

Состав и форма выпуска

Белые, круглые, плоские таблетки со слегка скошенными краями, одна сторона которых имеет отпечаток «CG», а другая - «AA».

Активный компонент: Аценокумарол 4 мг.

Дополнительные компоненты: аэросил 200 (аэрогель кремнезема), гипромеллоза, лактоза 20 мг, стеарат магния, кукурузный крахмал, тальк.

Фармакологическое действие

Механизм действия

Аценокумарол является производным кумарина и действует как антагонист витамина К. Антагонисты витамина К производят свой антикоагулянтный эффект путем ингибирования витамин К-эпоксидредуктазы с последующим снижением гамма-карбоксилирования определенных молекул глутаминовой кислоты, которые расположены в нескольких местах рядом с терминальным концом обоих факторов коагуляции II (протромбин), VII, IX и X и белка С или его кофактора белка S.

Фармакодинамические эффекты

Это гамма-карбоксилирование оказывает существенное влияние на взаимодействие вышеупомянутых факторов коагуляции с ионами кальция. Без этой реакции свертывание крови не может быть начато.

Клиническая эффективность и безопасность

В зависимости от начальной дозы, Синтром продлевает время тромбопластина в течение приблизительно от 36 до 72 часов. После отмены приема препарата тромбопластин обычно нормализуется через несколько дней.

Фармакокинетика

Абсорбция

Аценокумарол представляет собой рацемическую смесь оптических R (+) и S (-) энантиомеров.

После перорального применения Синтром быстро всасывается; по крайней мере 60% введенной дозы является системно доступным. Пиковые концентрации в плазме крови достигаются в течение 1-3 часов после однократного приема 10 мг, а значения AUC

пропорциональны размеру дозы в диапазоне доз от 8 до 16 мг.

Корреляция между концентрациями аценокумарола в плазме и видимыми уровнями протомбина не может быть установлена из-за изменения концентрации лекарственного средства в плазме между пациентами.

Распределение

Более 98% аценокумарола связано с белками, в основном с альбумином. Расчетный кажущийся объем распределения составляет 0,16-0,18 л / кг для R (+) энантиомера и 0,22-0,34 л / кг для S (-) энантиомера.

Биотрансформация

Аценокумарол интенсивно метаболизируется, 6- и 7-гидроксилирование обоих энантиомеров аценокумарола являются основными метаболитами, а цитохром P450 2C9 является основным катализатором образования этих четырех метаболитов. Другими ферментами, участвующими в метаболизме (R) -аценокумарола, являются CYP1A2 и CYP2C19. При уменьшении кетогруппы образуются два разных метаболита карбинола. Восстановление нитрогруппы приводит к образованию метаболита аминокетогруппы. Ни один из этих метаболитов не способствует антикоагулянтной активности исходного лекарственного средства у человека, но все они активны на животной модели. Связанная с CYP2C9 генетическая изменчивость составляет 14% межиндивидуальной вариабельности фармакодинамического ответа на аценокумарол.

Устранение

Период полувыведения аценокумарола из плазмы составляет от 8 до 11 часов. Кажущийся плазменный клиренс составляет 3,65 л / ч после перорального приема. Общий плазменный клиренс (+) энантиомера аценокумарола, который обладает значительно более высокой антикоагулянтной активностью, значительно ниже, чем у S (-) энантиомера.

29% из организма в фекалиях и 60% в моче, при этом менее 0,2% дозы из организма почки из организма без изменений.

Пожилые пациенты

Концентрации лекарственного средства в плазме обычно выше у пациентов в возрасте 70 лет и старше по сравнению с более молодыми пациентами после такой же дозы.

Показания к применению

Лечение и профилактика тромбоэмболических заболеваний.

Дозировка и способ применения

Общая целевая группа населения

Чувствительность к антикоагулянтам варьируется от пациента к пациенту и может также колебаться в течение курса лечения. Следовательно, важно проводить регулярное

тестирование протромбинового времени (PT) / Международного нормализованного отношения (INR) и соответственно корректировать дозировку пациента. Если это невозможно, Синтром не должен использоваться.

Синтром следует назначать в одной пероральной дозе.

Начальная дозировка:

Дозировка Синтрома должна быть индивидуальной. Если значение PT / INR находится в пределах нормального диапазона до начала лечения, рекомендуется следующая схема дозировки:

Обычная начальная доза составляет от 2 мг / день до 4 мг / день без введения нагрузочной дозы. Лечение также может быть начато с режима нагрузочной дозы, обычно 6 мг в первый день, а затем 4 мг во второй день.

