

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

СИНКУМАР (SYNCUMAR®)

Склад:

діюча речовина: аценокумарол;

1 таблетка містить аценокумаролу 2 мг;

допоміжні речовини: магнію стеарат; желатин; тальк; крохмаль картопляний; лактоза, моногідрат.

Лікарська форма. Таблетки.

Основні фізико-хімічні властивості: білого кольору, без запаху, без смаку, плоскі круглі таблетки зі скошеними краями. З одного боку напис: «SYNCU», з іншого – риска для ділення. Поверхня розлому – білого кольору.

Фармакотерапевтична група. Антитромботичні засоби. Антагоністи вітаміну К.

Код АТХ В01А А07.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Аценокумарол – це антагоніст вітаміну К, що інгібує формування функціонально активних факторів коагуляції II (протромбін), VII, IX і X, додатковий протеїн С і S у печінці. Він діє через інгібування епоксидної редуктази вітаміну К. Терапевтична дія настає через 24 години після прийому і досягає максимального ефекту через 2-5 днів, причому термін дії може становити до 5 днів.

Фармакокінетика.

Добре всмоктується зі шлунково-кишкового тракту і виводиться з організму в основному з сечею, переважно у формі метаболітів. Добре зв'язується з білками плазми крові. Період напіврозпаду коливається між 8-ою та 11-ою годинами. Проникає крізь плаценту та у грудне молоко лише у дуже малій кількості.

Клінічні характеристики.

Показання.

- Лікування та профілактика тромбозу глибоких вен та емболії легеневої артерії.
- Лікування дефектів інгібітора (опір активованому протеїну С, недостатність протеїнів С і S, антитромбіну III) та інших тромботичних диспозицій (таких як синдром тромбозу антикардіоліпіну та синдром тромбозу вовчакового антикоагулянту).
- Профілактика венозного тромбозу стегон та колін при хірургічних операціях.

Профілактика тромбоемболії:

- як мінімум 3 місяці профілактики тромбоемболії у випадку гострого інфаркту міокарда, якщо наступні фактори ризику є придатними: передній інфаркт Q, тяжка дисфункція лівого шлуночка (ФВ < 35 %), системний або легеневий тромбоемболізм в анамнезі, тромб лівого шлуночка, що діагностується за допомогою 2D ехокардіографії;
- у пацієнтів із фібриляцією передсердь, захворюваннями мітрального клапана, пов'язаними зі транзитною ішемією головного мозку або із системною емболізацією.

Лікування та профілактика тромбоемболії у пацієнтів із:

- фібриляцією передсердь, імплантованими механічними, штучними клапанами, імплантованими біологічними штучними клапанами;
- тяжкою дилатаційною кардіоміопатією;

- оклюзією периферичних артерій або захворюваннями головного мозку (інсульт, транзиторна ішемічна атака), спричинені емболією (може бути непридатною у випадку гострого періоду геморагічного інсульту, підтверженого комп'ютерною томографією).

Протипоказання.

