República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Disposición

Número: DI-2018-3021-APN-ANMAT#MSYDS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 27 de Diciembre de 2018

Referencia: EX-2018-35711663-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2018-35711663-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma NOVA ARGENTIA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada SINTROM / ACENOCUMAROL Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS, ACENOCUMAROL 1 mg – 4 mg; aprobada por Certificado N° 21.560.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE

MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1°. – Autorízase a la firma NOVA ARGENTIA S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada SINTROM / ACENOCUMAROL Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS, ACENOCUMAROL 1 mg – 4 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2018-54005282-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante

en el documento IF-2018-54005511-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2°. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 21.560, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3°. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y prospectos e información para el paciente.

EX-2018-35711663-APN-DGA#ANMAT

Jfs

Digitally signed by BELLOSO Waldo Horacio
Date: 2018.12.27 09:38:15 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Waldo HORACIO BELLOSO
SubAdministrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.12.27 09:38:20 -03'00'

ORIGINAL

PROYECTO DE PROSPECTO

SINTROM® 1 mg : Industria Española

SINTROM® 4 mg : Industria Italiana

VENTA BAJO RECETA

SINTROM®

ACENOCUMAROL

Comprimidos

Vía oral

FÓRMULAS

SINTROM® 1 mg cada comprimido contiene: Acenocumarol 1 mg. Excipientes: Dióxido de silicio 2,50 mg; Hidroxipropimetil celulosa 1,80 mg; Lactosa 20,00 mg; Estearato de magnesio 0,20 mg; Almidón de maíz 23,00 mg; Talco 1,50 mg.

SINTROM® 4 mg cada comprimido contiene: Acenocumarol 4,00 mg. Excipientes: Dióxido de silicio 8,40 mg; Lactosa 304,40 mg; Estearato de magnesio 0,80 mg; Almidón de maíz 224,80 mg; Almidón de maíz STA-Rx 1500 22,60 mg.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Anticoagulante.
Grupo farmacoterapéutico: Antitrombóticos, antagonistas de la vitamina K.
Código ATC: B01AA07.

INDICACIONES

Tratamiento y profilaxis de afecciones tromboembólicas.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Acenocumarol, principio activo de Sintrom®, es un derivado cumarínico y actúa como antagonista de la vitamina K.

Los antagonistas de la vitamina K producen su efecto anticoagulante por inhibición de la vitamina K-epóxido-reductasa, con la posterior reducción de la gamma-carboxilación de ciertas moléculas de ácido glutámico que se encuentran en varios sitios cerca del extremo terminal de los factores de coagulación II (protrombina), VII, IX y X, y de la proteína C o su cofactor, la proteína S. Esta gamma-carboxilación tiene gran importancia en relación con la interacción de los factores de coagulación mencionados con los iones Ca. Sin esta reacción, no se puede iniciar la coagulación sanguínea.

Dependiendo de la dosificación inicial, acenocumarol induce una prolongación del TP/RIN aproximadamente en 36-72 horas. Tras suspender la medicación, el TP/RIN suele recuperar sus valores normales al cabo de unos pocos días.

JORGELINA D'ANGELO
APODERADA

Farmacocinética

Absorción

Acenocumarol, una mezcla racémica de los enantiómeros ópticos R(+) y S(-), es rápidamente absorbido por vía oral; a nivel sistémico está disponible por lo menos un 60% de la dosis. Se logran concentraciones plasmáticas máximas de 0,3 ± 0,05 µg /mL en un plazo de 1 a 3 horas después de la administración de una dosis única de 10 mg. Las concentraciones plasmáticas máximas y las áreas bajo la curva de concentración sanguínea (ABC) son proporcionales al tamaño de la dosis por sobre un rango de dosis de 8 a 16 mg.

Las concentraciones plasmáticas interpacientes varían en tal extensión que no puede establecerse una correlación entre la dosis, las concentraciones plasmáticas de acenocumarol y el nivel de protrombina aparente.

Distribución

La mayor parte de acenocumarol administrado se encuentra en la fracción plasmática de la sangre, mientras que el 98,7% se une a proteínas plasmáticas, sobre todo a la albúmina. El volumen de distribución aparente es de 0,16 a 0,18 L/Kg en el caso del enantiómero R(+) y de 0,22 a 0,34 L/Kg en el caso del enantiómero S(-).

Acenocumarol pasa a la leche materna, pero sólo en muy pequeñas cantidades, que no pueden ser detectadas por medio de los métodos analíticos usuales. Atraviesa asimismo la barrera placentaria (Ver "MUJERES EN EDAD FÉRTIL, EMBARAZO, LACTANCIA Y FERTILIDAD").

Biotransformación

Acenocumarol es extensamente metabolizado. Los productos de la 6- y 7-hidroxilación de ambos enantiómeros de acenocumarol son los principales metabolitos y el citocromo P450 2C9 es el catalizador principal en la formación de estos cuatro metabolitos. Otras enzimas implicadas en el metabolismo del (R)-acenocumarol son CYP1A2 y CYP2C19. Por reducción del grupo ceto se forman dos metabolitos diferentes del carbinol. La reducción del grupo nitro conduce a un metabolito amino. Ninguno de estos metabolitos contribuye a la actividad anticoagulante de la droga original en el ser humano, pero todos ellos son activos en un modelo animal.

La variabilidad genética relacionadas con CYP2C9 que actúan en su metabolismo supone el 14% de la variabilidad interindividual en la respuesta farmacodinámica de acenocumarol.

Eliminación

Acenocumarol es eliminado del plasma con una vida media de 8 a 11 horas. A continuación de la administración oral, la depuración plasmática aparente asciende a 3,65 L/h. La depuración plasmática total del enantiómero R(+) de acenocumarol, que posee una actividad anticoagulante significativamente más elevada, es mucho menor que la del enantiómero S(-).

Sólo 0,12 a 0,18% de la dosis se excreta en forma inalterada por orina. La excreción acumulativa de los metabolitos y acenocumarol a lo largo de 1 semana asciende al 60% de la dosis en orina y al 29% de ella en las heces.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

En un estudio, las concentraciones plasmáticas de acenocumarol que produjeron un nivel de protrombina determinado parecieron ser superiores en los pacientes de más de 70 años de edad que en los pacientes de menor edad, aun cuando las dosis administradas no fueron mayores.

Insuficiencia renal

No se encuentra disponible información acerca de la farmacocinética en insuficiencia renal.

En base a la excreción urinaria de acenocumarol, no puede excluirse la acumulación de metabolitos en presencia de insuficiencia renal. Por ello, el uso de acenocumarol está

JORGELINA D'ANGELO
APODERADA

contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave y debe ejercerse precaución en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (Ver "POSOLOGIAY FORMA DE ADMINISTRACIÓN", "CONTRAINDICACIONES", "ADVERTENCIAS" y "PRECAUCIONES").

Insuficiencia hepática
No se encuentra disponible información acerca de la farmacocinética en insuficiencia hepática.
En base al metabolismo de acenocumarol y la posible reducción de la actividad enzimática, CYP2C9, CYP1A2 y CYP3A4, la depuración generalmente se encuentra reducido. Por ello, el uso de acenocumarol está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave y debe ejercerse precaución en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada (Ver "POSOLOGIA Y FORMADE ADMINISTRACION", "CONTRAINDICACIONES", "ADVERTENCIAS" y "PRECAUCIONES").

