

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

NEO-SINTROM COMPRIMIDOS 4 mg

Neo-Sintrom®

Antitrombótico, antagonista de la vitamina K.

DESCRIPCIÓN Y COMPOSICIÓN**Forma farmacéutica**

Comprimidos para administración oral.

Principio Activo

Acenocumarol.

Es posible que algunas dosis farmacéuticas no estén disponibles en todos los países.

Excipientes**Neo-Sintrom, comprimidos de 4 mg:**

~~Dióxido de silicio coloidal (Aerosil 200), Lactosa hidratada molida, Almidón de maíz, Almidón de maíz STA-RX 1500, Estearato de magnesio.~~ De acuerdo a última fórmula autorizada en el registro sanitario.

Las formulaciones farmacéuticas pueden diferir de un país a otro.

INDICACIONES

Tratamiento y prevención de las enfermedades tromboembólicas.

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN**Posología****Población destinataria general**

La sensibilidad a los anticoagulantes varía de un paciente a otro y también puede fluctuar durante el tratamiento. Por consiguiente, es esencial determinar periódicamente el tiempo de protrombina (TP) o el índice internacional normalizado (IIN) y ajustar la dosis que debe recibir el paciente en consecuencia. Si ello no fuera posible, Sintrom no debe utilizarse.

La dosis diaria debe prescribirse siempre en una sola toma.



FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**NEO-SINTROM COMPRIMIDOS 4 mg**

Con respecto a la adaptación de la dosis a diversos cuadros clínicos, véanse los apartados ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES e INTERACCIONES.

Posología inicial

La dosis de Neo-Sintrom debe adaptarse al individuo. Si el valor de TP o IIN previo al inicio del tratamiento se encuentra dentro del intervalo normal de valores, la dosis de inicio habitual de Neo-Sintrom es de entre 2 y 4 mg/día sin administrar una dosis de carga. El tratamiento también puede iniciarse con una dosis de carga, que es habitualmente de 4 6 mg el primer día y de 2 a 3 4 mg el segundo día.

El tratamiento debe instaurarse con precaución si el valor inicial de TP o IIN es anómalo.

Los pacientes ancianos (≥ 65 años de edad), los pacientes que padecen hepatopatías o insuficiencia cardíaca grave con congestión hepática o los pacientes desnutridos pueden necesitar dosis menores al inicio y durante el mantenimiento del tratamiento (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

La determinación del TP o IIN debe hacerse a diario, comenzando a partir de la segunda o la tercera dosis de Neo-Sintrom y hasta el momento en que el estado de coagulación se haya estabilizado dentro del intervalo deseado. Más adelante se puede ampliar el intervalo entre determinaciones, según la estabilidad de los resultados de TP o IIN. Se recomienda extraer las muestras de sangre para los análisis siempre a la misma hora del día.

Terapia de mantenimiento y pruebas de 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 o IIN. Se evaluará el TP o IIN a intervalos regulares, es decir, al menos una vez al mes.

La dosis de mantenimiento suele ser de entre 1 y 8 mg diarios, según el paciente de que se trate, la enfermedad subyacente, la indicación clínica y la intensidad deseada de anticoagulación.

Según la indicación clínica, la intensidad óptima de anticoagulación o el intervalo deseado varía entre un valor de IIN de 2,0 y 3,5 (véase la Tabla 1). En ciertos casos pueden ser necesarios valores de IIN mayores de hasta 4,5.

Tabla 1 IIN* recomendado para una terapia anticoagulante oral

Indicación	IIN recomendado
Profilaxis y tratamiento de la tromboembolia venosa (incluida la embolia pulmonar)	2,0-3,0
Fibrilación auricular	2,0-3,0
Infarto de miocardio (con riesgo elevado de complicaciones tromboembólicas)	2,0-3,0

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

NEO-SINTROM COMPRIMIDOS 4 mg

Indicación	IIN recomendado
Válvulas cardíacas bioprotésicas	2,0-3,0
Profilaxis secundaria en pacientes con síndrome antifosfolipídico	2,0-3,0
Pacientes con síndrome antifosfolipídico y tromboembolia venosa en tratamiento con un antagonista de la vitamina K	2,0-3,5
Válvulas cardíacas mecánicas	2,0-3,5

* El valor del TP refleja la disminución de los factores de coagulación dependientes de vitamina K, VII, X y II y depende de la sensibilidad de la tromboplastina utilizada en su determinación. El índice de sensibilidad internacional (ISI) refleja la sensibilidad de la tromboplastina local respectiva en comparación con los preparados de referencia de la Organización Mundial de la Salud (OMS).