- Підвищена чутливість до будь-якого з компонентів препарату або інших похідних кумарину.
- Відсутність безперервного контролю лікування Синкумаром (відсутність співпраці пацієнта через психоз, деменцію, алкоголізм або відсутність лабораторного контролю).
- Пацієнти з високим ризиком кровотечі.
- Пацієнти, стан яких пов'язаний з вродженим або набутим геморагічним діатезом чи пацієнти, у яких в анамнезі присутні дані, що свідчать про його наявність.
- Цереброваскулярна кровотеча.
- Виразка, що кровоточить; дивертикуліт.
- Значна кровотеча у ділянці шлунково-кишкового тракту, органів сечостатевої та дихальної систем.
- Тяжка неконтрольована та злоякісна артеріальна гіпертензія.
- Тяжка ниркова та печінкова недостатність.
- Тяжка політравма.
- Перикардит, перикардіальний випіт, аневризм.
- Підгострий бактеріальний ендокардит.
- Злоякісний перитоніт/плеврит.
- Пацієнти з кишковою трубкою, дивертикулітом, виснаженням, мальабсорбцією.
- Провідникова анестезія (спінальна, нейроаксіальна).
- Операції (якщо операція чи інвазивне втручання абсолютно показані у пацієнтів, які приймають Синкумар, рекомендовано призначати згідно керівництва *Лікування та профілактика тромбоемболічних порушень*).
- Наявні або планові операції на центральній нервовій системі або на оці.
- Травматичні оперативні втручання.
- Випадки підвищеної фібринолітичної активності внаслідок операцій на легенях, простаті чи матці.
- Очікуваний аборт, еклампсія/пreeклампсія.
- Діагностична пункція, біопсія (поперекова, печінкова).
- Некроз шкіри, пов'язаний із застосуванням антагоністів вітаміну К.
- Поліартрит.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій. Якщо пацієнт, який застосовує Синкумар, розпочинає прийом нових лікарських засобів або припиняє приймати інші лікарські засоби, лікар повинен знати, чи вступають ці препарати у будь-яку взаємодію з таблетками Синкумару. Якщо взаємодія передбачає небезпеку сильної кровотечі, кращим рішенням буде уникнення супутнього прийому. В інших випадках необхідно частіше перевіряти протромбінний індекс, а дозу антикоагулянту необхідно відповідним чином змінити.

Взаємодія може виникати через зміни в абсорбції аценокумаролу, інгібіції чи індукції ферментів, що відповідають за його метаболізм (переважно CYP2C9) та зміну біодоступності вітаміну К.

Лікарські засоби, що посилюють дію (лікарські засоби, що допомагають дії) Синкумару: помірно – алопуринол, аскорбінова кислота, безафібрат, цефалоспорин, циклофосфамід, диклофенак, дисульфідрам, фенітоїн, фуросемід, гемфіброзил, вакцини проти грипу, ізоніазид, хлорамфенікол, кортикостероїди, омепразол, парацетамол, пропafenона, пропранолол, хінолони, селективні інгібітори зворотного захвату серотоніну, трициклічні антидепресанти;

значно – аміодарон, анаболічні стероїди, похідні аніліну (фенацетин), аспірин/саліцилати, азапропазон, циметидин, даназол, декстран, еконазол, еритроміцин, етакринова кислота, вітамін Е, фенілбутазон, флуконазол, глюкагон, індометацин, ітраконазол, кетоконазол, хлорохін, хлорпромазин, клофібрат, колхіцин, метронідазол, міконазол, налідиксова кислота, напроксен, пеніцилін, піроксикам, сульфінпіразон, сульфонамід, тамоксифен, тетрациклін, гормони щитовидної залози.

Якщо вкрай необхідно короткочасно прийняти парацетамол для знеболювання або зниження температури, рекомендується одночасне його застосування з Синкумаром.

Лікарські засоби, що послаблюють дію Синкумару: помірно – дулоксетин, контрацептиви, глутетимід, галоперидол, карбамазепін, холестирамін, кортикостероїди, вітамін К, естрогени, метформін, тіазидні діуретики, фенітоїн, рифампіцин, спіронолактон;

значно – барбітурати.

Мінімальна дія на метаболізм Синкумару: антациди, атенолол, буметадін, фамотидін, флуоксетин, ібупрофен, кеторолак, кетоназол, метопролол, напроксен, нізатидин, псілліум, ранітидин.

Дію Синкумару можуть посилювати або послаблювати деякі інгібітори протеази (ритонавір, саквінавір). Рекомендується контролювати міжнародний нормалізаційний індекс (МНІ).

Синкумар посилює дію пероральних сульфаніл-карбамідних антидіабетичних препаратів, і таким чином може виникнути необхідність у зниженні дози пероральних антидіабетичних препаратів (пероральних антидіабетичних препаратів з сульфаніл-карбамідною структурою: наприклад, глібенкламід, гліквідон, гліклазид).