Origen étnico
El sistema enzimático CYP2C9 se expresa polimórficamente y la frecuencia de las mismas en la población difiere. En la población caucásica la frecuencia de aparición de las enzimas CYP2C9*2 y CYP2C9*3 es de 12% y 8% respectivamente. Los pacientes con 1 o más variantes de estos alelos tienen la depuración de S-acenocumarol disminuida. En pacientes africanos, los alelos CYP2C9*2 y CYP2C9*3 aparecen en una frecuencia mucho menor, 1-4% y 0,5-2,3% respectivamente comparado con la población caucásica. La población japonesa tiene una menor frecuencia de estos alelos, 0,1% y 1-6% para CYP2C9*2 y CYP2C9*3 respectivamente.
La dosis de mantenimiento de acenocumarol difiere según el genotipo.
En la siguiente tabla, se brinda información detallada acerca de la dosis principal y de mantenimiento en base al genotipo de CYP2C9

Tabla 1 Genotipo CYP2C9 y mantenimiento de la dosis de acenocumarol

Genotipo	*N*	Dosis media (mg/semana)	DS	Dosis promedio (mg/semana)	Intervalo de valores
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

Estudios clínicos
No se han llevado a cabo estudios clínicos con Sintrom® recientemente.

Datos de seguridad pre-clínica
Toxicidad
A continuación de una dosis única (aguda) por vías oral y/o intravenosa, acenocumarol mostró toxicidad de grado bajo en ratones, ratas y conejos. En perros se observó una alta toxicidad aguda. En estudios de dosis repetidas se sugirió que el hígado constituye el principal órgano destinatario de la toxicidad de los derivados cumarínicos, incluido acenocumarol. La administración de estas sustancias en dosis farmacológicas excesivas puede provocar hemorragias.

Toxicidad reproductiva, teratogenicidad
No se llevaron a cabo estudios reproductivos con acenocumarol. No obstante, la interferencia placentaria y transplacentaria con los factores de la coagulación dependientes de la vitamina K puede dar lugar a anomalías embrionarias o fetales y a hemorragias neonatales, tanto en animales como en seres humanos (Ver "MUJERES EN EDAD FÉRTIL, EMBARAZO, LACTANCIA Y FERTILIDAD").

JORGELINA D'ANGELO
APODERADA

Mutagenicidad
A partir de investigaciones efectuadas en sistemas celulares bacterianos y de mamíferos *in vitro*, incluyendo un estudio de reparación del ADN en hepatocitos de rata, puede concluirse que acenocumarol y/o sus metabolitos no ejercieron efecto mutagénico alguno. Un estudio *in vitro* en linfocitos humanos ha demostrado cierta actividad mutagénica leve de acenocumarol, a concentraciones 500 a 1000 veces mayores que las concentraciones determinadas en el plasma humano luego de la administración de acenocumarol.

Carcinogenicidad
No se realizaron estudios de exposición al acenocumarol de por vida en animales. Cumarina, indujo un incremento en la incidencia de tumores en pulmón y tumores hepáticos benignos en ratones y tumores de hígado y tumores de riñón benignos en ratas. Se entiende que los tumores de hígado en ratas y los tumores de pulmón en ratones están asociados a rutas metabólicas especie-especificas. La hepatotoxicidad de cumarina y sus derivados en la rata se considera asociada con la inducción enzimática y la vía metabólica de cumarina y/o sus metabolitos propia de esta especie de roedores. Se considera que los tumores renales observados en ratones macho se deben a un efecto especie-específico.

POSOLOGÍAY FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Dosificación

Población en general
La sensibilidad a los anticoagulantes varía según los individuos, y puede fluctuar durante el transcurso del tratamiento. Por consiguiente, es esencial realizar determinaciones regulares del Tiempo de Protrombina (TP) / Razón Internacional Normalizada (RIN) para ajustar la dosis que debe recibir el paciente. Si esto no es posible, no deberá utilizarse Sintrom®.
La dosis diaria debe recetarse siempre como una dosis única.
Consúltense las secciones "PRECAUCIONES" e "INTERACCIONES" en lo referente a las adaptaciones de las dosis según las circunstancias clínicas.

Dosis inicial
La dosificación de Sintrom® debe individualizarse. Si el valor de TP/RIN antes de iniciar el tratamiento se encuentra dentro del intervalo normal, la dosis de inicio de Sintrom® oscila entre 2 mg/día y 4 mg/día sin administrar una dosis de carga. También puede iniciarse el tratamiento con un régimen de dosis de carga, habitualmente de 6 mg el primer día y 4 mg el segundo día.
Si el valor inicial de TP/RIN fuera anormal, se instaurará el tratamiento con precaución.
Los pacientes ancianos (≥ 65 años), los que padecen hepatopatías o insuficiencia cardiaca grave con congestión hepática o aquellos pacientes que estén malnutridos pueden requerir dosis menores tanto al inicio del tratamiento como durante el mantenimiento.
Se determinarán a diario los valores de TP/RIN desde la segunda / tercer dosis de Sintrom® y hasta que se haya estabilizado el estado de la coagulación dentro del intervalo terapéutico. Más adelante se puede aumentar el intervalo entre las determinaciones, dependiendo de la estabilidad de los valores de TP/RIN. Se recomienda extraer las muestras de sangre para los análisis siempre a la misma hora del día.

Terapia de mantenimiento y controles de la coagulación
La dosis de mantenimiento varía de un paciente a otro y se debe comprobar individualmente que es adecuada en función de los valores de TP/RIN. Se evaluará el TP/RIN a intervalos regulares, es decir, al menos una vez al mes.
La dosis de mantenimiento suele oscilar entre 1 y 8 mg al día, dependiendo de cada paciente, la enfermedad subyacente, la indicación clínica y el grado de anticoagulación que se quiera obtener.

JORGELINA D'ANGELO
APODERADA

FOLIO Nº 37

Dependiendo de la indicación clínica, la intensidad óptima de anticoagulación o intervalo a obtener suele oscilar entre valores de RIN de 2,0 y 3,5 (ver "Tabla 2"). En casos concretos pueden precisarse valores de RIN superiores a 4,5.

Tabla 2 - RIN* recomendado para el tratamiento anticoagulante oral

Indicación	RIN recomendado
Profilaxis y tratamiento de la tromboembolia venosa (incluida la embolia pulmonar)	2,0 - 3,0
Fibrilación auricular	2,0 - 3,0
Post-infarto de miocardio (con mayor riesgo de complicaciones tromboembólicas)	2,0 - 3,0
Bioprótesis valvulares cardiacas	2,0 - 3,0
Prótesis valvulares mecánicas cardiacas	2,0 - 3,5
Profilaxis secundaria en pacientes con síndrome antifosfolipídico.	2,0 - 3,0
Pacientes con síndrome antifosfolipídico con tromboembolismo venoso o terapia con antagonistas de la vitamina K	2,0 - 3,5

* El valor que se obtiene del TP, que refleja la reducción de los factores de coagulación dependientes de la vitamina K —VII, X y II— depende de la sensibilidad de la tromboplastina utilizada en su análisis. La sensibilidad de cada tromboplastina local en comparación con los preparados de referencia internacional de la Organización Mundial de la Salud se refleja en su Índice de Sensibilidad Internacional (ISI).
La "Razón Internacional Normalizada" (RIN) se introdujo con el propósito de normalizar el TP. El RIN es la razón del TP del plasma anticoagulado del paciente respecto al TP del plasma normal usando la misma tromboplastina en el mismo sistema de análisis elevado a la potencia de un valor definido por el Índice de Sensibilidad Internacional.