El IIN se introdujo con el propósito de normalizar el TP. El IIN es el cociente entre el TP del plasma anticoagulado del paciente y el TP del plasma normal, calculados con la misma tromboplastina en el mismo sistema analítico, elevado a la potencia de un valor definido por el índice de sensibilidad internacional.

Retirada del tratamiento

Por lo general, el tratamiento con Neo-Sintrom puede retirarse sin necesidad de reducir gradualmente la medicación. No obstante, en algunos casos extremadamente raros y en ciertos pacientes muy vulnerables (p. ej., después de un infarto de miocardio) se ha descrito una «hipercoagulabilidad de rebote». En tales pacientes, la retirada del tratamiento anticoagulante debe ser gradual.

Omisión de una dosis

El efecto anticoagulante de Neo-Sintrom persiste más de 24 horas. Si el paciente se olvida de tomar la dosis prescrita de Neo-Sintrom en el momento oportuno, debe tomarla lo antes posible ese mismo día. El paciente no debe duplicar la dosis diaria para compensar una dosis olvidada, sino que ha de remitirse al médico responsable.

Cambio del tratamiento con heparina por Neo-Sintrom

En situaciones clínicas que requieran una anticoagulación rápida, es preferible un tratamiento inicial con heparina, dado que Neo-Sintrom tarda más tiempo en ejercer su efecto anticoagulante. El tratamiento con Neo-Sintrom puede iniciarse al mismo tiempo que el tratamiento con heparina o puede retrasarse en función de la situación clínica. Para lograr una anticoagulación continua, es aconsejable seguir administrando la dosis completa del tratamiento con heparina **hasta que Neo-Sintrom haya producido la respuesta terapéutica estable deseada, determinada mediante el TP/INN** ~~por lo menos durante 4 días tras el inicio de Neo-Sintrom y seguir administrando heparina hasta que el IIN se encuentre dentro del intervalo deseado de valores durante por lo menos dos días consecutivos.~~ Durante la fase de transición es necesaria una estrecha vigilancia de la anticoagulación.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**NEO-SINTROM COMPRIMIDOS 4 mg****Tratamiento durante las intervenciones odontológicas y quirúrgicas**

Es preciso controlar estrechamente el estado de coagulación de los pacientes tratados con Neo-Sintrom que se sometan a procedimientos quirúrgicos o cruentos. 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 corra un riesgo de hemorragia excesivo. Antes de tomar la decisión de retirar el tratamiento con Neo-Sintrom, aunque sea temporalmente, ~~se considerarán atentamente~~ hará un análisis minucioso de 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**Disfunción renal**

Debido a que existe un mayor riesgo de hemorragia, Neo-Sintrom está contraindicado en los pacientes con disfunción renal grave. Se debe tener cautela en los pacientes con disfunción renal entre leve y moderada (véanse los apartados CONTRAINDICACIONES, ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES y FARMACOLOGÍA CLÍNICA).

Disfunción hepática

Debido a que existe un mayor riesgo de hemorragia, Neo-Sintrom está contraindicado en los pacientes con disfunción hepática severa. Por consiguiente, se debe tener precaución en los pacientes con disfunción hepática leve o moderada (véanse los apartados CONTRAINDICACIONES, ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES y FARMACOLOGÍA CLÍNICA).

Pacientes pediátricos

Sigue siendo limitada la experiencia de uso pediátrico de los anticoagulantes orales como el acenocumaro. Se recomienda tener precaución y realizar controles más frecuentes del TP y del IIN (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Pacientes geriátricos (≥ 65 años)

Los pacientes ancianos pueden necesitar menores dosis iniciales y de mantenimiento. Se recomienda tener precaución y realizar controles más frecuentes del TP y del IIN (véanse los apartados ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES y FARMACOLOGÍA CLÍNICA).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**NEO-SINTROM COMPRIMIDOS 4 mg****Modo de administración**

La dosis diaria debe tomarse siempre a la misma hora del día. Los comprimidos se deben ingerir enteros con un poco de agua.