Харчові продукти, що посилюють дію Синкумару: алкоголь (особливо у пацієнтів з порушеннями функції печінки), хінінвмістні напої (тонік), продукти з журавлини (соки, джем).

Харчові продукти, що послаблюють дію Синкумару: помірно – яблуко, рослинна олія, гриби, апельсини, морква, масло, зелена квасоля;

значно – авокадо, броколі, полуниця, капуста, цвітна капуста, печінка, малина, зелений перець, помідори, салат, спаржа, шпинат, яйця, зелений чай, звіробій, женьшень.

Харчові продукти, що не впливають на дію Синкумару: картопля, риба, м'ясо, хліб, рис, сир, молоко, макаронні вироби.

Особливості застосування. Чіткий баланс користі і ризику необхідний у наступних випадках: тяжкі печінкові та ниркові захворювання, пухлинні захворювання, інфекції та запалення, тиреотоксикоз, що лікується радіоактивним йодом, антитромботичні лікарські засоби (наприклад, лікування ацетилсаліциловою кислотою, тиклопідинном або клопідогрелем), васкуліт, інфекційний ендокардит на рідному клапані. З обережністю слід призначати препарат пацієнтам із порушенням всмоктування у шлунково-кишковому тракті, пацієнтам літнього віку, з відомою чи підозрюваною недостатністю протеїну С чи S.

Прийом заборонено, якщо рівень протромбіну не може контролюватися, або у разі відсутності необхідного рівня співпраці з пацієнтом!

Пацієнт повинен мати картку із зареєстрованим результатом кожного визначення протромбіну, а також кількості призначених лікарських засобів.

Перед початком лікування необхідно провести визначення функцій печінки і нирок, початкового протромбінового індексу та групи крові.

Вимірювання протромбінового індексу необхідно розпочати на 3-й день з початку лікування, причому спочатку цю процедуру необхідно повторювати кожні 2-3 дні. Пізніше – у разі, якщо пацієнт врівноважений, – контроль можна послабити, причому навіть контроль 1 раз на місяць буде достатнім. Дослідження сечового осаду – це також корисний метод, а зовнішній вигляд мікрогематурії може бути ознакою передозування або місцевого захворювання.

Слід довести до уваги пацієнта небезпеки, пов'язані з медикаментозним лікуванням, контроль за кольором сечі і калу, відмова від звичайних порцій їжі, крім того, у разі виникнення кровотечі пацієнт повинен негайно звернутися до лікаря.

Пацієнта необхідно проінформувати про те, що навіть незначні симптоми захворювання

(передусім діарея, гарячка), нові лікарські засоби або припинення прийому старих може змінити необхідну дозу Синкумару, тому у цих випадках необхідний ретельний контроль лабораторних показників з метою врегулювання нового дозування.

Під час лікування Синкумаром вживання алкогольних напоїв заборонено.

Проведення внутрішньом'язових ін'єкцій, діагностичних та терапевтичних процедур протягом терапії антикоагулянтами може призвести до виникнення гематом, тому їх необхідно уникати.

Допоміжні речовини. Препарат містить лактозу, тому його не слід застосовувати пацієнтам із рідкісними спадковими формами непереносимості галактози, недостатністю лактази або синдромом глюкозо-галактозної мальабсорбції.

Застосування у період вагітності або годування груддю. Пероральні антикоагулянти проникають крізь плаценту та можуть викликати пороки розвитку плода. Летальні кровотечі можуть виникати у плода навіть при терапевтичних рівнях аценокумаролу в крові матері. У період вагітності у 4-10 % випадків Синкумар є тератогенним у I триместрі між 6-12 тижнями.

У період вагітності препарат протипоказано застосовувати.

Для жінок, здатних до запліднення і продукування ембріона, необхідне використання безпечного (негормонального) методу контрацепції під час лікування цим лікарським засобом. Годування груддю під час прийому Синкумару є безпечним, оскільки Синкумар екскретується у грудне молоко лише у дуже малій кількості.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами. Дані щодо впливу Синкумару на здатність керувати автотранспортом або виконувати роботу, пов'язану з ризиком нещасного випадку, відсутні.

