1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Sintrom 1 mg, tabletten
Sintrom 4 mg, tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Acenocoumarol 1 mg tablet
Hulpstoffen met bekend effect: Lactose (20 mg)
Acenocoumarol 4 mg tablet
Hulpstoffen met bekend effect: Lactose (304,4 mg)
Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tabletten
Sintrom 1 mg: Wit, rond, plat, met licht afgeschuinde randen. De ene kant bevat de inscriptie "CG" en de andere kant "AA".
Sintrom 4 mg: Wit, rond, plat, met afgeschuinde randen. De ene kant bevat de inscriptie "CG" en de andere kant bevat breukgleuven in de vorm van een kruis met in elk kwadrant de inscriptie "A".
De breukstreep is alleen om het breken te vereenvoudigen zodat het inslikken makkelijker gaat en niet om de tablet in gelijke doses te verdelen

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling en profylaxe van trombo-embolische aandoeningen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Algemene richtlijnen
De gevoeligheid voor anticoagulantia verschilt van patiënt tot patiënt en kan ook veranderen in de loop van de behandeling. Daarom is het noodzakelijk regelmatig protrombinetijd (PT)/ 'International Normalized Ratio' (INR)tests uit te voeren, en de dosering aan te passen aan de resultaten. Indien dit niet mogelijk is, mag men Sintrom niet toedienen.
Voor de aanpassing van de dosering aan verschillende klinische toestanden, zie rubrieken 4.4 en 4.5.

Aanvangsdosis
De dosering van Sintrom moet per persoon worden bepaald. Als de PT/INR-waarde vóór de start van de behandeling binnen het normale bereik ligt, varieert de gebruikelijke aanvangsdosis van Sintrom van 2 tot 4 mg/dag zonder toediening van een oplaaddosis. De behandeling kan ook met een oplaaddosis worden gestart, gewoonlijk 6 mg op de eerste dag en 4 mg op de tweede dag.
Als de aanvangswaarde voor PT/INR abnormaal is, moet men omzichtig tewerk gaan bij aanvang van de behandeling.
Het is mogelijk dat bij oudere patiënten, patiënten met een leveraandoening of ernstig hartfalen met levercongestie of ondervoede patiënten lagere doses vereist zijn bij aanvang van de behandeling en onderhoud ervan (zie rubriek 4.4).

De PT/INR moet dagelijks worden gemeten, beginnende vanaf de tweede of derde dosis van Sintrom en

tot het moment waarop de coagulatiestatus binnen het therapeutische bereik gestabiliseerd is. Later kan de tussenperiode tussen de tests worden verlengd, afhankelijk van de stabiliteit van de PT-/INR-resultaten. Het wordt aangeraden om de bloedstalen voor laboratoriumtests altijd op hetzelfde tijdstip van de dag af te nemen.

Onderhoudstherapie en coagulatietests
De onderhoudsdosis varieert van patiënt tot patiënt en de geschiktheid ervan moet per patiënt worden gecontroleerd aan de hand van de PT-/INR-waarden. De PT/INR moeten regelmatig worden beoordeeld, d.w.z. ten minste eenmaal per maand.
Over het algemeen ligt de onderhoudsdosis tussen 1 en 8 mg per dag, afhankelijk van de patiënt, de onderliggende ziekte, de klinische indicatie en de gewenste intensiteit van anticoagulatie.
Afhankelijk van de klinische indicatie ligt de beoogde optimale intensiteit van anticoagulatie of het therapeutische bereik over het algemeen tussen een INR-waarde van 2,0 en 3,5 (zie tabel 1). In afzonderlijke gevallen kunnen hogere INR-waarden tot 4,5 vereist zijn.

Tabel 1 – Aanbevolen INR* voor orale anticoagulant therapie

Indicatie	**Aanbevolen INR**
Profylaxe en behandeling van veneuze trombo-embolie (waaronder longembolie)	2,0 – 3,0
Atriumfibrillatie	2,0 – 3,0
Postmyocardinfarct (met verhoogd risico voor trombo-embolische complicaties)	2,0 – 3,0
Bioprothetische hartkleppen	2,0 – 3,0
Secundaire profylaxis bij patiënten met antifosfolipide-syndroom	2,0 – 3,0
Antifosfolipide-syndroom-patiënten met veneus thrombo-embolisme op een therapeutische vitamine K antagonist	2,0 – 3,5
Mechanische hartkleppen	2,0 – 3,5

* De PT die de reductie van vitamine K-afhankelijke stollingsfactoren VII, X en II weergeeft, is afhankelijk van het reactievermogen van het voor de PT-tests gebruikte tromboplastine. Het reactievermogen van het respectieve lokale tromboplastine ten opzichte van de internationale referentiebereidingen van de Wereldgezondheidsorganisatie wordt door de 'International Sensitivity Index' (ISI) weergegeven.
De 'International Normalized Ratio' (INR) werd geïntroduceerd ten behoeve van de standaardisatie van de PT. De INR is de verhouding van de PT van het geanticoaguleerde plasma van de patiënt tot de normale PT van het plasma met gebruikmaking van hetzelfde tromboplastine in hetzelfde testsysteem, verhoogd tot een waarde die door de 'International Sensitivity Index' is gedefinieerd.