CONTRAINDICACIONES

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

Neo-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 en el 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, derrame pericárdico y endocarditis infecciosa.
- Hipertensión grave.
- Disfunción hepática ~~grave~~ severa (véase el apartado POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN).
- Disfunción renal ~~grave~~ severa (véase el apartado POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN).
- Aumento de la actividad fibrinolítica, como la que se produce después de operaciones del pulmón, la próstata o el útero, entre otras.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**Disfunción hepática**

Se debe tener cautela en los pacientes con disfunción hepática leve ~~e~~ y moderada, pues la síntesis de factores de coagulación también puede verse afectada o puede haber una disfunción trombocítica subyacente (véanse los apartados POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN y FARMACOLOGÍA CLÍNICA).

Disfunción renal

Se debe tener cautela en los pacientes con disfunción renal leve ~~e~~ y moderada, pues cabe la posibilidad de que se produzca una acumulación de metabolitos en caso de disfunción renal

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**NEO-SINTROM COMPRIMIDOS 4 mg**

(véanse los apartados POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN y FARMACOLOGÍA CLÍNICA).

Insuficiencia cardíaca

En caso de insuficiencia cardíaca ~~grave~~ severa, se debe adoptar una pauta posológica muy prudente, pues la activación o la gammacarboxilación de los factores de coagulación pueden disminuir en presencia de una congestión hepática (véase el apartado POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN). Sin embargo, con la remisión de la congestión hepática podría ser necesario aumentar la dosis.

Trastornos hemáticos

Se debe tener cautela en los pacientes con diagnóstico o sospecha de una deficiencia de proteína C o de proteína S (p. ej., hemorragia anómala después de un traumatismo; véase el apartado REACCIONES ADVERSAS).

Poblaciones especiales

En los pacientes pediátricos y ancianos (≥ 65 años), se recomienda tener precaución y realizar controles más frecuentes del TP o del IIN (véase el apartado POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN).

Calcifilaxia

La calcifilaxia es un síndrome raro de calcificación vascular con necrosis cutánea que está asociado con una elevada mortalidad. Se observa sobre todo en pacientes con insuficiencia renal crónica terminal sometidos a diálisis y en pacientes con factores de riesgo conocidos, como las deficiencias de proteínas C o S, la hiperfosfatemia, la hipercalcemia o la hipoalbuminemia. Se han descrito casos aislados de calcifilaxia en pacientes tratados con Neo-Sintrom, algunos de los cuales no presentaban insuficiencia renal.

Si se diagnostica una calcifilaxia, debe instaurarse el tratamiento adecuado e interrumpirse definitivamente la administración de Sintrom.

Hemorragias

Neo-Sintrom puede provocar hemorragias importantes (por ejemplo, con choque hemorrágico e hipovolémico) o mortales. Entre los factores de riesgo hemorrágico figuran la anticoagulación intensa (IIN de $> 4,0$), la edad ≥ 65 años, los antecedentes de hipervariabilidad en el IIN, 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 (véase el apartado INTERACCIONES) y el tratamiento prolongado con Neo-Sintrom. A todos los pacientes tratados se les deben realizar periódicamente determinaciones del IIN.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**NEO-SINTROM COMPRIMIDOS 4 mg****Varios**

Se debe realizar una supervisión médica estricta si existen ~~afecciones~~ estados o enfermedades (como ~~hipertiroidismo~~, tirotoxicosis, tumores, nefropatías, infecciones e inflamación) que pueden reducir la unión del acenocumarol (Neo-Sintrom) a proteínas.

Los trastornos que afectan la absorción gastrointestinal pueden alterar el efecto anticoagulante de Neo-Sintrom.