Если начальное время тромбопластина является ненормальным, лечение следует начинать с осторожностью.

Пожилым пациентам (≥ 65), пациентам с заболеваниями печени или тяжелой сердечной недостаточностью с застоем печени или истощенным пациентам могут потребоваться более низкие дозы во время начала и поддержания лечения.

Измерение времени тромбопластина должно проводиться ежедневно в больнице, начиная со второй или третьей дозы Синтрома и вплоть до того времени, когда состояние коагуляции стабилизируется в пределах целевого диапазона. Интервал между тестами может быть впоследствии увеличен в зависимости от стабильности результатов PT / INR. Образцы крови для лабораторных анализов всегда следует брать в одно и то же время суток.

Поддерживающая терапия и коагуляционные тесты

Поддерживающая доза Синтрома варьируется от пациента к пациенту и должна проверяться индивидуально на основе значений PT / INR. PT / INR должны оцениваться через регулярные промежутки времени, то есть, по крайней мере, один раз в месяц.

Поддерживающая доза обычно составляет от 1 до 8 мг в день в зависимости от конкретного пациента, основного заболевания, клинических показаний и желаемой интенсивности антикоагуляции.

В зависимости от клинических показаний оптимальная интенсивность антикоагулянта или терапевтического диапазона, на который следует ориентироваться, обычно находится между значениями МНО 2,0 и 3,5. В отдельных случаях могут потребоваться более высокие значения МНО до 4,5.

Прекращение лечения

Как правило, после отмены Синтрома обычно нет опасности реактивной гиперкоагуляции, и поэтому нет необходимости давать постепенно уменьшающиеся дозы. Однако в крайне редких случаях у некоторых пациентов с высоким риском (например, после инфаркта миокарда) абстиненция должна быть постепенной.

Пропущенная доза

Антикоагулянтный эффект Синтрома сохраняется в течение 24 часов. Если пациент забывает принять предписанную дозу Синтрома в назначенное время, дозу следует принять как можно скорее в тот же день. Пациент не должен удваивать суточную дозу, чтобы восполнить пропущенную дозу, но должен обратиться к своему врачу.

Преобразование от терапии гепарином

В клинических ситуациях, где требуется быстрая антикоагулянтная терапия, начальное лечение гепарином является предпочтительным, поскольку антикоагулянтный эффект Синтрома замедлен. Для обеспечения непрерывной антикоагулянтной терапии рекомендуется продолжать назначать терапию гепарином в полной дозе в течение по крайней мере 4 дней после начала приема препарата и продолжать терапию гепарином до тех пор, пока МНО не достигнет целевого диапазона в течение по крайней мере двух последовательных дней. На переходном этапе необходим тщательный мониторинг антикоагуляции.

Лечение во время стоматологии и хирургии

Пациенты, принимающие Синтром, которые подвергаются хирургическим или инвазивным процедурам, требуют тщательного наблюдения за их состоянием коагуляции. При определенных условиях, например, когда место операции ограничено и доступно для эффективного использования местных процедур для гемостаза, стоматологические и незначительные хирургические процедуры могут выполняться во время продолжающейся антикоагуляции, без чрезмерного риска кровотечения. Решение о прекращении приема Синтрома, даже на короткий период времени, должно тщательно учитывать индивидуальные риски и выгоды. Введение мостикового антикоагулянтного лечения, например, прием гепарина должен основываться на тщательной оценке ожидаемых рисков тромбозмболии и кровотечений.

Особые группы населения

Почечная недостаточность

Синтром противопоказан пациентам с тяжелой почечной недостаточностью из-за повышенного риска кровоизлияния. Следует соблюдать осторожность у пациентов с почечной недостаточностью легкой и средней степени тяжести.

Печеночная недостаточность

Синтром противопоказан пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью из-за повышенного риска кровоизлияния. Следует соблюдать осторожность у пациентов с легкой и умеренной печеночной недостаточностью.

Детская популяция

Опыт применения пероральных антикоагулянтов, включая аценокумарол, у детей остается ограниченным. Рекомендуется осторожность и более частый мониторинг PT / INR.

Престарелые

Доза ниже, чем рекомендуемая доза для взрослых может быть достаточной для пожилых пациентов. Рекомендуется осторожность и более частый мониторинг PT / INR.

Способ применения

Суточную дозировку всегда следует принимать в одно и то же время суток. Таблетку следует проглатывать целиком, запивая стаканом воды.