Over het algemeen kan een behandeling met Sintrom worden stopgezet zonder het geneesmiddel geleidelijk te moeten verminderen. Men heeft echter gevonden dat in uiterst zeldzame gevallen en bij bepaalde patiënten met een hoog risico (bv. na een myocardinfarct) 'rebound hypercoagubiliteit' kan optreden. Bij dergelijke patiënten moet de stopzetting van een behandeling met anticoagulantia geleidelijk aan gebeuren.

Overgeslagen dosis
Het anticoagulerende effect van Sintrom duurt langer dan 24 uur. Als de patiënt de voorgeschreven dosis Sintrom op het geplande tijdstip vergeet te nemen moet de dosis diezelfde dag zo snel mogelijk worden genomen. De patiënt mag de dagelijkse dosis niet verdubbelen om een overgeslagen dosis in te halen, maar moet zijn of haar arts raadplegen.

Overschakeling van een behandeling met heparine
Bij klinische situaties waarbij een snelle anticoagulatie vereist is, wordt de voorkeur gegeven aan een aanvankelijke behandeling met heparine vermits het anticoagulerende effect van Sintrom vertraagd is. Overschakeling op Sintrom kan gelijktijdig met de behandeling met heparine worden gestart of kan worden uitgesteld, afhankelijk van de klinische situatie. Om een continue anticoagulatie te garanderen raadt men aan de behandeling met een volledige dosis heparine voorts voor te schrijven voor gedurende

minstens 4 dagen na initiatie van Sintrom en om heparinetherapie voort te zetten tot de INR binnen het doelbereik zit voor gedurende minstens twee opeenvolgende dagen. Tijdens de overgangsfase moet de anticoagulatie zorgvuldig worden gecontroleerd.

Behandeling tijdens een tandheelkundige en chirurgische ingreep
Bij patiënten die met Sintrom worden behandeld en een chirurgische of invasieve ingreep moeten ondergaan, moet de coagulatiestatus zorgvuldig worden gecontroleerd. Onder bepaalde omstandigheden, bv. wanneer de plaats van de ingreep beperkt is en toegankelijk is voor een doeltreffend gebruik van lokale procedures voor hemostase, kunnen tandheelkundige en kleinere chirurgische ingrepen tijdens voortgezette anticoagulatie worden uitgevoerd zonder onnodig risico van bloeding. Bij de beslissing om Sintrom stop te zetten, zelfs voor korte tijd, moeten de persoonlijke risico's en voordelen zorgvuldig tegen elkaar worden afgewogen. Bij aanvang van het overbruggen van een behandeling met anticoagulantia met bv. heparine moeten de verwachte risico's van trombo-embolie en bloeding zorgvuldig in overweging zijn genomen.

Dosering en wijze van toediening bij speciale patiënten

Pediatrische patiënten
Men beschikt slechts over beperkte ervaring met orale anticoagulantia, waaronder acenocoumarol, bij kinderen. Het wordt aanbevolen voorzichtig te werk te gaan en de PT/INR vaker te controleren (zie rubriek 4.4).

Gebruik bij bejaarden
Bij oudere patiënten kan een lagere aanvangs- en onderhoudsdosis nodig zijn. Het wordt aanbevolen voorzichtig te werk te gaan en de PT/INR vaker te controleren (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

Patiënten met nierinsufficiëntie
Sintrom is gecontra-indiceerd voor gebruik bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie gezien het verhoogde risico op bloeding. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met milde tot matige nierinsufficiëntie (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

Patiënten met leverinsufficiëntie
Sintrom is gecontra-indiceerd voor gebruik bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie gezien het verhoogde risico op bloeding. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met milde tot matige leverinsufficiëntie (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

Wijze van toediening
De dagdosis van Sintrom moet steeds in 1 inname worden toegediend.
De dagelijkse dosis moet altijd op dezelfde moment van de dag ingenomen worden. De tablet moet in zijn geheel ingeslikt worden met een glas water.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor acenocoumarol en gerelateerde derivaten van coumarin of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Zwangerschap.
- Patiënten die niet kunnen meewerken en niet gecontroleerd kunnen worden. (bv. niet gecontroleerde seniele patiënten, drankverslaafden en patiënten met psychiatrische aandoeningen).
- Sintrom is eveneens tegenaangewezen bij alle pathologische toestanden bij dewelke het risico voor bloeding groter is dan het mogelijk klinisch voordeel, bv.:
    - hemorragische diathese en/of bloeddyscrasie;
    - kort vóór of na heelkundige ingrepen op het centraal zenuwstelsel en op de ogen en kort vóór of na traumatiserende heelkunde met extensieve weefselblootstelling;
    - maagzweer of bloeding in de gastro-intestinale tractus, de urogenitale tractus of het ademhalingsstelsel; cerebro-vasculaire bloedingen; pericarditis en pericardiale uitstorting en

