



"2017 - Año de las Energías Renovables"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A. 7.

DISPOSICIÓN N°

8 7 8 0

BUENOS AIRES,

27 JUL 2017

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-001909-17-3 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma NOVARTIS PHARMA AG representada en el país por la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente para el producto SINTROM / ACENOCUMAROL, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS - ACENOCUMAROL 1 mg y 4 mg, autorizados por el Certificado N° 21.560.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96 y 2349/97, Circular N° 004/13.

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



"2017 - Año de las Energías Renovables"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N°

8780

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y Decreto N° 101 de fecha 16 de Diciembre de 2015.

Por ello;

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL
DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º.- Autorízanse los proyectos de rótulos de fojas 232 a 237, desglosándose de fojas 232 y 235; prospectos de fojas 163 a 176, 186 a 199 y 209 a 222, desglosándose de fojas 163 a 176 e Información para pacientes de fojas 177 a 185, 200 a 208 y 223 a 231, desglosándose de fojas 177 a 185; para la Especialidad Medicinal denominada SINTROM / ACENOCUMAROL, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS - ACENOCUMAROL 1 mg y 4 mg, propiedad de la firma NOVARTIS PHARMA AG representada en el país por la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., anulando los anteriores.

ARTICULO 2º.- Práctiquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 21.560 cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente disposición.

VP

ESV H



"2017 - Año de las Energías Renovables"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 8780


ARTICULO 3º.- Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con el rótulo, prospecto e información para el paciente, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

Expediente N° 1-0047-0000-001909-17-3

DISPOSICIÓN N°

mel

8780


Dr. CARLOS CHIALE
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

ESV



PROYECTO DE RÓTULO O ETIQUETA

8780

27 JUL 2017

SINTROM®
ACENOCUMAROL
1 mg
Comprimidos

Venta bajo receta

Industria Argentina/Española

Fórmula

Cada comprimido de Sintrom® 1 mg contiene:

Acenocumarol1,00 mg
Excipientes: dióxido de silicio 2,50 mg; hidroxipropil-metil celulosa 1,80 mg; lactosa 20,00 mg; estearato de magnesio 0,20 mg; almidón de maíz 23,00 mg; talco 1,50 mg.

Posología

Según prescripción médica.

Conservar a menos de 30°C.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud – Certificado N° 21.560

Contenido

Envases conteniendo 20 comprimidos.

Mantener fuera del alcance y la vista de los niños

Elaborado en:

- Laboratorios Phoenix S.A.C. y F. Av. Gral. Juan G. Lemos 2809, Villa de Mayo - Prov. de Bs. As. - Argentina.
- Novartis Farmacéutica S.A. Barcelona, España.

NOVARTIS ARGENTINA S.A.

Ramallo 1851- (C1429DUC) - Buenos Aires, Argentina
Director Técnico: Dr. Lucio Jeroncic – Químico Farmacéutico

Lote N°:

Fecha de Vencimiento:

®Marca Registrada

Nota: Se deja constancia que los rótulos de los envases conteniendo 15,30,40,60 y 600 comprimidos, siendo este último para "Uso exclusivo de hospitales" sólo se diferencian en su contenido.

ESV

Novartis Argentina S.A.
Fam. Lucio Jeroncic
Director Técnico - M# 14840
Apoderado



8780

PROYECTO DE RÓTULO O ETIQUETA

SINTROM®
ACENOCUMAROL
4 mg
Comprimidos

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina/Italiana

Fórmula

Cada comprimido de Sintrom® 4 mg 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.

Posología

Según prescripción médica.

Conservar a menos de 25°C.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud – Certificado N° 21.560

Contenido

Envases conteniendo 20 comprimidos.

Mantener fuera del alcance y la vista de los niños

Elaborado en:

-Laboratorios Phoenix S.A.C. y F. Av. Gral. Juan G. Lemos 2809, Villa de Mayo - Prov. de Bs. As. - Argentina.

-Novartis Farma S.p.A. Torre Annunziata, Italia.

NOVARTIS ARGENTINA S.A.