Discontinuación del tratamiento
En general, el tratamiento con Sintrom® puede suspenderse sin necesidad de ir reduciendo la dosis del fármaco. No obstante, se ha observado que en casos extremadamente raros y en ciertos pacientes de alto riesgo (por ejemplo, después de un infarto de miocardio) puede producirse "hipercoagulabilidad de rebote". En tales pacientes, la suspensión del tratamiento anticoagulante debe ser gradual.

Dosis no administradas
El efecto anticoagulante de Sintrom® persiste más de 24 horas. Si el paciente olvidara tomar la dosis recetada de Sintrom® en el momento previsto, tomará la dosis lo antes posible en el mismo día. El paciente no debe tomar la dosis olvidada duplicando la dosis diaria para compensar, sino que debe consultar al médico.

Cambio desde el tratamiento con heparina al tratamiento con Sintrom®
En situaciones clínicas que requieren una anticoagulación rápida, es preferible el tratamiento inicial con heparina, dado que Sintrom® tarda más tiempo en ejercer su efecto anticoagulante. La conversión al tratamiento con Sintrom® puede iniciarse al mismo tiempo que el tratamiento con heparina o puede retrasarse, dependiendo de la situación clínica. Para asegurarse de que la anticoagulación sea continua, es recomendable mantener la prescripción del tratamiento con dosis completas de heparina durante al menos 4 días luego del inicio de Sintrom® y continuar con terapias de heparina hasta que el RIN se encuentre estable en el valor deseado durante al menos

JORGELINA D'ANGELO
APODERADA

FOLIO Nº 39

2 días consecutivos. Durante la fase de transición es necesario controlar minuciosamente la anticoagulación.

Tratamiento durante las intervenciones odontológicas y quirúrgicas
Es preciso controlar cuidadosamente el estado de coagulación de los pacientes bajo tratamiento con Sintrom® que se sometan a procedimientos quirúrgicos o invasivos. En ciertas condiciones-por ejemplo, cuando la zona de la operación es limitada y suficientemente accesible para permitir el uso eficaz de procedimientos locales de hemostasia, se pueden realizar intervenciones dentales o de cirugía menor mientras se mantiene la anticoagulación, sin que el paciente sufra un riesgo de hemorragia excesivo. Antes de decidir la suspensión del tratamiento con Sintrom®, incluso durante un periodo breve, se considerarán atentamente los riesgos y beneficios que esa decisión tendrá para el paciente. El inicio de un tratamiento anticoagulante de transición —por ejemplo, con heparina— se basará en una evaluación cuidadosa de los riesgos previstos de tromboembolia y hemorragia.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal
Sintrom® está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal severa debido al aumento del riesgo de hemorragias.
Se recomienda precaución en el uso en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (Ver "CONTRAINDICACIONES", "PRECAUCIONES", "ACCIÓN FARMACOLÓGICA").

Insuficiencia hepática
Sintrom® está contraindicado en pacientes con trastorno hepático severo debido al aumento del riesgo de hemorragias.
Se recomienda precaución en el uso en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada (Ver "CONTRAINDICACIONES", "PRECAUCIONES", "ACCIÓN FARMACOLÓGICA").

Pacientes pediátricos
Las experiencias con anticoagulantes orales en niños, incluso con acenocumarol, siguen siendo limitadas. Se recomiendan precaución y un más frecuente control del tiempo de protrombina y de la RIN (Ver "PRECAUCIONES").

Pacientes geriátricos (≥ 65 años)
Los pacientes ancianos pueden necesitar menores dosis iniciales y de mantenimiento. Se recomienda precaución y monitoreos más frecuentes del TP/RIN (Ver "ADVERTENCIAS" "PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO" y "PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS").

Método de administración
La dosis diaria debe tomarse siempre al mismo momento del día. Debe ingerirse el comprimido con 1 vaso lleno de agua.

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad conocida a acenocumarol y a derivados cumarínicos relacionados o a los excipientes.
- Embarazo.
- Pacientes que no puedan cooperar o que no estén controlados (por ejemplo, pacientes seniles, alcohólicos o con trastornos psiquiátricos que no estén vigilados).

Sintrom® también está contraindicado en afecciones en las que el riesgo de hemorragia sea superior al posible beneficio clínico, como:

- Diátesis hemorrágica o discrasia sanguínea hemorrágica.

JORGELINA D'ANGELO
APODERADA

- Poco antes o después de una intervención quirúrgica del sistema nervioso central, así como en caso de operaciones oculares o intervenciones quirúrgicas traumáticas que impliquen una amplia exposición de tejidos.
- Úlcera péptica o hemorragia del tubo digestivo, el aparato urogenital o el sistema respiratorio, así como hemorragia cerebrovascular, pericarditis aguda y derrame pericárdico, y endocarditis infecciosa.
- Hipertensión grave.
- Insuficiencia hepática severa. (Ver "POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN").
- Insuficiencia renal severa. (Ver "POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN").
- Aumento de la actividad fibrinolítica, como la que se produce después de operaciones de pulmón, próstata, útero, etcétera.

ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES

Se tendrá especial cuidado cuando sea necesario reducir el tiempo de tromboplastina para intervenciones diagnósticas o terapéuticas (por ejemplo angiografía, punción lumbar, cirugía menor, extracciones dentales, etc.).

Se recuerda a los profesionales de la salud la necesidad de notificar las sospechas de reacciones adversas.

Insuficiencia hepática
Se tendrá particular cuidado en los pacientes con disfunción hepática leve a moderada, ya que puede estar alterada también la síntesis de los factores de la coagulación o puede haber una disfunción plaquetaria subyacente. (Ver "POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN Y CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS")

Insuficiencia renal
Se debe tener precaución en pacientes con disfunción renal leve a moderada debido a la posibilidad de acumulación de metabolitos en la función renal alterada. (Ver "POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN Y CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES")

Insuficiencia cardíaca
En los casos de insuficiencia cardiaca severa debe adoptarse un esquema posológico muy cauteloso, ya que la activación o la γ-carboxilación de los factores de coagulación pueden quedar reducidas en presencia de congestión hepática. (Ver POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN).En cambio, con la reversión de la congestión hepática puede ser necesario elevar la dosis.

Hematología
Se tendrá precaución en los pacientes con certeza o sospecha de deficiencia de proteína C o de proteína S (por ejemplo, sangrado anormal consecutivo a una injuria) (Ver "REACCIONES ADVERSAS").