infectieuze endocarditis;
- ernstige hypertensie; ernstige lever- en nieraandoening (zie rubriek 4.2);
- verhoogde fibrinolytische activiteit, zoals wordt vastgesteld na heelkundige interventies op longen, prostaat, uterus, enz.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Leverinsufficiëntie
Bijzondere voorzichtigheid is vereist bij patiënten met een lichte tot matige leverinsufficiëntie, daar bij deze laatsten de aanmaak van stollingsfactoren kan gestoord zijn of omdat deze patiënten een onderliggende trombocytaire dysfunctie kunnen hebben (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

Nierinsufficiëntie
Vanwege de mogelijkheid van ophoping van metabolieten die bestaat bij een verminderde nierfunctie, dient voorzichtigheid te worden betracht bij patiënten met lichte tot matige nierinsufficiëntie (zie rubrieken 4.2 en 5.2).

Nefropathie gerelateerd aan antistollingsmiddel:
Bij patiënten met veranderde glomerulaire integriteit of met een voorgeschiedenis van nierziekte kan acuut nierletsel optreden, mogelijk in verband met episodes van overmatige antistollingstherapie en hematurie. Er zijn enkele gevallen gemeld bij patiënten zonder reeds bestaande nierziekte. Nauwgezette monitoring, inclusief evaluatie van de nierfunctie, wordt aanbevolen bij patiënten met een supratherapeutische INR en hematurie (inclusief microscopisch).

Hartfalen
Ingeval van ernstige hartinsufficiëntie dient er een zeer precies doseringsschema toegepast te worden, daar ingeval van hepatische congestie de activering of de gamma-carboxylering van de coagulatiefactoren verminderd kan zijn (zie rubriek 4.2). Toch kan het nodig blijken de dosis te verhogen wanneer er een verbetering van de hepatische congestie optreedt.

Hematologische stoornissen
Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met een gekend of vermoedelijk (bijv. abnormale bloeding na verwonding) tekort aan proteïne C of proteïne S (zie rubriek 4.8).

Bijzonder populaties
Bij bejaarde patiënten vereist een anticoagulerende behandeling bijzondere oplettendheid. De patiënt compliance is van groot belang. Speciale aandacht dient in dit verband te worden besteed aan chronische drankverslaafden.
Bij pediatrische en oudere patiënten (≥ 65 jaar) is voorzichtigheid en een frequentere controle van de PT/INR aanbevolen (zie rubriek 4.2).

Calciphylaxis
Calciphylaxis is een zeldzaam voorkomend syndroom van aderverkalking met huidnecrose, dat in verband wordt gebracht met een hoge mortaliteit. De aandoening wordt hoofdzakelijk waargenomen bij dialysepatiënten in het eindstadium van hun nierziekte of bij patiënten met bekende risicofactoren als proteïne C- of S-deficiëntie, hyperfosfatemie, hypercalciëmie of hypoalbuminemie. Er is melding gemaakt van slechts enkele gevallen van calciphylaxis bij patiënten die vitamine K-antagonisten kregen waaronder Sintrom, ook al was bij hen geen sprake van nierziekte.

Indien calciphylaxis wordt vastgesteld moet worden begonnen met een passende behandeling en dient te worden overwogen of de behandeling met Sintrom moet worden gestaakt.

Bloedingen
Sintrom kan ernstige (waaronder hemorragische en hypovolemische shock) of dodelijke bloedingen veroorzaken. Risicofactoren voor bloedingen zijn onder meer hoge intensiteit van antistolling (INR

> 4.0), leeftijd ≥ 65, geschiedenis van zeer variabele INR's, voorgeschiedenis van gastro-intestinale bloedingen, hypertensie, cerebrovasculaire aandoeningen, ernstige hartaandoeningen, bloedarmoede, maligniteit, trauma, nierfalen, gelijktijdige medicatie (zie rubriek 4.5 Interacties). Regelmatige monitoring van de INR moet worden uitgevoerd bij alle behandelde patiënten.

Diversen
Een strikte medische controle is noodzakelijk bij situaties of aandoeningen die de proteïnebinding van Sintrom kunnen verminderen: in geval van bv. thyrotoxicose, tumoren, nieraandoeningen, infecties en inflammatie.
Het anticoagulerend effect van Sintrom kan gewijzigd worden door aandoeningen die de gastro-intestinale resorptie beïnvloeden.

Tijdens een behandeling met anticoagulantia kunnen intramusculaire injecties hematomen veroorzaken, en zij moeten derhalve vermeden worden. Subcutane en intraveneuze injecties leiden niet tot zulke verwikkelingen.
Indien omwille van diagnostische of therapeutische interventies (bv. angiografie, lumbaalpunctie, kleine heelkunde, tandextracties, enz.) de PT/INR dient verkort te worden, moet dit met de grootste zorg geschieden.

