manifiestas en los tractos gastrointestinal, urogenital o respiratorio, hemorragias cerebrovasculares, pericarditis y derrames pericárdicos, endocarditis lenta.

Hipertensión grave, lesiones graves de los parénquimas hepático y renal.

Actividad fibrinolítica aumentada (p. ej., después de operaciones de pulmón, próstata, etcétera).

### *Advertencias*

En ciertos estados o afecciones p. ej., tirotoxicosis, tumores, enfermedades renales, infecciones e inflamaciones, la fijación proteica de SINTROM puede hallarse reducida con el correspondiente aumento de la actividad, por lo que se precisa una estrecha vigilancia médica.

### *Precauciones*

Si la función hepática está limitada, se tendrá mucha precaución por el posible menoscabo en la formación de los factores de coagulación. Los trastornos que afectan la absorción gastrointestinal pueden alterar el efecto anticoagulante de SINTROM. Se dosificará con suma cautela a los pacientes que padezcan insuficiencia cardíaca grave, ya que es posible que la activación o  $\gamma$ -carboxilación de los factores de coagulación esté limitada en presencia de congestión hepática. En cambio, puede ser necesario aumentar la dosificación en la fase de compensación.

En pacientes de edad avanzada se vigilará estrechamente la medicación anticoagulante.

Al ser extensamente metabolizado en el hígado, la función renal menoscabada apenas influye sobre la eliminación de acenocumarol. No obstante, se tendrá precaución por la posibilidad de que haya un trastorno plaquetario subyacente.

Las inyecciones intramusculares pueden causar hematomas durante el tratamiento con anticoagulantes y, por tanto, están contraindicadas.

Las inyecciones subcutáneas e intravenosas, por el contrario, no provocan tales complicaciones.

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

SINTROM no influye sobre la capacidad de conducir vehículos o manejar máquinas, sin embargo, es conveniente que los pacientes tratados ambulatoriamente lleven consigo una hoja de control de coagulación por si resultan heridos.

SINTROM contiene lactosa y aunque se han descrito casos de intolerancia en niños y adolescentes, la cantidad presente en esta especialidad no es probablemente suficiente para provocarla.

### *Embarazo y lactancia*

Puesto que SINTROM, al igual que otros derivados de la cumarina, puede estar relacionado con malformaciones congénitas del embrión, no se administrará durante la gravidez. Las mujeres en edad reproductiva de-

berán tomar medidas contraceptivas durante el tratamiento. La sustancia activa pasa a la leche materna en cantidades tan pequeñas que no son de temer efectos indeseados en el lactante; sin embargo, se recomienda como precaución administrarle 1 mg de vitamina K<sub>1</sub> a la semana, a título profiláctico.

### *Incompatibilidades*

No se han descrito.

### *Interacciones*

De las numerosas interacciones entre las cumarinas y otros fármacos, se describirán sólo las de relevancia clínica. Los mecanismos importantes relacionados con estas interacciones son los trastornos de la absorción, la inhibición o inducción del sistema enzimático metabolizante y una disponibilidad reducida de la vitamina K. Aunque sólo un número limitado de tales interacciones es significativo, todo tratamiento puede implicar un riesgo de interacción. 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 simultánea.

El empleo concomitante con los medicamentos siguientes puede potenciar el efecto anticoagulante: alopurinol, esteroides anabólicos, andrógenos, antiarrítmicos (p. ej., amiodarona, quinidina), antibióticos (p. ej., eritromicina, tetraciclinas, neomicina, cloranfenicol), ácido clofibríco, así como sus derivados y análogos estructurales, disulfiram, ácido etacrínico, glucagón, antagonistas de los receptores de histamina H<sub>2</sub>, derivados del imidazol (p. ej., metronidazol, miconazol, incluso aplicado localmente), sulfamidas de acción prolongada (inclusive cotrimoxazoles), antidiabéticos orales, hormonas tiroideas (inclusive dextrotiroxina), sulfipirazona.

Se desaconseja la administración de SINTROM con sustancias que modifiquen la hemostasis ya que puede reforzarse el efecto anticoagulante y aumentar el peligro de hemorragias gastrointestinales. Entre tales fármacos se encuentran principalmente la heparina y los siguientes inhibidores de agregación plaquetaria: ácido salicílico y derivados, y fenilbutazona u otros derivados pirazolónicos. Cuando SINTROM se combine con otros antiinflamatorios no esteroides se recomienda, por precaución, controlar más a menudo la coagulación.

El empleo concomitante con los medicamentos siguientes puede disminuir el efecto anticoagulante: aminoglutetimida, barbitúricos, carbamazepina, colestiramina, griseofulvina, anticonceptivos orales, rifampicina y diuréticos tiazídicos.