Durante el tratamiento con anticoagulantes, las inyecciones intramusculares pueden causar hematomas, por lo que deben evitarse. Sin embargo, las inyecciones subcutáneas e intravenosas no producen tales complicaciones.

Se debe tener un meticuloso cuidado cuando sea necesario reducir el TP o IIN debido a intervenciones diagnósticas o terapéuticas (como angiografías, punciones lumbares, cirugías menores, extracciones dentales, entre otras).

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas (Tabla 2) se han ordenado con arreglo a la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema las reacciones adversas figuran por orden decreciente de frecuencia. En cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se enumeran por orden de gravedad decreciente. También se indica la categoría de frecuencia de cada reacción adversa aplicando la siguiente convención (CIOMS III): muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); infrecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); raras ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$) muy raras ($< 1/10\ 000$).

Hemorragia: La hemorragia en diversos órganos es un efecto secundario frecuente de Neo-Sintrom; su ~~manifestación guarda relación~~ aparición se relaciona con la dosis de fármaco, la edad del paciente y la naturaleza de la enfermedad subyacente (pero no con la duración del tratamiento).

Tabla 2 **Resumen tabulado de reacciones adversas**

Trastornos del sistema inmunológico	
Raras:	Hipersensibilidad (p. ej., urticaria, exantema)
Trastornos vasculares	
Frecuentes:	Hemorragia
Muy raras:	Vasculitis
Trastornos gastrointestinales	
Raras:	Falta de apetito, náuseas, vómitos
Trastornos hepatobiliares	
Muy raras:	Lesión hepática
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Raras:	Alopecia

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**NEO-SINTROM COMPRIMIDOS 4 mg**

Muy raras:	Necrosis cutánea (hemorrágica)*
<u>De frecuencia desconocida:</u>	<u>Calcifilaxia</u>

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

INTERACCIONES

Hay muchas interacciones posibles entre los anticoagulantes cumarínicos y otros fármacos. Tales interacciones se producen por diversos mecanismos, como son las alteraciones en la absorción, la inhibición o la inducción del sistema de enzimas metabólicas (principalmente de la CYP2C9; véase el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA) y la menor disponibilidad de la vitamina K necesaria para la gammacarboxilación 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 riesgo de interacción, aunque no todas las interacciones serán significativas. Por lo tanto, es importante realizar una supervisión cuidadosa y pruebas de coagulación frecuentes (por ejemplo, dos veces por semana) cuando se prescriba inicialmente un fármaco junto con Neo-Sintrom o cuando se retire el tratamiento con un fármaco coadministrado.

Interacciones por las que no se recomienda el uso simultáneo**Efectos de otros medicamentos sobre el acenocumarol**

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

Heparina (salvo en situaciones que requieran una anticoagulación rápida; véase el apartado POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN), antibióticos (p. ej., la clindamicina), inhibidores de la agregación plaquetaria, como el ácido salicílico y sus derivados (p. ej., el ácido acetilsalicílico, el ácido paraaminosalicílico, el diflunisal), el clopidogrel, la ticlopidina, la fenilbutazona u otros derivados pirazolónicos (p. ej., la sulfinpirazona) y otros antiinflamatorios no esteroideos, incluidos los inhibidores de la ciclooxigenasa 2 (como el celecoxib).

Por consiguiente, no se recomienda el uso de Neo-Sintrom junto con estos fármacos. Cuando se recete Neo-Sintrom combinado con tales fármacos, deben realizarse pruebas de coagulación más frecuentes.

Interacciones que deben tomarse en consideración

Los siguientes fármacos pueden potenciar el efecto anticoagulante del acenocumarol:

Alopurinol, esteroides anabolizantes ~~hormonales~~, andrógenos, antiarrítmicos (p. ej., amiodarona, quinidina), antibióticos (p. ej., amoxicilina, cefalosporinas de segunda y tercera generación, cloranfenicol, eritromicina, fluoroquinolonas, neomicina, tetraciclina),