Sintrom-tabletten bevatten lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose-malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Voorafgaandelijke opmerkingen
Er zijn talrijke mogelijke interacties tussen coumarinen en andere geneesmiddelen. De mechanismen van deze interacties hebben betrekking op stoornissen van de absorptie, de inhibitie of inductie van het metaboliserende enzymatische systeem (hoofdzakelijk CYP2C9, zie rubriek 5.2), en de beperkte beschikbaarheid van vitamine K die nodig is voor gamma-carboxylering van de factoren van het protrombine-complex. Het is belangrijk op te merken dat sommige geneesmiddelen met meer dan één mechanisme een interactie kunnen vertonen. Elke vorm van behandeling kan een risico van interactie inhouden, hoewel niet alle interacties significant zullen zijn. Vandaar is het belangrijk, wanneer men een geneesmiddel voorschrijft in combinatie met Sintrom of wanneer men de inname van een geneesmiddel, dat samen met Sintrom toegediend werd onderbreekt, de patiënt aandachtig te volgen en vaak (b.v. tweemaal per week) de INR-waarde te meten, tot die weer stabiel is.

Interacties waardoor gelijktijdig gebruik niet wordt aangeraden

Effecten van andere geneesmiddelen op acenocoumarol

***De volgende geneesmiddelen versterken de anticoagulerende werking van acenocoumarol en/of wijzigen de hemostase, waardoor de kans op bloedingen toenemen*:**
Heparine (behalve in situaties die een snelle anticoagulatie vereisen), antibiotica (b.v. clindamycine), inhibitoren van de bloedplaatsjesaggregatie zoals salicylzuur en zijn derivaten (b.v. acetylsalicylzuur, para-aminosalicylzuur, diflunisal), fenylbutazon of andere pyrazolonderivaten (b.v. sulfinpyrazon), een hoge intraveneuze dosis methylprednisolon, ticlopidine en clopidogrel. Daarom wordt gelijktijdig gebruik van Sintrom en deze stoffen niet aanbevolen.
Er is een verhoogd risico voor gastro-intestinale hemorragie indien andere non-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen (bvb. ibuprofen, diclofenac, naproxen, piroxicam) inclusief cyclo-oxygenase-2 remmers (e.g. celecoxib) gelijktijdig gebruikt worden met Sintrom voor een langdurige periode.
Het gebruik van Sintrom in combinatie met deze stoffen wordt daarom niet aanbevolen. Wanneer men Sintrom voorschrijft in combinatie met deze geneesmiddelen, wordt aangeraden meer frequente coagulatietests uit te voeren.

Interacties om rekening mee te houden
***De volgende geneesmiddelen kunnen het anticoagulerend effect van acenocoumarol versterken*:**
allopurinol, anabole steroïden, androgenen, anti-aritmica (b.v. amiodaron, quinidine), antibiotica (b.v. erythromycine, tetracyclinen, neomycine, chlooramfenicol, amoxycilline, cephalosporinen van de tweede en derde generatie), fluoroquinolones (b.v. ofloxacine, pefloxacine, norfloxacine, ciprofloxacine, levofloxacine), fibraten (b.v. clofibrinezuur), disulfiram, etacrynezuur, glucagon, cimetidine, imidazolderivaten (b.v. metronidazol en, zelfs indien lokaal toegediend, miconazol), paracetamol, selectieve serotonineheropnameremmers SSRI's (bv. citalopram, fluoxetine, sertraline), statinen (bv. fluvastatine, atorvastatine, simvastatine) sulfamiden inclusief co-trimoxazolen (= sulfamethoxazol + trimethoprim), sulfonylureumderivaten zoals tolbutamide en chlorpropamide, schildklierhormonen (inclusief dextrothyroxine), sulfinpyrazon, interferon alpha 2b, tamoxifen, tramadol, protonpompinhibitoren (bijv. omeprazol), plasminogeenactivatoren (bijv. urokinase, streptokinase en alteplase), thrombine-inhibitoren (bijv. argatroben), prokinetica (bijv. cisapride), antacida (bijv. magnesiumhydroxide) en viloxazine.
Vitamine E en corticosteroïden (bijv. methylprednisolon, prednison) kunnen het anticoagulerende effect van coumarinederivaten versterken.

CYP2C9-remmers kunnen het anticoagulerende effect van acenocoumarol versterken.
Cisapride verhoogt de gastro-intestinale motiliteit en kan de absorptie van orale anticoagulantia verhogen.

Verhoogde INR is gemeld bij patiënten die glucosamine en orale vitamine K-antagonisten gebruikten. Patiënten die met orale vitamine K-antagonisten worden behandeld, moeten derhalve nauwlettend worden gecontroleerd op het moment dat de behandeling met glucosamine wordt gestart of stopgezet.