Спосіб застосування та дози. Застосування залежить від індивідуального рівня та контролю протромбіну.

Якщо лікування антикоагулянтами було розпочато з гепарину (або низькомолекулярного гепарину), у такому випадку одночасний прийом таблеток Синкумару (перекриття) має тривати протягом 4-5 днів, але прийом гепарину можна зупинити лише за умови, що цільовий МНІ відповідає встановленим межам протягом щонайменше 2 днів. У перший день пацієнт повинен отримувати по 4 мг, а протягом наступних днів – 2-3 мг лікарського засобу разом з гепарином.

Якщо лікуванню Синкумаром не передував прийом гепарину (наприклад, у випадку хронічної фібриляції передсердь), початкова доза Синкумару має бути низькою, наприклад, добова доза має становити 2 мг.

Пізніше лікування Синкумаром слід продовжити за умови, що МНІ становитиме 2-3.

Добову дозу слід приймати за 1 раз в один і той же час.

Контролююче лікування. Вимірювання дії Синкумару проводиться шляхом визначення МНІ. Для вимірювання протромбінового індексу (ПІ) різні лабораторії використовують різні тромбoplastини, таким чином, дані різних лабораторій не можна порівнювати. З метою порівняння було розроблено так званий міжнародний нормалізаційний індекс (МНІ) для вираження протромбінового індексу.

МНІ = протромбінове відношення МІЧ, де

Протромбінове відношення = протромбіновий індекс пацієнта/протромбіновий індекс контролю

МІЧ = міжнародний індекс чутливості, що вказує на «чутливість» реагентів, що використовуються.

На даний момент визначення ПІ головним чином проводиться у лабораторіях спеціальних установ, але наразі все більше поширюються автоматизовані інструменти, за допомогою яких пацієнт вдома може контролювати лікування антикоагулянтами, і, у разі необхідності,

змінювати дозу Синкумару.

Діти. Не рекомендований для застосування дітям, у зв'язку з недостатніми даними щодо його безпечності та ефективності.

Передозування. Передозування Синкумару може призвести до різних кровотеч (носові, шлунково-кишкові, вагінальні, гематурія з нирковою колікою, шкірні, кровоточивість ясен, блювота з домішками крові, гематоми, кровотечі у суглоби та менорагії) та до високого значення МНІ. Потім розвиваються тахікардія, артеріальна гіпотензія, порушення периферичного кровообігу внаслідок втрати крові, нудота, блювання, діарея та болі у шлунку. У разі передозування необхідно розглянути варіант продовження або припинення лікування антикоагулянтами.

У разі продовження лікування Синкумаром слід враховувати, що прийом вітаміну К у зв'язку з геморагічними ускладненнями призведе до опору дії Синкумару протягом кількох днів.

Якщо МНІ становить 5,0-9,0 і кровотечі у пацієнта немає, прийом Синкумару необхідно пропустити, поки значення МНІ не впаде нижче 5,0. В окремих випадках, коли значення МНІ становить 5,0-6,0, достатньо буде знизити дозу Синкумару. У випадку загрози виникнення кровотечі рекомендується прийом 1-2,5 мг вітаміну К перорально з постійним контролем МНІ. Перед проведенням невідкладної хірургічної операції рекомендується прийом 2-4 мг вітаміну К перорально, після чого прийом 1-2 мг можна повторити через 24 години.

Якщо МНІ > 9,0 без кровотечі, рекомендується пропустити прийом Синкумару та прийняти 3-5 мг вітаміну К перорально, після чого, у разі необхідності, прийом повторити через 24-48 годин.