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**NEO-SINTROM COMPRIMIDOS 4 mg**

cimetidina, disulfiram, ácido etacrínico, fibratos (p. ej., ácido clofibrico), glucagón, derivados imidazólicos (p. ej., metronidazol e, incluso cuando se administra localmente, miconazol), paracetamol, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (p. ej., citalopram, fluoxetina, sertralina), vastatinas (p. ej., fluvastatina, atorvastatina, simvastatina), sulfonamidas, incluido el cotrimoxazol (sulfametoxazol más trimetoprima), sulfonilureas (como la tolbutamida y la clorpropamida), hormonas tiroideas (incluida la dextrotiroxina), tamoxifeno, tramadol, inhibidores de la bomba de protones (p. ej., omeprazol), activadores del plasminógeno (p. ej., uroquinasa, estreptoquinasa y alteplasa), inhibidores de la trombina (p. ej., argatroban), procinéticos (p. ej., cisaprida), antiácidos (p. ej., hidróxido de magnesio) y viloxazina, vitamina E, corticoesteroides (p. ej., metilprednisolona, prednisona), inhibidores de la CYP2C9.

Los siguientes fármacos pueden reducir el efecto anticoagulante del acenocumarol:

Aminoglutetimida, antineoplásicos (azatioprina, 6-mercaptopurina), barbitúricos (p. ej., el fenobarbital), la carbamazepina, la colestiramina (véase el apartado SOBREDOSIS), inhibidores de la proteasa del VIH (p. ej., el ritonavir, el nelfinavir), griseofulvina, anticonceptivos orales, rifampicina y hierba de san Juan (*Hypericum perforatum*) (esta interacción se ha descrito con la warfarina y el fenprocumón y no puede descartarse que ocurra con el acenocumarol).

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

Dado que no se pueden predecir ni la severidad ni los signos iniciales de las interacciones, los pacientes que tomen Neo-Sintrom, especialmente si también sufren de una disfunción hepática, deben restringir el consumo de bebidas alcohólicas.

Componentes alimentarios ricos en vitamina K

Los alimentos ricos en vitamina K pueden reducir el efecto del acenocumarol.

Efectos del acenocumarol sobre otros medicamentos

Durante el tratamiento concomitante con derivados hidantoínicos (como la fenitoína) puede aumentar la concentración sérica del hidantoínico en cuestión.

Neo-Sintrom puede potenciar el efecto hipoglucémico de los derivados sulfonilureicos.

MUJERES CON POSIBILIDAD DE QUEDAR EMBARAZADAS, EMBARAZO, LACTANCIA Y FECUNDIDAD**Mujeres con posibilidad de quedar embarazadas**

Las mujeres con posibilidad de quedar embarazadas deben tomar medidas anticonceptivas eficaces durante el tratamiento con Neo-Sintrom.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**NEO-SINTROM COMPRIMIDOS 4 mg****Embarazo**

Neo-Sintrom, como otros derivados cumarínicos, puede asociarse a malformaciones congénitas del embrión. Por ese motivo está contraindicado durante el embarazo (véase el apartado CONTRAINDICACIONES).

Lactancia

Aunque el acenocumarol (Neo-Sintrom) pasa a la leche materna, su cantidad en dicho líquido es pequeña, por lo que en general no cabe esperar que se produzcan efectos adversos en el lactante.

La decisión de amamantar debe analizarse 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 supervisará minuciosamente a las mujeres que amamenten y reciban tratamiento con Neo-Sintrom, para velar por que no se superen los valores recomendados de TP o IIN.

En caso de lactancia materna, el lactante debe recibir 1 mg de vitamina K₁ por semana como tratamiento preventivo.

Fecundidad

No se dispone de datos sobre el uso del Neo-Sintrom o sus efectos sobre la fecundidad en la especie humana.

SOBREDOSIS

Aunque las dosis únicas no suelen ser peligrosas, incluso si son muy elevadas, puede haber manifestaciones clínicas de intoxicación con el uso prolongado de dosis diarias superiores a las terapéuticas.

Signos y síntomas

El comienzo y la severidad de los síntomas dependen de la sensibilidad del individuo a los anticoagulantes orales, de la magnitud de la sobredosis y de la duración del tratamiento.

La hemorragia es el signo principal de intoxicación por anticoagulantes orales. Los síntomas más frecuentes son: hemorragias cutáneas (80%), hematuria (52%), hematomas, hemorragia gastrointestinal, hematemesis, hemorragia uterina, epistaxis, hemorragia gingival y hemorragia en las articulaciones.