Ramallo, 1851- (C1429DUC) - Buenos Aires, Argentina

Director Técnico: Dr. Lucio Jeroncic – Químico Farmacéutico

Lote N°:

Fecha de Vencimiento:

®Marca Registrada

Nota: Se deja constancia que los rótulos de los envases conteniendo 10, 30, 40, 50, 200, 500 y 1000 comprimidos, siendo este último para “Uso exclusivo de hospitales” sólo se diferencian en su contenido.

ESV

Novartis Argentina S.A.
Firm. Lucio Jeroncic
Director Técnico MNL 14840
Apoderado

ORIGINAL



Novartis

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

8780

SINTROM® 1 mg
SINTROM® 4 mg
ACENOCUMAROL

Industria Argentina/Española
Industria Argentina/Italiana

Comprimidos
Venta bajo receta

Lea este prospecto detenidamente antes de tomar SINTROM®

Conserve este prospecto. Es posible que lo deba volver a leer.

Si tiene alguna duda, pregunte a su médico o al farmacéutico.

Este medicamento ha sido prescrito solo para usted. No se lo dé a otras personas o utilice para otras enfermedades.

Si alguno de los efectos secundarios lo afecta de forma severa o si usted nota algún efecto secundario no indicado en este prospecto, por favor, dígaselo a su médico o farmacéutico.

Composición

Cada comprimido de SINTROM® 1 mg contiene:

Acenocumarol1,00 mg
Excipientes: dióxido de silicio 2,50 mg; hidroxipropil-metil celulosa 1,80 mg; lactosa 20,00 mg; estearato de magnesio 0,20 mg; almidón de maíz 23,00 mg; talco 1,50 mg.

Cada comprimido de SINTROM® 4 mg contiene:

Acenocumarol4,00 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.

En este prospecto

- ¿Qué es Sintrom® y para qué se utiliza?
- Antes de tomar Sintrom®
- Forma de utilizar Sintrom®
- Posibles efectos adversos
- ¿Cómo conservar Sintrom®?
- Presentaciones

ESV

Novartis Argentina S.A.
Farm. Lúcio Jeroncio
Director Técnico MN 14846
Apoderado

ORIGINAL

8780



¿Qué es Sintrom® y para que 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.
- 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.

ESV

Novartis Argentina S.A.
Farm. Lucio Jeroncio
Director Técnico - MN 14840
Apoderado

Pág. 16 de 23



Tenga especial precaución 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 cardíaca 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 cardíaca 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 adversas.

Medicaciones o sustancias que pueden interferir con la acción de Sintrom®

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).

Novartis Argentina S.A.
 Dr. Lucio Jeroncio
 Director Técnico - MN 14840
 Apoderado



- ácido salicílico y fármacos relacionados, por ejemplo: ácido acetilsalicílico, aspirina, ácido aminosalicílico, diflunisal (medicamentos utilizados para el dolor).
- Clopidogrel, ticlopidina, fenilbutazona y otros derivados pirazolinicos (sulfpirazona), otros agentes anti inflamatorios no esteroides (medicamentos que afectan la función plaquetaria [partículas implicadas en la coagulación]).

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)
 - 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.

ESV

Novartis Argentina S.A.
 Fam. Lucio Jeronic
 Director Técnico CAN 1484
 Apoderado

ORIGINAL

8780



- 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)
 - 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)

Toma de Sintrom[®] con comidas y bebidas

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, plantéese las 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.

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.

Novartis Argentina S.A.
Farm. Lucio Jeronic
Director Técnico - MN 14840
Apoderado

NS

ORIGINAL

8 7 8 0



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.

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, (011) 4658 7777

ESV

Novartis Argentina S.A.
Fábrica de Farmacéuticos
Director Técnico - MN 14840
Apoderado

ORIGINAL

8780



¿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®, plantéesele al médico.

Posibles efectos adversos

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 adversas:

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.

NSV

Noartis Argentina S.A.
Farm. Lucio Jeroncio
Director Técnico N° 14840
Aprobado



ORIGINAL

8780

¿Cómo conservar Sintrom®?

Sintrom® 1 mg: Conservar a menos de 30°C.

Sintrom® 4 mg: Conservar a menos de 25°C.