La administración simultánea de SINTROM con derivados de la hidantoína puede elevar la concentración sérica de ésta. Administrado con derivados de la sulfonilurea puede incrementarse el efecto hipoglucemiante de éstos.

Dado que no puede predecirse ni la severidad ni los signos iniciales de una interacción con alcohol, se evitará el consumo excesivo sobre todo si el paciente presenta además trastornos de la función hepática.

### *Efectos secundarios*

Se han comunicado hemorragias en diversas partes del organismo (tracto gastrointestinal, cerebro, aparato urogenital, útero, hígado, vesícula biliar, ojos) en función de la intensidad de la terapia, la edad del paciente y la naturaleza de la enfermedad de base, pero no en función de la duración de la medicación.

Raramente se han descrito, con derivados similares de la cumarina, molestias gastrointestinales (inapetencia, náuseas, vómitos), reacciones alérgicas en forma de urticaria, dermatitis y fiebre así como caída reversible del cabello.

También se han dado a conocer casos aislados de necrosis cutáneas hemorrágicas relacionadas generalmente con un déficit congénito de proteína C y de lesiones hepáticas.

### *Intoxicación y su tratamiento*

Mientras que las dosis únicas, aunque sean muy altas, no suelen ser peligrosas, el empleo continuado de dosis diarias mayores que las requeridas para la terapéutica, puede dar lugar a manifestaciones clínicas de sobredosificación.

La sensibilidad individual a los anticoagulantes orales, la cuantía de la sobredosis y el período de tratamiento constituyen factores decisivos para la aparición y la gravedad del cuadro de intoxicación.

El cuadro clínico se caracteriza principalmente por la aparición a los 1-5 días de hemorragias en diversos órganos. Otros síntomas son taquicardia, hipotensión y trastornos de la circulación periférica a consecuencia de la pérdida de sangre, así como náuseas, vómitos, diarrea y dolores abdominales espasmódicos. En las pruebas de laboratorio puede comprobarse un valor de Quick extremadamente bajo (o un valor INR alto), prolongación considerable del tiempo de recalcificación o de tromboplastina y trastornos de la  $\gamma$ -carboxilación de los factores II, VII, IX y X.

La vitamina K<sub>1</sub> es capaz de contrarrestar, generalmente a las 3-5 horas, la inhibición causada por SINTROM de la  $\gamma$ -carboxilación hepática de los factores de coagulación que dependen de la vitamina K.

Si el tiempo de tromboplastina era normal cuando se tomó la sobredosis, la sustancia activa puede eliminarse parcialmente induciendo vómitos o efectuando un lavado de estómago y administrando carbón activado o un laxante de efecto rápido o administrando colestiramina la cual aumenta significativamente su eliminación por interrupción del ciclo enterohepático.

En caso de presencia de hemorragias clínicamente insignificantes, a menudo basta reducir pasajeramente la dosis de SINTROM. En caso de hemorragias moderadas, 2-5 mg de vitamina K<sub>1</sub> por vía oral. Si se producen hemorragias intensas, se inyectarán 1-10 mg de vitamina K<sub>1</sub> por vía intravenosa muy lenta (no más de 1/mg por minuto). Se administrarán dosis adicionales (hasta 40 mg diarios como máximo) a intervalos de cuatro horas. La vitamina K<sub>1</sub> no deberá inyectarse por vía intramuscular. Se tendrá presente que dosis superiores a 5 mg pueden causar resistencia a los anticoagulantes orales durante varios días, de manera que se recurrirá temporalmente a la heparina si ha de proseguirse la anticoagulación. Al mismo tiempo se reanudará la anticoagulación oral y, cuando se haya alcanzado el margen terapéutico, se retirará la heparina.

Si sobreviene una hemorragia con peligro mortal, puede abolirse inmediatamente el efecto del tratamiento con SINTROM mediante la infusión intravenosa de concentrados de plasma congelados o de sangre completa fresca para reemplazar los factores de coagulación II, VII, IX y X que falten.

En caso de sobredosis o ingestión accidental, consultar al Servicio de Información Toxicológica. Teléfono: 915 62 04 20.

### *Presentación y PVP*

SINTROM *Comprimidos fraccionables* de 4 mg, envase con 20 comprimidos, 2,38 EUROS (I.V.A.).

SINTROM UNO *Comprimidos*, envase con 60 comprimidos, 1,68 EUROS (I.V.A.).

Con receta médica

Productos de aportación reducida para los beneficiarios de la Seguridad Social. La prescripción de estos productos puede efectuarse en las recetas para tratamientos de larga duración. TLD.