Los análisis clínicos revelan un valor de TP o IIN extremadamente alto, una prolongación importante del tiempo de recalcificación o de tromboplastina y una alteración de la gammacarboxilación de los factores II, VII, IX y X.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**NEO-SINTROM COMPRIMIDOS 4 mg****Tratamiento**

Se ha puesto en entredicho la necesidad o conveniencia del tratamiento emético con jarabe de ipecacuana y de efectuar un lavado gástrico además de administrar carbón activado y colestiramina. Deben sopesarse los beneficios de estos tratamientos respecto al riesgo de hemorragia en cada paciente.

Medidas urgentes y complementarias:

En situaciones urgentes de hemorragia severa, con independencia del valor de IIN, se pueden normalizar los factores de la coagulación administrando sangre completa fresca o plasma de reciente congelación, concentrado de complejo protrombínico o factor VIIa recombinante complementado con vitamina K₁.

Antídoto

La vitamina K₁ (fitomenadiona) puede antagonizar el efecto inhibitor de Neo-Sintrom sobre la gammacarboxilación hepática de los factores de coagulación dependientes de la vitamina K en 3-5 horas.

En caso de hemorragia clínicamente insignificante (IIN < 4,5), como una hemorragia nasal breve o pequeños hematomas aislados, a menudo basta con omitir o reducir temporalmente la dosis de Neo-Sintrom.

En caso de IIN elevado (IIN 4,5-10) sin hemorragia significativa, se debe interrumpir el tratamiento con Neo-Sintrom.

En caso de IIN elevado (IIN > 10) sin hemorragia significativa, se debe interrumpir el tratamiento con Neo-Sintrom y administrar 1-5 mg de vitamina K₁ por vía oral.

Si existen indicios de hemorragia significativa (cualquiera que sea el valor de IIN), se debe interrumpir el tratamiento con Neo-Sintrom y administrar 5-10 mg de vitamina K₁ por vía i.v. de forma muy lenta (a una velocidad de 1 mg/min como máximo).

En casos de hemorragia ~~entre moderada y grave~~, el tratamiento con Neo-Sintrom debe reanudarse cuando el valor de IIN se encuentre dentro del intervalo deseado.

FARMACOLOGÍA CLÍNICA**Farmacodinamia**

El acenocumarol, la sustancia activa de Neo-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 subsiguiente reducción de la gammacarboxilación de ciertas moléculas de ácido glutámico que se encuentran en varios sitios cerca del extremo terminal de los factores de coagulación II

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**NEO-SINTROM COMPRIMIDOS 4 mg**

(protrombina), VII, IX y X, y de la proteína C o de su cofactor, la proteína S. Esta gammacarboxilación desempeña una función importante en la interacción de los factores de coagulación mencionados con los iones de calcio. Sin esta reacción, no se puede iniciar la coagulación sanguínea.

En función de la dosis inicial, el acenocumarol prolonga el TP o IIN al cabo de aproximadamente 36-72 horas. Tras suspender la medicación, los valores de TP o IIN suelen normalizarse en unos pocos días.

Farmacocinética**Absorción**

El acenocumarol, una mezcla racémica de los enantiómeros ópticos *R*(+) y *S*(-), se absorbe rápidamente por vía oral y al menos un 60% de la dosis se encuentra disponible sistémicamente. Se alcanzan concentraciones plasmáticas máximas de $0,3 \pm 0,05 \mu\text{g/ml}$ de 1 a 3 horas después de administrar una dosis única de 10 mg. Las concentraciones plasmáticas máximas y las áreas bajo la curva de las concentraciones plasmáticas (AUC) son proporcionales a la dosis en la gama de dosis de 8-16 mg.

Las variaciones interindividuales de las concentraciones plasmáticas son tan amplias que no se puede establecer una correlación entre la dosis, las concentraciones plasmáticas de acenocumarol y la concentración aparente de protrombina.