Якщо МНІ > 20 без кровотечі, тоді, крім пропуску прийому Синкумару, 10 мг вітаміну К слід застосувати в якості ін'єкції та повторювати цю процедуру кожні 12 годин, і, залежно від клінічних симптомів прийому, також необхідно застосовувати свіжозаморожену плазму (FFP) або концентрат протромбінового комплексу (PCC).

У випадку кровотечі, небезпечної для життя, першим кроком є застосування PCC або FFP, 10 мг вітаміну К, що можна доповняти кожні 12 годин шляхом повторюваних ін'єкцій.

Побічні реакції. Геморагічні ускладнення виникають, перш за все, у випадку, коли значення МНІ високе (але кровотеча може статися також при терапевтичних значеннях МНІ). У такому випадку часто спостерігаються носова кровотеча, гематурія, шлунково-кишкові кровотечі, субкон'юнктивальна кровотеча, кровоточивість ясен, але також часто спостерігаються кровотечі у незвичних місцях (кишкова кровотеча, кровотеча кишкової стінки, кровотечі прямого м'яза живота, кровотеча жовтого тіла, кровотеча перикарда, кровотеча, що викликає синдром зап'ястного каналу, ретроперитонеальна кровотеча, кровотеча надниркових залоз).

У випадку геморагічного ускладнення, спричиненого Синкумаром, необхідно розглянути варіант продовження або припинення лікування антикоагулянтами. Дії, що необхідно вчинити, залежать від інтенсивності кровотечі, значення МНІ та ризику тромбоемболічного ускладнення.

Якщо за терапевтичними значеннями МНІ відбувається неочікувана кровотеча, можливе основне захворювання слід виключити (наприклад, захворювання нирок або шлунково-кишкового тракту).

Некроз шкіри, спричинений Синкумаром, є рідкісною, але серйозною побічною реакцією. Він спостерігається часто – але не завжди – у пацієнтів, які страждають від дефіциту протеїну С чи його ко-фактору S, в основному у жінок на 3-й або 4-й день лікування на грудях, стегнах та сідничній ділянці. Спочатку настає хворобливе почервоніння шкіри, потім розвивається некроз.

У випадку тяжкої алергії на Синкумар слід призначити антагоніст вітаміну К, який належить до іншої групи.

З боку крові і лімфатичної системи: крововиливи, агранулоцитоз, еритробластопенія, анемія,

тромбоцитопенія, еозинофілія.

З боку імунної системи: алергічні реакції.

З боку нервової системи: гіперпірексія, головний біль, крововиливи, інсульт.

З боку органів зору: крововиливи в око.

З боку серцево-судинної системи: геморагічний шок, прискорена пульсація, васкуліт, так званий синдром фіолетових ніг.

З боку дихальної системи: носові кровотечі, кровохаркання, легеневі кровотечі.

З боку шлунково-кишкового тракту: шлунково-кишкові кровотечі, мелена, нудота, діарея, втрата апетиту, виразки слизової оболонки рота.

З боку шкіри та підшкірних тканин: кропив'янка, алопеція, некроз шкіри (зазвичай розвивається у перші дні терапії; високий ризик розвитку у пацієнтів із дефіцитом протеїну С чи його ко-фактору S), дерматит.

З боку кістково-м'язової системи та сполучної тканини: остеопороз.

З боку нирок та сечовивідних шляхів: гематурія, пріапізм.

Загальні порушення: нічна пітливість, астенія, гарячка, нездужання.

З боку печінки та жовчовивідних шляхів: ушкодження печінки, підвищення рівня трансамінази.

Термін придатності. 5 років.

Умови зберігання. Зберігати у сухому місці при температурі 15-30 °С.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка. По 10 таблеток у блістері; по 5 блістерів в упаковці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник/заявник.

Алкалоїда Кемікал Компані ЗАТ/МЕДА Фарма ГмбХ енд Ко. КГ.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності/місцезнаходження заявника та/або представника заявника.

4440 Тисавашварі, вул. Кабаї Янош 29, Угорщина/Бенцштрассе 1, 61352 Бад Хомбург, Німеччина.