De volgende geneesmiddelen kunnen het anti-coagulerend effect van Sintrom verminderen:
aminogluthetimide, antineoplastica (azathioprine, 6-mercaptopurine), barbituraten (bv. phenobarbital), primidon, carbamazepine, cholestyramine (zie rubriek 4.9), hiv-protease-remmers (bv. ritonavir, nelfinavir), griseofulvine, orale contraceptiva, rifampicine en sint-janskruid / hypericum perforatum (deze interactie werd beschreven met warfarine en fenprocoumon en kan voor acenocoumarol niet worden uitgesloten).
Semaglutide kan de absorptie van acenocoumarol verminderen omdat het de maaglediging vertraagt.
Induceerders van CYP2C9, CYP2C19 of CYP3A4 kunnen het anticoagulerende effect van acenocoumarol doen dalen.
Aangezien noch de ernst noch de eerste symptomen van interacties kunnen voorspeld worden, moeten patiënten die behandeld worden met Sintrom, alcoholgebruik beperken, vooral wanneer hun leverfunctie tevens aangetast is.

Voedingsmiddelen met een hoog vitamine K-gehalte
De werking van coumarinederivaten kan ook beïnvloed worden door de voeding (afhankelijk van de hoeveelheid vitamine K die het voedsel bevat).
Voedingsmiddelen rijk aan vitamine K kunnen de effecten van Sintrom verminderen.

Effecten van acenocoumarol op andere geneesmiddelen
Bij simultane behandeling met hydantoïnederivaten (zoals fenytoïne) kan de plasmaconcentratie van de hydantoïnederivaten stijgen. Bij simultane behandeling met fenytoïne kan er een toename en afname van het effect van acenocoumarol optreden.
Sintrom kan het hypoglycemiërend effect van sulfonylureumderivaten versterken.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap
Daar Sintrom, zoals andere coumarinederivaten, congenitale misvormingen van het embryo kan veroorzaken, is dit geneesmiddel gecontraïndiceerd tijdens de zwangerschap (zie rubriek 4.3).

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moet effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling.

Borstvoeding
Sintrom komt in de moedermelk terecht van moeders die borstvoeding geven, maar – met de beperkte gegevens die beschikbaar zijn – zijn de hoeveelheden in moedermelk klein en over het algemeen worden er geen bijwerkingen verwacht bij het kind.
De beslissing om borstvoeding te geven moet zorgvuldig worden overwogen en kan bestaan uit de beoordeling van coagulatietests en de vitamine K-status bij kinderen voordat men vrouwen aanraadt borstvoeding te geven. Vrouwen die borstvoeding geven en met Sintrom worden behandeld, moeten zorgvuldig worden opgevolgd om zeker te zijn dat de aanbevolen PT-/INR-waarden niet worden overschreden.
Bij borstvoeding moet het kind 1 mg vitamine K1 per week als profylacticum worden gegeven.

Vruchtbaarheid
Er zijn geen gegevens beschikbaar over het gebruik van Sintrom en zijn effect op de vruchtbaarheid bij mensen.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Sintrom heeft geen bekende effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Patiënten moeten echter worden geadviseerd hun anticoagulantiekaart bij te houden.

4.8 Bijwerkingen

Bijwerkingen (tabel 2) worden vermeld per systeem/orgaanklasse volgens MedDRA. Binnen iedere systeem/orgaanklasse staan de bijwerkingen gerangschikt opfrequentie, waarbij de meest frequente bijwerking eerst wordt vermeld. Binnen iedere frequentiegroep staan de bijwerkingen vermeld in aflopende volgorde van ernst. Daarnaast is de corresponderende frequentiecategorie voor iedere bijwerking gebaseerd op de volgende conventie (CIOMS III): zeer vaak (≥ 1/10); vaak (≥ 1/100, < 1/10); soms (≥ 1/1.000, < 1/100); zelden (≥ 1/10.000, < 1/1.000); zeer zelden (< 1/10.000), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Sommige van de bijwerkingen zijn met de hieronder aangegeven frequenties vastgesteld tijdens klinische onderzoeken en in epidemiologische studies. Sommige van de bijwerkingen zijn echter spontaan gerapporteerd tijdens postmarketinggebruik.

Bloedingen
Bloedingen in verschillende organen vormen een neveneffect dat frequent met Sintrom geassocieerd wordt. Of dit neveneffect optreedt, hangt af van de geneesmiddeldosis, de leeftijd van de patiënt en de aard van de onderliggende aandoening.