Mantener fuera del alcance y la vista de los niños

Presentaciones

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

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

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 N° 21.560
®Marca Registrada

Elaborado en:

Sintrom® 1 mg:

-Laboratorios Phoenix S.A.C. y F. Av. Gral. Juan G. Lemos 2809, Villa de Mayo - Prov. de Bs. As. - Argentina.

-Novartis Farmacéutica S.A. Barcelona, España.

Sintrom® 4 mg:

-Laboratorios Phoenix S.A.C. y F. Av. Gral. Juan G. Lemos 2809, Villa de Mayo - Prov. de Bs. As. - Argentina.

-Novartis Farma S.p.A. Torre Annunziata, Italia.

Novartis Argentina S.A.

Ramallo 1851 - C1429DUC - Buenos Aires, Argentina.

Director Técnico: Dr. Lucio Jeroncic - Químico, Farmacéutico.

Centro de Atención de Consultas Individuales (CACI): 0800-777-1111

www.novartis.com.ar

Novartis Argentina S.A.
Farm. Lucio Jeroncic
Director Técnico - MN 14840
Federado



8780

ORIGINAL

Este Medicamento es Libre de Gluten.



BPL: 15/12/ 2016

Tracking number: 2016-PSB/GLC-0845-s

ESN

Novartis Argentina S.A.
Farm. Lucio Jeronic
Director Técnico - MN 14840
Apoderado

ORIGINAL



PROYECTO DE PROSPECTO DE ENVASE POR TRIPPLICADO

8 7 8 0

Novartis

SINTROM® 1 mg
SINTROM® 4 mg
ACENOCUMAROL
Comprimidos

Industria Argentina/Española
Industria Argentina/ Italiana

Venta bajo receta

FORMULA

Cada comprimido de Sintrom® 1 mg contiene:

Acenocumarol 1,00 mg
Excipientes: dióxido de silicio 2,50 mg; hidroxipropil-metil celulosa 1,80 mg; lactosa 20,00 mg; estearato de magnesio 0,20 mg; almidón de maíz 23,00 mg; talco 1,50 mg.

Cada comprimido de Sintrom® 4 mg 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.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES

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.

Novartis Argentina S.A.

Farm. Lucio Jeronic

Director Técnico - MN 14840

Apoderado

Pág. 1 de 23

ESV



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.

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 $0,3 \pm 0,05 \mu\text{g}/\text{mL}$ 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.

NSV

ORIGINAL

8780



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 contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave y debe ejercerse precaución en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (Ver "POSOLOGIA/DOSIFICACIÓN - MODO 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/DOSIFICACIÓN - MODO DE 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

ESV

Novartis Argentina S.A.
Farm. Lucio Jeroncio
Director Técnico - M.N. 14840
Apoderado

ORIGINAL

8 7 8 0



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").

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-específicas. 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.

POSOLOGÍA /DOSIFICACIÓN - MODO 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

ESV

Novartis Argentina S.A.
Fajm. Lucio Jeroncio
Director Técnico - MN 14840
ApoDERADO

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.

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 cardíacas	2,0 - 3,0
Prótesis valvulares mecánicas cardíacas	2,0 - 3,5
Profilaxis secundaria en pacientes con síndrome antifosfolípídico.	2,0 - 3,0
Pacientes con síndrome antifosfolípídico con tromboembolismo venoso o terapia con antagonistas de la vitamina K	2,0 - 3,5

ESV

ORIGINAL

8780



* 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 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.

NSV

Novartis Argentina S.A.

Farm. Lucio Jeroncio
Director Técnico - MN 14840
Apoderado

Pág. 6 de 23

ORIGINAL

8780



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.
- 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.

Novartis Argentina S.A.
Farm. Lucio Jerofic
Director Técnico - MN 14840
Apoderado

ESV

ORIGINAL

8780



- Insuficiencia hepática severa. (Ver "POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN" - "MODO DE ADMINISTRACIÓN").
- Insuficiencia renal severa. (Ver "POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN" - "MODO DE ADMINISTRACIÓN").
- Aumento de la actividad fibrinolítica, como la que se produce después de operaciones de pulmón, próstata, útero, etcétera.

ADVERTENCIAS

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.