Poblaciones especiales
Se recomienda precaución y monitoreos frecuentes de TP y RIN en pacientes pediátricos y de edad avanzada (≥ 65 años). (Ver "POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN")

JORGELINA D'ANGELO
APODERADA

Calcifilaxis
La calcifilaxis es un síndrome raro de calcificación vascular con necrosis cutánea, asociada con una elevada mortalidad. La afección se observa principalmente en pacientes con insuficiencia renal terminal sometidos a diálisis y en pacientes con un factor de riesgo conocido, como las deficiencias en proteína C o S, hiperfosfatemia, hipercalcemia o hipoalbuminemia. En pacientes que toman Sintrom® se han reportado casos aislados de calcifilaxis, incluso en ausencia de insuficiencia renal.
Si se diagnostica calcifilaxis, debe iniciarse el tratamiento adecuado y suspenderse el tratamiento con Sintrom®.

Hemorragia
Sintrom® puede causar hemorragias importantes o mortales (incluyendo shock hemorrágico e hipovolémico). Entre los factores de riesgo hemorrágico figuran la anticoagulación intensa (RIN de > 4,0), la edad ≥ 65 años, los antecedentes de alta variabilidad en el RIN, los antecedentes de hemorragia gastrointestinal, la hipertensión, los trastornos cerebrovasculares, las cardiopatías graves, la anemia, el cáncer, los traumatismos, la insuficiencia renal, el uso de medicamentos concomitantes (Ver "INTERACCIONES") y el tratamiento prolongado con Sintrom®. A todos los pacientes tratados se les deben realizar periódicamente determinaciones del RIN.

Misceláneo
En condiciones o enfermedades que puedan reducir la unión de Sintrom® a proteínas, p. ej.: tirotoxicosis, tumores, enfermedades renales, infecciones o inflamaciones, se debe realizar una supervisión médica estricta.
Los trastornos que afectan la absorción gastrointestinal pueden alterar el efecto anticoagulante de Sintrom®. Durante el tratamiento con anticoagulantes, las inyecciones intramusculares pueden causar hematomas, por lo que deben evitarse. Las inyecciones subcutáneas e intravenosas, por otra parte, no conducen a tales complicaciones.
Debe ejercerse especial cuidado cuando es necesario acortar el TP/RIN para diagnósticos o intervenciones terapéuticas (angiografía, punción lumbar, cirugía menor, extracciones dentales).

Mujeres en edad fértil, embarazo, lactancia y fertilidad

Mujeres en edad fértil
Las mujeres en edad reproductiva tendrán que tomar medidas anticonceptivas eficaces durante el tratamiento.

Embarazo

Sintrom®, como otros derivados cumarínicos, puede estar asociado a malformaciones congénitas en el embrión. Por ello, está contraindicado durante el embarazo.

Lactancia

Aunque Sintrom® se excreta a la leche materna, las cantidades presentes son pequeñas y en general no es previsible que se produzcan reacciones adversas en el lactante.
En caso de lactancia materna, el lactante debe recibir 1 mg de vitamina K1 por semana como tratamiento preventivo.
La decisión de amamantar debe considerase detenidamente y puede incluir la realización de pruebas de coagulación y la evaluación del estado de la vitamina K en los lactantes antes de recomendar a las mujeres que amamanten. Se controlará minuciosamente a las mujeres que estén en periodo de lactancia y reciban tratamiento con Sintrom® para comprobar que no se superan los valores recomendados de TP/RIN.

JORGELINA D'ANGELO
APODERADA

NORA ARGERICH
MARIA FIDELINA GONZALEZ PARAMO
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA
MATRICULA N° 13.113

Fertilidad
No hay datos disponibles acerca del uso de Sintrom® y su efecto en la fertilidad en humanos.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Existen muchas interacciones posibles entre los anticoagulantes cumarínicos y otros fármacos. Los mecanismos de estas interacciones incluyen los trastornos de la absorción, la inhibición o inducción del sistema enzimático de metabolismo (principalmente CYP2C9, Ver "PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS"), y la reducción de la disponibilidad de la vitamina K necesaria para la gamma-carboxilación de los factores del complejo de la protrombina. Es importante señalar que algunos fármacos pueden interactuar a través de más de un mecanismo. Cualquier forma de tratamiento puede implicar el riesgo de una interacción, aunque no todas las interacciones serán importantes. Por tanto, es importante realizar un control minucioso y pruebas de coagulación frecuentes (por ejemplo, dos veces por semana) cuando se prescriba inicialmente cualquier fármaco en combinación con Sintrom® o cuando se suspenda el tratamiento con un fármaco administrado concomitantemente.

Interacciones resultantes del uso concomitante no recomendado

Efectos de otros fármacos sobre acenocumarol

Los siguientes fármacos potencian la actividad anticoagulante de acenocumarol o alteran la hemostasia y por tanto aumentan el riesgo de hemorragia:

Heparina (excepto en situaciones que requieren coagulación rápida: ver "POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN"), antibióticos (por ejemplo, clindamicina), inhibidores de la agregación plaquetaria, como el ácido salicílico y sus derivados (por ejemplo, ácido acetilsalicílico, ácido para-aminosalicílico, diflunisal), clopidogrel, ticlopidina, fenilbutazona u otros derivados pirazolónicos (por ejemplo, sulfinpirazona) y otros antiinflamatorios no esteroides, incluidos los inhibidores de la ciclooxigenasa 2 (por ejemplo, celecoxib). Se han notificado casos de aumento del RIN en pacientes que toman Sintrom® y glucosamina. Por tanto, no se recomienda el uso de Sintrom® junto con estos fármacos. Cuando se recete Sintrom® en combinación con estos fármacos, las pruebas de coagulación se realizarán con mayor frecuencia.

Interacciones a considerar

Los siguientes fármacos pueden potenciar el efecto anticoagulante de acenocumarol:

Alopurinol, esteroides anabolizantes, andrógenos, antiarrítmicos (por ejemplo, amiodarona, quinidina), antibióticos (por ejemplo, amoxicilina, cefalosporinas de segunda y tercera generación, cloranfenicol, eritromicina, fluoroquinolonas, neomicina, tetraciclinas), cimetidina, disulfiram, ácido etacrínico, fibratos (por ejemplo, ácido clofíbrico), glucagón, derivados imidazólicos (por ejemplo, metronidazol e, incluso cuando se administra localmente, miconazol), paracetamol, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (por ejemplo, citalopram, fluoxetina, sertralina), estatinas (por ejemplo, fluvastatina, atorvastatina, simvastatina), sulfonamidas, incluido el cotrimoxazol (sulfametoxazol + trimetroprim), sulfonilureas (como tolbutamida y clorpropamida), hormonas tiroideas (incluida la dextrotiroxina), tamoxifeno, tramadol, inhibidores de la bomba de protones (p. ej., omeprazol), activadores del plasminogeno (p. ej., uroquinasa, estreptoquinasa y alteplasa), inhibidores de la trombina (p. ej., argatroben), agentes prokineticos (p. ej., cisapride), antiácidos (p. ej., hidróxido de magnesio) y viloxacina, vitamina E, corticosteroides (p. ej. metilprednisolona, prednisona), los inhibidores de CYP2C9 y megestrol.