Противопоказания

- Беременность.
- Повышенная чувствительность к аценокумаролу и связанным с ним производным кумарина или к вспомогательным веществам Синтрома, а также к пациентам, неспособным к сотрудничеству (например, к пациентам без деменции, алкоголикам и пациентам с психическими расстройствами).
- Все состояния, при которых риск кровотечения превышает возможную клиническую пользу, например, геморрагический диатез и / или геморрагическая дискразия крови; непосредственно до или после операции на центральной нервной системе или глазах и травматической операции, включающей обширное воздействие на ткани; пептическое изъязвление или кровотечение в желудочно-кишечном тракте, мочеполовом тракте или дыхательной системе; кровоизлияния в мозг; острый перикардит; перикардальный выпот; инфекционный эндокардит; тяжелая гипертония (из-за оккультных рисков); тяжелая печеночная недостаточность или тяжелая почечная недостаточность и в случаях повышенной фибринолитической активности после операций на легких, простате или матке и т. д.

Особые предупреждения и меры предосторожности при использовании

Печеночная недостаточность

Следует проявлять осторожность у пациентов с легкой и умеренной печеночной недостаточностью, поскольку синтез факторов свертывания крови может быть нарушен или может иметь место дисфункция тромбоцитов.

Почечная недостаточность

В связи с возможностью накопления метаболитов при нарушении функции почек следует соблюдать осторожность у пациентов с почечной недостаточностью легкой и средней степени тяжести.

Сердечная недостаточность

При тяжелой сердечной недостаточности необходимо принять очень осторожную схему дозировки, поскольку застой в печени может снизить активацию гамма-карбоксилирования факторов свертывания. Тем не менее, при изменении печеночной гиперемии может возникнуть необходимость в повышении дозы.

Гематологический

Следует проявлять осторожность у пациентов с дефицитом белка C или белка S.

Кальцифилаксии

Кальцифилаксия - это редкий синдром кальцификации сосудов с некрозом кожи, связанный с высокой смертностью. Состояние в основном наблюдается у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности на диализе или у пациентов с известными факторами риска, такими как дефицит белка C или S, гиперфосфатемия, гиперкальциемия или гипоальбуминемия. Редкие случаи кальцифилаксии были зарегистрированы у пациентов, принимающих антагонисты витамина K, включая Синтром, также при отсутствии почечной недостаточности. В случае диагностики кальцифилаксии следует начать соответствующее лечение и рассмотреть вопрос о прекращении лечения с помощью Синтрома.

Особые группы населения

В педиатрических и пожилых пациентов (≥ 65 лет) рекомендуется соблюдать осторожность и более частый мониторинг PT / INR.

Разное

В случаях, когда заболевание или состояние может снижать связывание белка с Синтромом (например, тиреотоксикоз, опухоли, заболевания почек, инфекции и воспаление), следует строго соблюдать медицинский контроль.

Нарушения, влияющие на желудочно-кишечную абсорбцию, могут изменить антикоагулянтную активность Синтрома.

Во время лечения антикоагулянтами внутримышечные инъекции могут вызывать гематомы, и их следует избегать. Подкожные и внутривенные инъекции могут быть сделаны без таких осложнений.

Тщательная осторожность должна приниматься там, где необходимо сократить PT / INR (время тромбопластина) для диагностических или терапевтических процедур.

Пациенты с редкими наследственными проблемами непереносимости галактозы, дефицита лапозной лаппы или мальабсорбции глюкозы-галактозы не должны принимать это лекарство.

Лекарственное взаимодействие

Действие Синкумара усиливают аллопуринол, амиодарон, производные анилина (фенацетин и др.), андрогенные и анаболические гормоны, азапропазон, антибиотики широкого спектра действия, безафибрат, цефамандол, хлорохин, циметидин, колхицин, хлорпромазин, даназол, декстран, дисульфирам, эритромицин, производные этакриновой кислоты, глюкагон, витамин Е в высоких дозах, индометацин, изониазид, кетоконазол, хинин, хинидин, хлорамфеникол, метронидазол, миконазол, напроксен, наладиксовая кислота, парацетамол в высоких дозах и бензилпенициллин при в/в введении, производные пиразолидина (фенилбутазон и др.), пироксикам, резерпин, салицилаты, сульфаниламиды, сульфипиразон, тироксин, тамоксифен, трициклические антидепрессанты.