Tabel 2

Immuunsysteemaandoeningen	
Zelden:	Overgevoeligheid (bv. urticaria, huiduitslag)
Bloedvataandoeningen	
Vaak:	Bloedingen
Zeer zelden:	Vasculitis
Maagdarmstelselaandoeningen	
Zelden:	Verminderde eetlust, misselijkheid, braken
Lever- en galaandoeningen	
Zeer zelden:	Leverletsel
Huid- en onderhuidaandoeningen	
Zelden:	Alopecie
Zeer zelden:	huidnecrose (hemmoragisch)*
Frequentie niet bekend:	Calciphylaxis

Bloed- en Lymfesysteemaandoening	
Frequentie niet bekend:	Bloedarmoede (secundair bloedverlies tot hemorragie)
Nier- en urinewegaandoeningen	
Frequentie 'niet bekend':	Nefropathie gerelateerd aan antistollingsmiddel (zie rubriek 4.4)

* gewoonlijk geassocieerd met een congenitaal gebrek aan proteïne C of diens cofactor, proteïne S)

Melding van vermoedelijke bijwerkingen
Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten
www.fagg.be
Afdeling Vigilantie:
Website: www.eenbijwerkingmelden.be
e-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

De noodzaak, of wenselijkheid, van behandeling met Ipecac-siroop, maagspoeling in aanvulling tot actieve kool en toediening van cholestyramine is controversieel. De voordelen van deze behandelingen moeten per patiënt afgewogen worden tegen het risico op bloedingen.
Hoewel enkelvoudige doses, zelfs zeer hoge doses, meestal niet gevaarlijk blijken te zijn, kunnen klinische manifestaties van overdosering voorkomen bij langdurig gebruik van dagdosissen die hoger liggen dan deze nodig voor de behandeling.

Tekenen en symptomen
De individuele gevoeligheid van de patiënt aan orale anticoagulantia, de ernst van de overdosering en de innameduur van het geneesmiddel zijn van beslissend belang voor het optreden en de ernst van de symptomen.
Bloeden is het belangrijkste teken van een intoxicatie met orale anti-coagulantia. De symptomen, die het meest waargenomen worden, zijn: huidbloedingen (80 %), hematurie (52 %), hematomen, gastro-intestinale bloedingen, haematemesis, vaginale bloedingen, epistaxis, bloedingen van het tandvlees en gewrichtsbloedingen.
Indien hemorragische verschijnselen optreden, dient men de INR te bepalen. Een INR-waarde hoger dan 3,0 vereist een verlaging van de dosis, het weglaten van één tot meerdere doses anticoagulantia of de toediening van vitamine K (zie 'Tegengif').
Laboratoriumtests wijzen op een zeer lage Quick-tijd-waarde (of hoge INR-waarde), een uitgesproken verlenging van de recalcificatietijd of de tromboplastinetijd, en een gestoorde gamma-carboxylering der factoren II, VII, IX en X.

Behandeling
Indien de patiënt vooraf geen anticoagulantia genomen heeft, indien hij behandeld wordt binnen het uur na de inname, indien hij niet verward is, in coma ligt of stuiptrekkingen heeft, en indien er geen enkele vorm van bloedingen ontdekt wordt, moet men de patiënt doen braken door toediening van ipecacuanhastroop, of moet men een maagspoeling doen met behulp van een grote maagsonde. Men moet zich hierbij bewust zijn van het feit dat een maagspoeling eveneens een bloeding kan veroorzaken. Na de maagspoeling dient men actieve kool toe. Patiënten die reeds anticoagulantia krijgen, mag men niet doen braken. Het omkeren van het anticoagulerend effect door middel van vitamine K kan gevaarlijk zijn bij patiënten bij wie een permanente anticoagulatie vereist is (b.v. hartklepprothesen).
Cholestyramine kan de eliminatie van het product aanzienlijk doen toenemen door inhibitie van de enterohepatische cyclus.

Noodmaatregelen en ondersteunende maatregelen
Wanneer er sprake is van een levensbedreigende bloeding bij eender welk niveau van INR, moeten de stollingsfactoren genormaliseerd worden door een totale bloedtransfusie met vers bloed of diepgekoelde plasmaconcentraten, protrombine complex concentraat of recombinante factor VIIa met vitamine K1 als supplement uit te voeren.

Tegengif
Vitamine K1 (phytomenadion) kan het remmend effect van Sintrom op hepatische gamma-carboxylatie van de vitamine K-afhankelijke stollingsfactoren binnen 3-5 uur tegenwerken.

In geval van klinisch insignificante bloedingen (INR < 4,5), zoals een korte neusbloeding of kleine geïsoleerde hematomen, is een tijdelijke reductie of omissie van de dosis Sintrom vaak voldoende. In geval van verhoogde INR (INR 4,5 – 10) met geen significante bloeding, moet de behandeling met Sintrom onderbroken worden. In geval van verhoogde INR (INR > 10) met geen significante bloeding, moet de behandeling met Sintrom onderbroken en 1 – 5 mg vitamine K1 oraal toegediend worden.