Los siguientes fármacos pueden reducir el efecto anticoagulante de acenocumarol:
Aminoglutetimida, fármacos antineoplásicos (azatioprina, 6-mercaptopurina), barbitúricos (por ejemplo, fenobarbital), carbamazepina, colestiramina (véase el apartado SOBREDOSIFICACIÓN), inhibidores de la proteasa del HIV (por ejemplo, ritonavir, nelfinavir), griseofulvina, rifampicina y

JORGELINA D'ANGELO
APODERADA

FOLIO Nº 42

hierba de San Juan *(Hypericum perforatum)* (esta interacción se ha descrito con warfarina y fenprocumón y no puede descartarse en el caso de acenocumarol).

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

Dado que no se pueden predecir ni la gravedad ni los signos iniciales de las interacciones, los pacientes que tomen Sintrom®, especialmente si también sufren una disfunción hepática, deben limitar el consumo de alcohol.

Alimentos ricos en vitamina K

Los alimentos ricos en vitamina K pueden disminuir los efectos de acenocumarol.

Efectos del acenocumarol sobre otros fármacos

Durante el tratamiento concomitante con derivados hidantoínicos (como fenitoína) puede aumentar la concentración sérica de dichos fármacos.
Sintrom® puede potenciar el efecto hipoglucémico de los derivados sulfonilureicos.
Existe una posible interacción entre el acenocumarol y los anticonceptivos orales. Se recomienda controlar los valores de RIN durante el uso concomitante de ambos medicamentos.

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas están listadas según el sistema MedDRA. En cada sistema de clase de órgano, las reacciones adversas están ordenadas por frecuencia, con las más frecuentes al principio. Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas están ordenadas por su gravedad. Además, la categoría de frecuencias para cada reacción adversa está basada en la siguiente convención (CIOMS III): *muy frecuentes (≥ 1/10); frecuentes (≥ 1/100, < 1/10); poco frecuentes (≥ 1/1000, < 1/100); raras (≥ 1/10000, < 1/1000) muy raras (< 1/10000).*

Hemorragia
La hemorragia en diversos órganos es una reacción adversa frecuente en asociación con Sintrom®; su ocurrencia se relaciona con la dosis de la droga, la edad del paciente y la naturaleza de la patología subyacente (pero no con la duración del tratamiento).

Trastornos del sistema inmunitario
Raros: Hipersensibilidad (por ejemplo, urticaria, erupción).

Trastornos vasculares
Frecuentes: hemorragia.
Muy raros: Vasculitis.

Trastornos gastrointestinales
Raros: Disminución del apetito, náuseas, vómitos.

Trastornos hepatobiliares
Muy raros: Afectación hepática.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo
Raros: Alopecia.
Muy raros: Necrosis cutánea (hemorrágica)*
Frecuencia desconocida: Calcifilaxis.

JORGELINA D'ANGELO
APODERADA

*En general asociada a una deficiencia congénita de la proteína C o de su cofactor, la proteína S.

SOBREDOSIFICACION

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

Signos y síntomas
El comienzo y la severidad de los síntomas dependen de la sensibilidad individual a los anticoagulantes orales, la severidad de la sobredosis y la duración del tratamiento.
La hemorragia es el principal signo de intoxicación con las drogas anticoagulantes orales. Los síntomas más frecuentemente observados son: hemorragias cutáneas (80%), hematuria (52%), hematomas, hemorragia gastrointestinal, hematemesis, sangrado uterino, epistaxis, hemorragia gingival y hemorragia articular.
Las pruebas de laboratorio revelan un valor de TP/RIN extremadamente alto, la prolongación pronunciada del tiempo de recalcificación o del tiempo de tromboplastina y la alteración de la γ-carboxilación de los factores II, VII, IX y X.

Tratamiento
Existe polémica respecto a la necesidad, o conveniencia, del tratamiento con jarabe de ipecacuana, lavado gástrico además de la administración de carbón activado y colestiramina. Deben sopesarse los beneficios de estos tratamientos respecto al riesgo de hemorragia en cada paciente.

Medidas de Emergencia y de sostén
En situaciones de emergencia con hemorragia severa en cualquier nivel del RIN, los factores de la coagulación pueden ser regresados a la normalidad por medio de la administración de sangre entera fresca o plasma congelado fresco, concentrado de complejo de protrombina o factor VIIa recombinante suplementado con vitamina K1.

Antídoto
La vitamina K1 (fitomenadiona) puede antagonizar el efecto inhibitorio de Sintrom® sobre la γ-carboxilación hepática de los factores de la coagulación dependientes de la vitamina K en un plazo de 3 a 5 horas.
En el caso de hemorragias no significativas (RIN < 4,5) desde el punto de vista clínico, tales como un sangrado nasal breve o hematomas aislados pequeños, a menudo es suficiente la reducción u omisión temporaria de la dosis de Sintrom®.
En casos de elevado RIN (RIN 4,5-10) sin sangrado significativo, interrumpir la terapia con Sintrom®.
En casos de elevado RIN (RIN > 10) sin sangrado significativo, interrumpir la terapia con Sintrom®, y administrar 1 a 5 mg de vitamina K1 por vía oral.
Si hay evidencias de hemorragia significativa (en cualquier nivel del RIN), se interrumpirá la terapia con Sintrom®, se administrarán 5 a 10 mg de vitamina K1 por vía I.V. de forma muy lenta (a una velocidad que no exceda 1 mg / minuto).
Sintrom® debe reanudarse cuando el RIN se encuentre en el rango deseado en caso de hemorragias.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología: Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666 / 2247, Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777.

JORGELINA D'ANGELO
APODERADA

NOVA ARGENTIA S.A.
DIRECTOR TÉCNICO
MATRÍCULA Nº 13.123

ORIGINAL

FOLIO Nº 44

PRESENTACIONES

SINTROM® 1 mg: Envases conteniendo 15, 20, 30, 40, 60 y 600 comprimidos, siendo este último para "Uso exclusivo de hospitales".

SINTROM® 4 mg: Envases conteniendo 10, 20, 30, 40, 50, 200, 500 y 1000 comprimidos, siendo los dos últimos para "Uso exclusivo de hospitales".

Fecha de última revisión:

SINTROM® 1 mg : Conservar a menos de 25 °C
SINTROM® 4 mg : Conservar a menos de 30 °C

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD

CERTIFICADO Nº 21.560

SINTROM® es una marca registrada de Juvisé ®Pharmaceuticals

®Marca Registrada

Elaborado en

SINTROM® 1 mg Novartis Farmacéutica S.A. Barberá del Vallés ,Barcelona; España
SINTROM® 4 mg Novartis Farma S.p.A. Torre Annunziata (NA) , Italia. Importado y Distribuido por Nova Argentia S.A.