Distribución

La mayor parte del acenocumarol administrado se distribuye en la fracción plasmática de la sangre, donde el 98,7% se une a las proteínas plasmáticas, sobre todo a la albúmina. El volumen de distribución aparente es de 0,16-0,18 l/kg para el enantiómero *R*(+) y de 0,22-0,34 l/kg para el enantiómero *S*(-).

El acenocumarol pasa a la leche materna, pero solo en cantidades muy pequeñas que no pueden detectarse mediante los métodos analíticos habituales. También atraviesa la barrera placentaria (véase el apartado MUJERES CON POSIBILIDAD DE QUEDAR EMBARAZADAS, EMBARAZO, LACTANCIA Y FECUNDIDAD).

Biotransformación y metabolismo

El acenocumarol es ampliamente metabolizado. Los productos de la 6-hidroxilación y la 7-hidroxilación de ambos enantiómeros del acenocumarol son los principales metabolitos y la isoforma 2C9 del citocromo P450 es el principal catalizador de la formación de estos cuatro metabolitos. Otras enzimas implicadas en el metabolismo del (*R*)-acenocumarol son la CYP1A2 y la CYP2C19. Mediante la reducción del grupo ceto se forman dos metabolitos carbinólicos diferentes. El producto de la reducción del grupo nitro es un metabolito amínico. Ninguno de estos metabolitos contribuye a la actividad anticoagulante del fármaco original en

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**NEO-SINTROM COMPRIMIDOS 4 mg**

el ser humano, pero todos ellos son activos en un modelo animal. La variabilidad genética relacionada con la CYP2C9 representa el 14% de la variabilidad interindividual observada en la respuesta farmacodinámica al acenocumarol.

Eliminación

El acenocumarol se elimina del plasma con una vida media de 8-11 horas. La depuración plasmática aparente es de 3,65 l/h tras la administración oral. La depuración plasmática total del total del enantiómero *R*(+) del acenocumarol, que posee una actividad anticoagulante significativamente mayor, es mucho menor que la del enantiómero *S*(-)

Solo el 0,12-0,18% de la dosis se excreta inalterada en la orina. La eliminación acumulada de metabolitos y del acenocumarol durante 1 semana es del 60% de la dosis en la orina y del 29% de la dosis en las heces.

Poblaciones especiales**Pacientes geriátricos**

En un estudio, las concentraciones plasmáticas de acenocumarol que produjeron una concentración de protrombina dada fueron más elevadas en los pacientes mayores de 70 años que en los pacientes más jóvenes, pese a que las dosis administradas no eran más grandes.

Disfunción renal

No se dispone de datos clínicos sobre la farmacocinética del acenocumarol en pacientes con disfunción renal. A juzgar por la eliminación urinaria del acenocumarol, no se puede descartar la posibilidad de que se produzca una acumulación de metabolitos en dichos pacientes. Por lo tanto, el uso de acenocumarol está contraindicado en los pacientes con disfunción renal severa y se debe tener cautela en los pacientes con disfunción renal leve $\oplus$ y moderada (véanse los apartados POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN, CONTRAINDICACIONES y ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Disfunción hepática

No se dispone de datos clínicos sobre la farmacocinética del acenocumarol en pacientes con disfunción hepática. A juzgar por el metabolismo del acenocumarol y las actividades posiblemente reducidas de las enzimas CYP2C9, CYP1A2 y CYP3A4, es probable que la depuración del fármaco sea menor. Por lo tanto, el uso de acenocumarol está contraindicado en los pacientes con disfunción hepática severa y se debe tener cautela en los pacientes con disfunción hepática leve $\oplus$ y moderada (véanse los apartados POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN, CONTRAINDICACIONES y ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**NEO-SINTROM COMPRIMIDOS 4 mg****Origen étnico**

Los sistemas enzimáticos CYP2C9 muestran una expresión polimórfica y la frecuencia de esos polimorfos varía en las poblaciones. En los pacientes de raza blanca, las variantes CYP2C9*2 y CYP2C9*3 están presentes en el 12% y 8% de la población, respectivamente. Los pacientes con una o más de dichas variantes alélicas de la CYP2C9 presentan una menor depuración de S-acenocumarol. En los pacientes de raza negra, los alelos CYP2C9*2 y CYP2C9*3 son mucho menos frecuentes que en los de raza blanca (su frecuencia es del 1-4% y 0,5-2,3%, respectivamente). La población japonesa tiene la menor frecuencia de alelos CYP2C9*2 y CYP2C9*3, a saber, del 0,1% y del 1-6%, respectivamente.