Действие Синкумара ослабляют барбитураты, дихлоралфеназон, фенитоин, ГКС, производные глутетимида, галоперидол, карбамазепин, колестирамин, меркаптопурин, пероральные контрацептивы, рифампицин, спиронолактон, витамин К.

Синкумар усиливает действие пероральных сульфанил-карбамидных гипогликемизирующих препаратов (глибенкламид, гликвидон, гликлазид, хлорпропазид), в связи с чем может потребоваться снижение дозы противодиабетических средств.

Беременность и кормление грудью

Синтром, как и другие производные кумарина, может быть связан с врожденными пороками развития эмбриона, поэтому Синтром противопоказан для использования во время беременности. Женщинам с детородным потенциалом следует принимать противозачаточные средства во время лечения Синтромом.

Грудное вскармливание

Аценокумарол попадает в грудное молоко, но в таких малых количествах, что нежелательных эффектов на ребенка не ожидается. Однако, в качестве меры предосторожности, ребенку следует давать 1 мг витамина К1 в неделю в качестве профилактической меры.

Решение о грудном вскармливании должно быть тщательно продумано и может включать тесты на коагуляцию и оценку состояния витамина К у младенцев, прежде чем рекомендовать женщинам кормить грудью. Женщины, которые кормят грудью и получают лечение препаратом, должны тщательно контролироваться, чтобы гарантировать, что рекомендуемые значения PT / INR не превышены.

Фертильность

Нет данных о применении Синтрома и его влиянии на фертильность у людей.

Влияние на способность управлять автомобилем и использовать машины

Синтром никак не влияет на умение водить и использовать машины.

Передозировка

Клинические проявления передозировки маловероятны при больших единичных дозах, но более вероятны после длительного применения суточных доз, превышающих те, которые необходимы терапевтически.

Направление в больницу рекомендуется для любого количества Синтрома, принятого выше терапевтической дозы.

Симптомы:

Начало и серьезность симптомов зависят от чувствительности индивидуума к оральным антикоагулянтам, степени передозировки и продолжительности лечения.

Кровотечение является характерной чертой передозировки и может произойти в течение 1-5 дней после приема. Носовые кровотечения, кровотечение, кровохарканье, желудочно-кишечные кровотечения, вагинальное кровотечение, гематурия (с почечной коликой), кожные кровоизлияния, кровоточивость десен, гематомы и кровотечение в суставах или меноррагия.

Другие симптомы включают тахикардию, гипотензию, нарушения периферического кровообращения из-за потери крови, тошноту, рвоту, диарею и боли в животе.

Лабораторные тесты покажут чрезвычайно низкое значение Quick (или высокое значение PT / INR), выраженное удлинение времени рекальцификации или времени тромбопластина и нарушенное гамма-карбоксилирование факторов II, VII, IX и X.

Лечение:

Необходимость или желательность обработки промывания желудка в дополнении к активированному углю и холестирамин введения является спорной. Преимущества этих методов лечения должны быть сбалансированы с риском кровотечения у каждого пациента.

Экстренные и вспомогательные меры:

В чрезвычайных ситуациях тяжелого кровотечения факторы свертывания могут быть возвращены к норме путем введения свежей цельной крови или свежезамороженной плазмы, комплексного концентрата или рекомбинантного фактора VIIa, дополненного витамином K1.

Противоядие:

Витамин K1 (фитоменадион) может противодействовать ингибирующему влиянию Синтрома на печеночную гамма-карбоксилирование витамин K-зависимых факторов свертывания в течение 3-5 часов. В случаях клинически незначимых кровоизлияний, таких как кратковременное кровотечение из носа или небольшие изолированные гематомы,

временное уменьшение или пропуск дозы Синтрома часто является достаточным. В случаях умеренного или тяжелого кровотечения витамин K1 можно назначать перорально.

Дозы витамина K1, превышающие 5 мг, могут вызвать устойчивость к дальнейшей антикоагулянтной терапии в течение нескольких дней. Если требуется антикоагулянт, можно временно использовать гепарин, хотя в то же время следует возобновить пероральную антикоагулянтную терапию и отменить гепарин после достижения терапевтического диапазона.

В случае опасного для жизни кровотечения внутривенные переливания свежзамороженной плазмы или цельной крови, сложного концентрата или рекомбинантного фактора VIIa, дополненного витамином K1, могут отменить эффекты Синтрома.

Синтром следует возобновить, когда МНО находится в целевом диапазоне в случае умеренного или тяжелого кровотечения.

Условия хранения

В сухом месте при температуре 15–30 °C.

Срок годности

3 года.

Условия продажи

По рецепту.