Alvaro Barros 1113; B1838 CMC, Luis Guillón, Pcia de Buenos Aires

Directora Técnica: María Eugenia Belgiorno – Farmacéutica

NOVA ARGENTIA S.A.
Carlos Calvo 2756 - C1230AAT- CABA
Información a profesionales y usuarios ✆ 5296-9360
www.argentia.com.ar

NOVA ARGENTIA S.A.
MARIA EUGENIA BELGIORNO
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA
MATRICULA Nº 10.323

JORGELINA D'ANGELO
APODERADA

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-54005282-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 24 de Octubre de 2018

Referencia: EX-2018-35711663- Prospectos, Certificado N°21560

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 12 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.10.24 15:19:45 -03'00'

Eduardo Vedovato
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.10.24 15:19:49 -03'00'

ORIGINAL

PROSPECTO: INFORMACION PARA EL PACIENTE

SINTROM®
ACENOCUMAROL
Comprimidos 1mg – 4mg
Vía oral
VENTA BAJO RECETA

Lea todo el prospecto detenidamente antes de comenzar a tomar este medicamento.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, CONSULTE A SU MÉDICO Y/O FARMACÉUTICO.
- Este medicamento se le ha recetado a usted sólo para su problema médico actual. No se lo recomiende a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarle.

QUE ES SINTROM® Y PARA QUÉ SE UTILIZA

Sintrom® es una medicación que contiene el componente activo acenocumarol. Se presenta en comprimidos de 1 mg o 4 mg de acenocumarol.
Acenocumarol forma parte de un grupo de medicamentos, denominados anticoagulantes, que reducen la capacidad de coagulación de la sangre y por tanto ayudan a impedir que se formen coágulos de sangre en los vasos sanguíneos.
Sintrom® se utiliza para prevenir o tratar la coagulación de la sangre.

¿Cómo funciona Sintrom®?
Sintrom® actúa inhibiendo la formación de coágulos de sangre. No disuelve coágulos de sangre que ya se han formado, pero puede impedir que los coágulos se vuelvan más grandes causando problemas más graves.

Monitoreo durante su tratamiento con Sintrom®
Mientras este en tratamiento con Sintrom®, se le pedirá hacerse análisis de sangre periódicos para ajustarle la dosis.
Si usted tiene alguna pregunta acerca de cómo funciona Sintrom® o porque este medicamento se le ha recetado a usted, consulte a su médico.

ANTES DE TOMAR SINTROM®

Usted sólo debe recibir Sintrom® a continuación de un examen médico. Sintrom® no es adecuado para todos los pacientes.
Siga todas las instrucciones de su médico cuidadosamente. Estas pueden diferir de la información general contenida en este prospecto.

Usted no debe recibir Sintrom®

- Si ha presentado alguna reacción inusual o alérgica (hipersensibilidad) a acenocumarol o a otras drogas con estructura similar o a otros componentes del comprimido. **Si este fuera su caso, dígaselo al médico y no tome Sintrom®.** En caso de no estar seguro de qué drogas debe evitar, pregunte a su médico o farmacéutico.

JORGELINA D'ANGELO
APODERADA

- Si tiene problemas para mantener el tratamiento (por ejemplo, pacientes seniles, alcohólicos o pacientes con trastornos mentales sin supervisión).
- Tiene alguna enfermedad hemorrágica severa (como por ejemplo hemofilia) o trastornos sanguíneos con tendencia al sangrado.
- Si usted ha tenido cirugías oculares, cerebrales, dentales recientes u otras operaciones importantes (pulmón, próstata, útero) donde ha sangrado en forma considerable en escaso tiempo, o bien si cree que será sometido a otras cirugías en las cuales puede padecer sangrado importante.
- Si padece úlcera de estómago o presenta hemorragia digestiva, intestinal, cerebral (accidente cerebrovascular) o pulmonar.
- Si presenta una infección o inflamación cardíaca.
- Si presenta hipertensión arterial no controlada.
- Si tiene alguna enfermedad hepática o renal severa.
- Si está embarazada o tiene razones para creer que usted ha quedado embarazada.

Si alguno de los anteriores fuera su caso, **avise al médico antes de tomar Sintrom®.**
Si cree que puede ser alérgico, consulte al médico.

Tenga especial cuidado con SINTROM®:

- Si usted padece una enfermedad hepática.
- Si usted padece una enfermedad renal o tiroidea o presenta tumores, infecciones, inflamaciones o cualquier trastorno que afecte a la absorción de alimentos en el estómago o el intestino. Éstos pueden interferir con el nivel de la medicación en sangre.
- Si usted presenta falla cardiaca severa
- Si usted sabe que presenta una deficiencia de proteínas C o S (componentes de los factores de la coagulación).
- Si usted será sometido pronto a una intervención o a un procedimiento en que pueda verse afectada su tendencia a sangrar, como por ejemplo cirugía menor, extracción dental, punción lumbar o angiografía.
- Si usted presenta insuficiencia renal terminal requiriendo diálisis, o deficiencia en proteína C o S, o altos niveles de fosfato en sangre (hiperfosfatemia), o altos niveles de calcio en sangre (hipercalcemia) o bajos niveles de albúmina en sangre (hipoalbuminemia). En estos casos, usted puede estar en mayor riesgo de desarrollar un efecto secundario raro y grave que implica lesiones cutáneas dolorosas y necróticas (calcifilaxis).
- Si usted va a recibir medicamentos por inyección intramuscular. Durante el tratamiento con Sintrom® o medicamentos similares, las inyecciones intramusculares pueden causar hematomas y se evitará aplicarlas.
- Sintrom® puede causar una pérdida importante de sangre (posiblemente fatal) o de fluidos (shock hemorrágico o hipovolémico). El riesgo puede ser mayor si tiene más de 65 años de edad, si tiene antecedentes de hemorragias frecuentes o aumentadas, sangrado en el estómago o intestino, presión arterial alta, accidente cerebrovascular o micro accidente cerebrovascular (ataque isquémico transitorio), enfermedad cardiaca grave, reducción de los niveles sanguíneos de hemoglobina, cáncer, lesión, enfermedad renal, si toma Sintrom® durante mucho tiempo, o si toma otros medicamentos al mismo tiempo que Sintrom® (ver sección "Tomar otros medicamentos - medicamentos que aumentan la actividad de Sintrom®"). Su médico lo monitoreará regularmente con respecto a los tiempos de sangrado y coagulación de la sangre durante su tratamiento con Sintrom®.

Si usted presenta alguno de estos síntomas, **dígaselo al médico inmediatamente antes de tomar** Sintrom®.

Se recuerda a los profesionales de la salud la necesidad de notificar las sospechas de reacciones indeseables.

JORGELINA D'ANGELO
APODERADA

ORIGINAL

Uso de SINTROM® con otros medicamentos

Dígale al médico o al farmacéutico si está tomando o ha recibido recientemente otros medicamentos, incluidos los que haya obtenido sin receta.

Los efectos de Sintrom® y de otros medicamentos pueden interferir entre sí. Esto se refiere especialmente a:

- medicamentos que aumentan la actividad de Sintrom® como:
  - heparina (medicamento que se utilizan también para prevenir la coagulación sanguínea).
  - Antibióticos (por ejemplo, clindamicina).
  - ácido salicílico y fármacos relacionados, por ejemplo: ácido acetilsalicílico o aspirina, ácido aminosalicílico, diflunisal (medicamentos utilizados para el dolor).
  - Clopidogrel, ticlopidina, fenilbutazona y otros derivados pirazolínicos (sulfinpirazona), otros agentes anti inflamatorios no esteroides (medicamentos que afectan la función plaquetaria [partículas implicadas en la coagulación]).
  - Glucosamina (medicamento para tratar la osteoartritis).