PRECAUCIONES

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/DOSIFICACIÓN - MODO 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/DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN Y CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES")

Insuficiencia cardíaca

En los casos de insuficiencia cardíaca 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/DOSIFICACIÓN - MODO 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/DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN")

Novartis Argentina S.A.
Farm. Lucio Jeronó
Director Técnico - MN 14840
Apoderado

Pág. 8 de 23

ESV

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

ESV

ORIGINAL

8780



tratamiento preventivo.

La decisión de amamantar debe considerarse 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 amamenten. 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.

Fertilidad

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

Interacciones

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/DOSIFICACIÓN - MODO 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, sulfipirazona) y otros antiinflamatorios no esteroides, incluidos los inhibidores de la ciclooxigenasa 2 (por ejemplo, celecoxib). 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, tetraciclina), cimetidina, disulfiram, ácido etacrínico, fibratos (por ejemplo, ácido clofíbrico), glucagón, derivados imidazólicos (por ejemplo, metronidazol e, incluso cuando se administra localmente,

ESV

ORIGINAL

8780



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 + trimetoprim), 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 prokinéticos (p. ej., cisapride), antiácidos (p. ej., hidróxido de magnesio) y viloxacina, vitamina E, corticosteroides (p. ej. metilprednisolona, prednisona) y los inhibidores de CYP2C9.

Los siguientes fármacos pueden reducir el efecto anticoagulante de acenocumarol:

Aminoglucetimidina, fármacos antineoplásicos (azatioprina, 6-mercaptopurina), barbitúricos (por ejemplo, fenobarbital), carbamazepina, colestiramina (véase el apartado SOBREDOSIS), inhibidores de la proteasa del HIV (por ejemplo, ritonavir, nelfinavir), griseofulvina, anticonceptivos orales, rifampicina y 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.

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* ($v \geq 1/10$); *frecuentes* ($\geq 1/100, < 1/10$); *poco frecuentes* ($\geq 1/1000, < 1/100$); *raras* ($\geq 1/10000, < 1/1000$) *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).

ESV

ORIGINAL

8780



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.

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

SOBREDOSIFICACIÓN

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

ESV

Novartis Argentina S.A.

Farm. Lucio Jeroncic

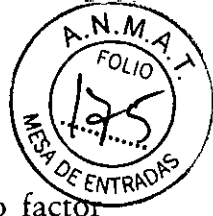
Director Técnico - MN 14840

Aboderado ag.

12 de 23

ORIGINAL

8780



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*

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

Sintrom® 1 mg: Conservar a menos de 30°C.

Sintrom® 4 mg: Conservar a menos de 25°C.

Mantener fuera del alcance y la vista de los niños

PRESENTACIONES

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

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

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud - Certificado N° 21.560

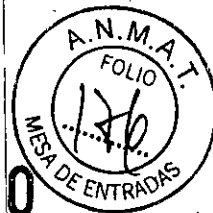
®Marca Registrada

Novartis Argentina S.A.
Farm. A. U. O. L. S. S. S.
Distribuidor Técnico - MN 14840
Apoderado
Pag. 13 de 23

ESV

ORIGINAL

8780



Elaborado en:

Sintrom® 1 mg:

- Laboratorios Phoenix S.A.C. y F. Av. Gral. Juan G. Lemos 2809, Villa de Mayo - Prov. de Bs. As. - Argentina.
- Novartis Farmacéutica S.A. Barcelona, España.

Sintrom® 4 mg:

- Laboratorios Phoenix S.A.C. y F. Av. Gral. Juan G. Lemos 2809, Villa de Mayo - Prov. de Bs. As. - Argentina.
- Novartis Farma S.p.A. Torre Annunziata, Italia.

Novartis Argentina S.A.

Ramallo 1851 - C1429DUC - Buenos Aires, Argentina.

Director Técnico: Dr. Lucio Jeroncic - Químico, Farmacéutico.

Centro de Atención de Consultas Individuales (CACI): 0800-777-1111

www.novartis.com.ar

Este Medicamento es Libre de Gluten.



CDS: 15/12/2016

Tracking Number: 2016-PSB/GLC-0845-s

ESV

Novartis Argentina S.A.
Farm. Lucio Jeroncic
Director Técnico - MIN 14840
Apoderado