La dosis de mantenimiento del acenocumarol depende del genotipo de la persona.

En la tabla siguiente se proporciona información detallada sobre la dosis de mantenimiento media y mediana en función de los alelos del CYP2C9.

Tabla -3 Genotipo de la CYP2C9 y dosis de mantenimiento de acenocumarol

Genotipo	N	Dosis media (mg/semana)	DE	Dosis mediana (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 realizado estudios clínicos recientes con Neo-Sintrom.

DATOS SOBRE TOXICIDAD PRECLÍNICA**Toxicidad**

Tras administrar una dosis única (aguda) oral o intravenosa, el acenocumarol mostró un bajo grado de toxicidad en los ratones, las ratas y los conejos. En los perros tratados por vía oral se observó una elevada toxicidad aguda.

Los estudios con dosis repetidas indicaron que el hígado es el principal órgano afectado por la toxicidad de los derivados cumarínicos, como el acenocumarol. La administración de estos fármacos en dosis farmacológicas excesivas puede causar hemorragias.

Toxicidad para la función reproductora y teratogenia

No se han realizado estudios de toxicidad del acenocumarol sobre la función reproductora en animales. No obstante, la interferencia placentaria y transplacentaria con factores de coagulación dependientes de la vitamina K puede generar anomalías embrionarias o fetales y

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**NEO-SINTROM COMPRIMIDOS 4 mg**

hemorragias neonatales, tanto en los animales como en los seres humanos (véase el apartado MUJERES CON POSIBILIDAD DE QUEDAR EMBAZADAS, EMBARAZO, LACTANCIA Y FECUNDIDAD).

Mutagenia

A partir de las investigaciones sobre sistemas celulares bacterianos y de mamíferos *in vitro*, incluido el ensayo de reparación del ADN en hepatocitos de rata, se puede llegar a la conclusión de que ni el acenocumarol ni sus metabolitos producen efectos mutágenos. Un estudio en linfocitos humanos efectuado *in vitro* reveló una actividad mutágena leve cuando la concentración de acenocumarol era entre 500 y 1000 veces mayor que las concentraciones que se detectan en el plasma humano tras la administración de acenocumarol.

Carcinogenia

No se han efectuado estudios de exposición vitalicia al acenocumarol en los animales.

La cumarina indujo un aumento de la incidencia de tumores hepáticos benignos y pulmonares en los ratones, y de tumores renales benignos y hepáticos en las ratas. Se cree que los tumores hepáticos de las ratas y pulmonares de los ratones guardan una asociación con vías metabólicas que son específicas de tales especies. Se piensa que la hepatotoxicidad de la cumarina y de sus derivados observada en las ratas guarda relación con la inducción enzimática y la vía metabólica de la cumarina o de los metabolitos de esta última que son características de dicha especie de roedor. Los tumores renales observados en los ratones macho se consideran un efecto específico en esta especie.

INCOMPATIBILIDADES

No procede.

CONSERVACIÓN

Almacenar a no más de 25°C, proteger de la humedad. Conservar en el envase original.

Neo-Sintrom en comprimidos 4 mg no requiere condiciones especiales de conservación.

Neo-Sintrom no debe utilizarse tras la fecha de caducidad indicada en el envase («EXP»).

Neo-Sintrom debe conservarse fuera del alcance y de la vista de los niños.

INSTRUCCIONES DE USO Y MANIPULACIÓN

Ninguna.

Fabricante:

Ver envase secundario.

Ref. MT850943/17

Reg. ISP N° F-1098/13

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

NEO-SINTROM COMPRIMIDOS 4 mg

Prospecto internacional

Información publicada en: Diciembre de 2016

® = ~~marca registrada~~

Novartis Pharma AG, Basilea, Suiza

COPIA FIEL A LA ORIGINAL