Es necesario realizar controles más frecuentes (incluidos análisis de sangre) en caso de que se administre algunos de estos medicamentos concomitantemente con Sintrom®.

- otros medicamentos que pueden aumentar la actividad de Sintrom®, como:
  - alopurinol (medicamento utilizado para el tratamiento de gota)
  - esteroides anabólicos, andrógenos (medicamentos utilizados para la musculatura)
  - agentes antiarrítmicos (por ejemplo, amiodarona, quinidina), (medicamentos utilizados para suprimir el ritmo anormal del corazón)
  - antibióticos (por ejemplo, eritromicina, tetraciclinas, neomicina, cloranfenicol, amoxicilina, algunas cefalosporinas, algunas fluoroquinolonas) (medicamentos utilizados para infecciones)
  - algunos antidepresivos (por ejemplo, citalopram, fluoxetina, sertralina), (medicamentos utilizados contra la depresión)
  - cimetidina (medicamento utilizado contra el ardor de estómago y úlcera péptica)
  - clofibrato y fármacos relacionados (medicamentos utilizados para el colesterol)
  - corticoesteroides, por ejemplo, metilprednisolona, prednisona (medicamentos utilizados para tratar la inflamación)
  - disulfiram (medicamento utilizado para el alcoholismo)
  - ácido etacrínico (medicamento utilizado para incrementar la cantidad de orina)
  - glucagón (medicamento utilizado para mantener el nivel de glucosa en sangre)
  - derivados imidazólicos (por ejemplo, metronidazol e, incluso cuando se administra localmente, miconazol), (medicamento utilizado para tratar infecciones)
  - Paracetamol (medicamento utilizado para la fiebre)
  - sulfonamidas (incluido el cotrimoxazol), (medicamento utilizado para tratar infecciones)
  - derivados sulfonilureicos (tolbutamida, clorpropamida), (medicamento utilizado para tratar desordenes del azúcar en sangre)
  - hormonas tiroideas (incluida la dextrotiroxina), (medicamentos utilizados para bajar los altos niveles de colesterol)
  - estatinas (por ejemplo, fluvastatina, atorvastatina, simvastatina), (medicamento utilizado para disminuir los niveles de colesterol)
  - tamoxifeno (medicamento utilizado para tratar el cáncer de mama)
  - tramadol (medicamento utilizado contra el dolor)
  - inhibidores de la bomba de protones (p. ej., omeprazol)

JORGELINA D'ANGELO
APODERADA

MARIA ARGENTINA
MARIA EUGENIA TRIGUERO
APODERADA
FARMACEUTICA TECNICA
MATRICULA NACIONAL

- activadores del plasminogeno (uroquinasa, estreptoquinasa y alteplasa), inhibidores de la trombina (p. ej., argatroben), (medicamento utilizado para disolver los coágulos en el paro cardíaco).
- agentes procinéticos (p. ej., cisaprida), (medicamento utilizado para aliviar desordenes gastrointestinales)
- antiácidos (hidróxido de magnesio) y viloxacina (medicamento utilizado contra la acidez estomacal).
- Vitamina E.
- Megestrol (medicamento para tratar la pérdida de apetito y pérdida de peso en pacientes con Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida – SIDA, y para aliviar los síntomas y reducir el sufrimiento causado por el cáncer de mama avanzado o por el cáncer de endometrio).

- Medicamentos que pueden reducir el efecto de Sintrom®, como:
  - algunos antineoplásicos (aminoglutetimida, azatioprina, 6-mercaptopurina), (medicamentos utilizados contra el cáncer)
  - algunos fármacos contra el HIV (ritonavir, nelfinavir), (medicamentos utilizados contra el SIDA)
  - barbitúricos, carbamazepina (medicamentos utilizados en epilepsia/convulsiones)
  - colestiramina (medicamento utilizado para bajar los niveles de colesterol elevados)
  - Griseofulvina (medicamento utilizado contra infecciones fúngicas)
  - anticonceptivos orales (medicamento utilizado para el control natal): Infórmele al médico o farmacéutico si Ud. está tomando anticonceptivos orales junto con Sintrom, ya que pueden interferir con la acción del Sintrom.
  - rifampicina (medicamento utilizado contra infecciones)
  - hierba de San Juan (una hierba medicinal utilizada para el tratamiento de la depresión, conocida también como hipérico o *Hypericum perforatum)*
  - alimentos ricos en Vitamina K
  - Sintrom® puede potenciar el riesgo de toxicidad por hidantoínas, como la fenitoina (medicamento utilizado para tratar epilepsia)

COMO TOMAR ESTE MEDICAMENTO

Evite tomar mucho alcohol y alimentos ricos en vitamina K como vegetales de hojas verdes, espinacas, repollo, col rizada, etc. Pueden modificar la forma en que Sintrom® afecta a su organismo. Si tuviera más dudas sobre esto, plantéeselas al médico.

Pacientes de edad avanzada (65 años o más)
Si usted tiene 65 años de edad o más, puede ser más sensible a los efectos de Sintrom®, requiriendo por lo tanto controles más frecuentes. Es posible que también necesite dosis menores.

Niños y adolescentes
La experiencia con Sintrom® en niños es limitada, por ello estos pacientes necesitan chequeos más frecuentes.

Embarazo y lactancia
No tome Sintrom® si usted está embarazada. Sintrom®, al igual que otros anticoagulantes, puede causar serios riesgos a su bebé. En consecuencia, es importante informar a su médico si usted está embarazada o se halla planeando un embarazo. Si usted se encuentra en edad reproductora, su médico debe efectuar una prueba de embarazo con el fin de descartar la gravidez.
El médico le comentará los posibles riesgos de tomar Sintrom® durante el embarazo.

JORGELINA D'ANGELO
APODERADA

ORIGINAL

Debe considerar detenidamente con el médico la decisión de amamantar durante el tratamiento con Sintrom®. Es posible que usted y su bebé requieran un control especial si usted lo amamanta durante el tratamiento con Sintrom®. Como medida de precaución, el médico debe recetar vitamina K a su bebé.

Mujeres en edad fértil
Las mujeres en edad fértil deben tomar medidas contraceptivas efectivas durante el tratamiento con Sintrom®.

Manejo y uso de maquinaria
Sintrom® no tiene influencia sobre la capacidad para conducir o usar máquinas. No obstante, en caso de accidente mientras se está recibiendo Sintrom®, el médico o el personal hospitalario deben ser informados de inmediato. Con tal propósito, asegúrese de portar siempre su tarjeta personal de anticoagulación (una tarjeta de identificación que menciona que usted está usando dicha medicación).

Forma de utilizar Sintrom®
¿Cómo usarlo?
La dosis es determinada por su médico. De modo regular se hará una prueba sanguínea, a fin de observar cuán rápidamente coagula su sangre. Esto ayudará a su médico a decidir acerca de la cantidad apropiada de Sintrom® que usted debe recibir cada día.
Siga cuidadosamente las indicaciones del médico. No supere la dosis recomendada.