Als er evidentie is van significante bloeding (bij eender welk niveau van INR), behandeling met Sintrom onderbreken en 5-10 mg vitamine K1 zeer langzaam intraveneus toedienen (aan een snelheid niet hoger dan 1 mg per minuut). Sintrom moet heringenomen worden wanneer de INR binnen doelbereik is in geval van matige tot ernstige bloeding.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antitrombotica, vitamine K-antagonisten. ATC-code: B01AA07

Werkingsmechanisme
Acenocoumarol, het werkzame bestanddeel van Sintrom, is een coumarinederivaat en werkt als een vitamine K-antagonist. Vitamine K-antagonisten produceren hun anticoagulerende effect door de vitamine K-epoxide-reductase af te remmen met een daaropvolgende reductie van gamma-carboxylering van bepaalde glutaminezuurmoleculen gelokaliseerd op verschillende plaatsen vlakbij het N-terminale uiteinde van de stollingsfactoren II (protrombine), VII, IX en X en van proteïne C en diens cofactor, proteïne S.

Farmacodynamische effecten
Deze gamma-carboxylering is van groot belang voor de interactie van deze stollingsfactoren met calciumionen. Zonder deze reactie kan de bloedstolling niet op gang worden gebracht.

Klinische werkzaamheid en veiligheid
Afhankelijk van de aanvangsdosis, verwekt acenocoumarol binnen ongeveer 36 - 72 uur een verlenging van de PT/INR. Deze laatste wordt, na stopzetten van de behandeling, meestal na enkele dagen weer normaal.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie
Acenocoumarol wordt na orale toediening snel geresorbeerd, en heeft een systemische beschikbaarheid van ten minste 60 % van de toegediende dosis. Na toediening van één enkele dosis van 10 mg worden binnen 1 - 3 uur piekplasmaconcentraties bereikt van 0,3 ± 0,05 microgram/ml. Binnen een dosisbereik van 8 - 16 mg zijn piekplasmaconcentraties en oppervlakten onder de plasmaconcentratiecurve (AUC) evenredig met de toegediende dosis.
De plasmaconcentraties verschillen zodanig van patiënt tot patiënt dat er geen correlatie kan vastgesteld

worden tussen de acenocoumarol plasmaspiegels en de schijnbare protrombinespiegels.

Distributie
Het grootste gedeelte van het toegediende acenocoumarol bevindt zich in de plasmafractie van het bloed. De binding aan plasma-eiwitten, voornamelijk aan albumine, bedraagt 98,7 %. Het schijnbare distributievolume bedraagt 0,16 - 0,18 l/kg voor het R(+) enantiomeer en 0,22 - 0,34 l/kg voor het S(-) enantiomeer.
Acenocoumarol gaat over in de moedermelk, doch slechts in zeer kleine hoeveelheden, niet detecteerbaar door de gangbare analyse-methoden. Het gaat eveneens door de placentabarrière (zie rubriek 4.6).

Biotransformatie
Acenocoumarol ondergaat een sterke metabolisatie. 6- en 7-hydroxylderivaten van beide enantiomeren van acenocoumarol zijn de belangrijkste metabolieten en het cytochroom P450 2C9 is de belangrijkste katalysator bij de vorming van deze vier metabolieten. Dit enzym komt ook tussen in het metabolisme van tolbutamide, phenytoin, en sommige belangrijke NSAIDs (ibuprofen, diclofenac, naproxen, piroxicam). Andere enzymen die bij het metabolisme van (R)-acenocoumarol betrokken zijn, zijn CYP1A2 en CYP2C19. Reductie van de ketongroep resulteert in 2 verschillende carbinolmetabolieten. Reductie van de stikstofgroep resulteert in een aminometaboliet. Geen enkele van de metabolieten draagt bij de mens bij tot de anticoagulerende werking van de moedersubstantie, maar ze zijn allemaal werkzaam bij dierlijke modellen. CYP2C9-gerelateerde genetische variabiliteit neemt 14% van de interindividuele variabiliteit bij de farmacodynamische respons van acenocoumarol voor zijn rekening.

Eliminatie
De plasma-eliminatie halfwaardetijd van acenocoumarol bedraagt 8 - 11 uur. De schijnbare plasmaklaring bedraagt 3,6 l/u. na orale toediening. De totale plasmaklaring van het R(+)-enantiomeer, die een significant hogere anticoagulerende activiteit bezit, is veel zwakker dan die van het S(-)-enantiomeer.
Slechts 0,12 - 0,18 % van de dosis wordt onveranderd in de urine uitgescheiden. De cumulatieve eliminatie over 1 week van metabolieten en acenocoumarol bedraagt in de urine 60 % van de dosis en in de faeces 29 % van de dosis.

Speciale populaties

Geriatrische patiënten
Uit een studie bleek dat de plasmaconcentraties van acenocoumarol, die leidden tot een bepaalde concentratie protrombine, hoger zijn bij bejaarde patiënten ouder dan 70 dan bij jongere patiënten, ondanks het feit dat de toegediende doses niet hoger waren.

Leverfalen
Er is geen klinische farmacokinetische informatie aangaande acenocoumarol bij leverfalen beschikbaar. Gebaseerd op het metabolisme van acenocoumarol en mogelijke gereduceerde enzymactiviteit, is CYP2C9, CYP1A2 en CYP3A4-klaring waarschijnlijk gereduceerd. Daarom is het gebruik van acenocoumarol gecontra-indiceerd bij patiënten met ernstige leverfalen en is voorzichtigheid geboden bij patiënten met mild tot matig leverfalen.