Qué cantidad debe tomar
El médico le dirá exactamente cuántos comprimidos de Sintrom® debe tomar.
Dependiendo que cómo responda al tratamiento, el médico puede indicarle una dosis mayor o menor.
La sensibilidad a la anticoagulación difiere según las personas y puede cambiar durante el tratamiento o en caso de que modifique la dieta, especialmente si ingiere alimentos ricos en vitamina K (como espinacas y verduras de la familia de la col). En consultas regulares, el médico debe controlar cómo evoluciona y le recetará la dosis que sea adecuada a sus necesidades. Siga estrictamente las indicaciones del médico. No deje de tomar este medicamento de repente ni cambie la dosis por iniciativa propia.
Siempre que visite al médico, al dentista o al farmacéutico adviértales que está usando este medicamento.

Cuando y como tomar Sintrom®
Normalmente, usted debe recibir los comprimidos todos los días en el mismo horario (por ejemplo, por la noche, a la hora de cenar, con un vaso de agua).

Durante cuánto tiempo debe tomar Sintrom®
El médico le dirá exactamente durante cuánto tiempo debe tomar Sintrom®.

¿Qué sucede si usted ha ingerido una sobredosis?
Si accidentalmente ingirió demás comprimidos de Sintrom®, **avise a su médico de inmediato.** La sobredosificación de Sintrom® puede dar lugar a una hemorragia. Si ello ocurre se debe interrumpir la administración de Sintrom® y administrar un tratamiento para la hemorragia.

JORGELINA D'ANGELO
APODERADA

ORIGINAL

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología del Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez al teléfono: (011) 4962-6666 / 2247 o del Hospital A. Posadas al teléfono: (011) 4654-6648 / 4658-7777. Optativamente otros centros de intoxicaciones.

¿Qué sucede si usted olvida una dosis?
Si usted olvida una dosis de esta medicación, tome la dosis olvidada tan pronto como le sea posible. Si ya casi es tiempo de la dosis siguiente, descarte la dosis olvidada y regrese al esquema posológico normal. No duplique las dosis. Asimismo, asegúrese de entregar a su médico un registro de todas las dosis olvidadas en su próxima visita de control.

Efectos cuando se interrumpe el tratamiento con Sintrom®
Si tuviera alguna duda respecto a la suspensión del tratamiento con Sintrom®, plantéesela al médico.

Posibles efectos indeseables
Como todos los medicamentos, los pacientes tratados con Sintrom® pueden experimentar algunas reacciones indeseadas, aunque no afecten a todos los pacientes.
No se asuste por esta lista de posibles reacciones adversas. Es posible que no sufra ninguna de ellas.

Algunas reacciones pueden llegar a ser graves:
Frecuentes (menos de 1 caso por cada 10 personas tratadas): hemorragia (los síntomas pueden incluir: hemorragias nasales de origen incierto o hemorragias de las encías al lavarse los dientes; hematomas de origen incierto; hemorragias de intensidad no habitual o hemorragia excesiva en caso de cortes o heridas; hemorragia menstrual inesperada o excesivamente intensa; sangre en orina; heces sanguinolentas o de color alquitrán; tos con emisión de sangre o vómitos sanguinolentos; dolor de cabeza repentino, grave o continuo). Si sufriera alguno de los síntomas antes indicados, esto puede indicar que su organismo está recibiendo más medicamento del que necesita.

Raras (menos de 1 caso por cada 1000 personas tratadas): reacciones alérgicas, en forma de erupción o picazón de la piel.

Muy raras (menos de 1 caso por cada 10000 personas tratadas): hematomas con formación de ampollas en la piel, con escaras o sin ellas, generalmente en las zonas de muslos, nalgas, abdomen, mamas o a veces en los dedos de los pies; hematomas o hemorragias bajo la piel (posible signo de vasculitis); color amarillento de los ojos o la piel (posibles signos de afectación hepática).

Frecuencia desconocida: Calcifilaxis (lesiones cutáneas necróticas dolorosas causadas por la acumulación de calcio y fosfato en los vasos sanguíneos y causando su estrechamiento).

Si sufriera alguno de estos problemas, dígaselo al médico de inmediato.

Otras reacciones indeseables:

Raras (menos de 1 caso por cada 1000 personas tratadas): pérdida de pelo no habitual, pérdida de apetito; vómitos y náuseas.

Si cualquiera de estos problemas le afectara gravemente, **dígaselo al médico**.
Si observara alguna otra reacción que no se haya mencionado en este prospecto, consulte con el médico o farmacéutico.

JORGELINA D'ANGELO
APODERADA

ORIGINAL

FOLIO Nº 31

INFORMACION ADICIONAL

Composición de los comprimidos:

Cada comprimido contiene:

Ingredientes activos: Acenocumarol 1 mg.

Ingredientes inactivos: Dióxido de silicio; Hidroxipropil-metil celulosa; Lactosa; Estearato de magnesio; Almidón de maíz; Talco.

Composición de los comprimidos:

Cada comprimido contiene:

Ingredientes activos: Acenocumarol 4 mg

Ingredientes inactivos: Dióxido de silicio; Lactosa; Estearato de magnesio; Almidón de maíz; Almidón de maíz STA-Rx 1500.

PRESENTACIONES

SINTROM® 1 mg: Envases conteniendo 15, 20, 30, 40, 60 y 600 comprimidos, siendo este último para "Uso exclusivo de hospitales".

SINTROM® 4 mg: Envases conteniendo 10, 20, 30, 40, 50, 200, 500 y 1000 comprimidos, siendo los dos últimos para "Uso exclusivo de hospitales".

RECORDATORIO

Este producto ha sido prescripto sólo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas.

MODO DE CONSERVACIÓN

SINTROM® 1 mg : Conservar a menos de 25 °C
SINTROM® 4 mg : Conservar a menos de 30 °C

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

No utilice SINTROM después de la fecha de vencimiento que figura en el embalaje.
Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD

CERTIFICADO Nº 21.560

SINTROM® es una marca registrada de Juvisé ®Pharmaceuticals

®Marca Registrada

NOVA ARGEN... S.A.
MARIA EUGENIA ...
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA
MATRICULA Nº 12.33

Elaborado en

SINTROM® 1 mg Novartis Farmacéutica S.A. Barberá del Vallés ,Barcelona; España
SINTROM® 4 mg Novartis Farma S.p.A. Torre Annunziata (NA) , Italia.

JORGELINA D'ANGELO
APODERADA

ORIGINAL

INSTITUTO NACIONAL DE ANTICUERPOS
FOLIO Nº 32

Importado y Distribuido por Nova Argentia S.A.
Alvaro Barros 1113; B1838 CMC, Luis Guillón, Pcia de Buenos Aires
Directora Técnica: María Eugenia Belgiorno – Farmacéutica

NOVA ARGENTIA S.A.
Carlos Calvo 2756 - C1230AAT- CABA
Información a profesionales y usuarios ✆ 5296-9360
www.argentia.com.ar

NOVA ARGENTIA S.A.
MARIA EUGENIA BELGIORNO
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA
MATRICULA Nº 13.123

JORGELINA D'ANGELO
APODERADA

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-54005511-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 24 de Octubre de 2018

Referencia: EX-2018-35711663- Información pacientes, Certificado N°21560

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 8 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.10.24 15:20:15 -03'00'

Eduardo Vedovato
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.10.24 15:20:16 -03'00'