Nierfalen
Er is geen klinische farmacokinetische informatie aangaande acenocoumarol bij nierfalen beschikbaar. Gebaseerd op de urinaire excretie van acenocoumarol, valt de mogelijkheid van accumulatie van metabolieten bij een verminderde nierfunctie niet uit te sluiten. Daarom is het gebruik van acenocoumarol gecontra-indiceerd bij patiënten met ernstig nierfalen en is voorzichtigheid geboden bij patiënten met mild tot matig nierfalen.

Etniciteit
CYP2C9 enzymsystemen komen polymorf tot expressie en de frequentie hiervan in de populatie

verschilt. Bij mensen van het Caucasische ras, is de frequentie van voorkomen van CYP2C9*2 en CYP2C9*3, 12% en 8%, respectievelijk. Patiënten met één of meer van deze variante allelen hebben een verminderde klaring van S-acenocoumarol. Bij Afrikaanse patiënten is de frequentie van voorkomen van CYP2C9*2 en CYP2C9*3 veel lager, 1-4% en 0,5-2,3%, respectievelijk in vergelijking met Caucasische patiënten. De Japanse populatie heeft lagere allelfrequenties van 0,1% en 1-6% voor CYP2C9*2 en CYP2C9*3, respectievelijk. De onderhoudsdosis acenocoumarol verschilt gebaseerd op het genotype.

Gedetailleerde informatie over gemiddelde en mediane onderhoudsdosis gebaseerd op het CYP2C9 genotype is weergegeven in onderstaande tabel:

Tabel 3. CYP2C9 genotype en onderhoudsdosis acenocoumarol

Genotype	***N***	***Gemiddelde dosis (mg/week)***	***SD***	***Mediane dosis (mg/week)***	***Range***
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

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Toxiciteit
Na een enkele (acute) orale en/of intraveneuze dosis, vertoonde acenocoumarol een lage graad van toxiciteit in muizen, ratten en konijnen. Bij honden werd een hoge acute orale toxiciteit gezien. In herhaalde-dosis studies, wordt de lever aanzien als het doelhoofdorgaan qua toxiciteit van coumarine-derivaten waaronder acenocoumarol. De toediening van deze stoffen aan excessieve farmacologische doses kan bloedingen veroorzaken.

Reproductietoxiciteit, teratogeniciteit
Er werden geen reproductietoxiciteitsstudies uitgevoerd met acenocoumarol. Echter kunnen placentale en transplacentale interferentie met vitamine K afhankelijke stollingsfactoren aanleiding geven tot embryonische of foetale anomalieën en neonatale bloedingen bij zowel dieren als mensen (zie ook rubriek 4.6).

Mutageniciteit
Uit onderzoeken op bacteriële en zoogdiercellen *in vitro*, waaronder een DNA repair assay op rat-hepatocyten, kan het afgeleid worden dat acenocoumarol en/of diens metabolieten, geen mutagene effecten uitoefenen. Een *in vitro*-studie op humane lymfocyten heeft een milde mutagene activiteit aangetoond bij een concentratie van acenocoumarol 500 tot 1000 maal hoger dan concentraties aangetoond in menselijk plasma na medicatie met acenocoumarol.

Carcinogeniciteit
Er werden geen blootstellingsstudies gedurende de levensloop uitgevoerd. Coumarine induceerde een verhoging in de incidentie van long- en goedaardige levertumoren bij muizen, en lever- en goedaardige niertumoren bij ratten. Levertumoren bij ratten en longtumoren bij muizen worden begrepen geassocieerd te zijn met species-specifieke metabole pathways bij deze species. Hepatotoxiciteit van coumarine en zijn derivaten bij de rat worden begrepen geassocieerd te zijn met enzyminductie en de metabole pathway van coumarine en/of zijn metabolieten eigenaardig aan de knaagdierspecies. Niertumoren waargenomen bij mannelijke muizen worden aanzien als een species-specifiek effect.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Sintrom 1 mg: colloïdaal siliciumzuur, lactose, hypromellose, maïszetmeel, magnesiumstearaat, talk.
Sintrom 4 mg: colloïdaal siliciumzuur, lactose, maïszetmeel, magnesiumstearaat.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

6.3 Houdbaarheid

Sintrom 1 mg: 3 jaar
Sintrom 4 mg: 5 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Sintrom 1 mg: verpakking met 100 tabletten.
Sintrom 4 mg: verpakkingen met 20 en 200 (ziekenhuis) tabletten met kruisgleuf.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Sintrom 1 mg: BE085355
Sintrom 4 mg: BE086685

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 01 april 1962
Datum van laatste verlenging: 15 juli 2011

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Goedkeuringsdatum: 08/2025