

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Marcoumar 3 mg tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Marcoumar bevat als werkzame stof 3 mg fenprocoumon per tablet, als racemisch mengsel.

Hulpstof met bekend effect:

Bevat per tablet 80 mg lactose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet.

Wit tot bijna-witte, ronde tablet met gekruiste breukgleuven aan beide kanten.

De tablet kan verdeeld worden in gelijke delen.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1. Therapeutische indicaties

Profylaxe en therapie van trombo-embolische aandoeningen.

4.2. Dosering en wijze van toediening

De gevoeligheid voor anticoagulantia is individueel verschillend en kan bovendien tijdens de behandeling veranderen. Regelmatige controle van de bloedstolling en de daarop gebaseerde dosering is daarom noodzakelijk. Poliklinische behandeling met fenprocoumon moet gebeuren onder begeleiding van een trombosedienst.

Standaarddosering

Dosering (in tabletten)	Dosis op 1e dag	Dosis op 2e dag	Dosis op 3e dag	4e dag
Standaarddosis	4	2	1	test*
Bij leverinsufficiëntie/nierinsufficiëntie/ ziekte/ algemene slechte conditie	3 of 2	2 of 1	1	test*

* test = PT, TT of chromogene PT

N.B. Bij patiënten die ziek of in slechte conditie zijn, is voorzichtigheid geboden en kan men verstandiger met een lagere dosering beginnen (zie doseringsschema).

Normaal gesproken kan op de vierde dag de protrombinetijd worden bepaald en dient de dosering overeenkomstig te worden aangepast.

In het algemeen geldt dat gestreefd wordt naar een INR-waarde tussen 2.5-4.0 (zie richtlijnen trombosedienst).

De behandeling wordt voortgezet met kleinere doses fenprocoumon.

De in het algemeen tussen ½ en 2 tabletten daags liggende onderhoudsdosering verschilt sterk van patiënt tot patiënt en kan daarom slechts door regelmatige controle van de stollingsparameters voor iedere patiënt afzonderlijk worden bepaald. De tabletten dienen zonder te kauwen met wat vloeistof te worden ingenomen; ze mogen niet tevoren worden opgelost.

Tromboseprofylaxe

Bij de meeste patiënten, die door trombose bedreigd worden, is een profylactische toediening van fenprocoumon gedurende 3 - 6 weken aangewezen; de antistollingsprofylaxe dient op zijn minst zolang te worden voortgezet als de patiënt geïmmobiliseerd is. Te vroeg staken van de medicatie verhoogt het trombosegevaar. Na operaties en bevallingen dient men fenprocoumon vanaf de tweede of derde dag te geven. Voor initiële direct werkende antistolling en operaties is heparine aangewezen.

Therapie bij acute trombose en embolie

Op de eerste dag van de overschakeling dient de patiënt behalve de onverminderde hoeveelheid heparine de volledige aanvangsdosis fenprocoumon te krijgen; heparine heeft immers geen nawerking terwijl de stollingswerende werking van fenprocoumon eerst na de reeds beschreven latentie-periode optreedt.

De duur van de behandeling met heparine is afhankelijk van de benodigde tijd om het gewenste antistollingsniveau te bereiken. Gedurende deze overschakeling is een frequente en zorgvuldige controle van de stollingsverhoudingen noodzakelijk. De duur van de behandeling met fenprocoumon wordt bepaald door de klinische noodzaak en kan zich over verscheidene maanden of zelfs jaren uitstrekken.

Pediatrische patiënten

Er is weinig ervaring bij pediatriese patiënten met het gebruik van anticoagulantia, waaronder fenprocoumon. Bedachtzaamheid en meer frequent monitoren van de INR worden aanbevolen.

Ouderen

Ouderen (met name boven de 75 jaar) zullen in het algemeen lagere doseringen nodig hebben dan jongere patiënten om een gelijke INR waarde te verkrijgen.

Patiënten met nierinsufficiëntie

Nierinsufficiëntie heeft geen klinisch relevante invloed op de eliminatiehalfwaardetijd. Aangezien chronische nierziekte is geassocieerd met een toegenomen respons op vitamine K antagonist moet een dosisverlaging worden overwogen en is frequenter controleren vereist.

Patiënten met leverinsufficiëntie

Leverinsufficiëntie heeft geen significante invloed op de klaring van fenprocoumon, maar de respons op vitamine K-antagonisten is toegenomen bij leverziekten. Daarom moet een dosisverlaging worden overwogen en is frequenter controleren vereist.

Controle van de fenprocoumon-therapie

De gevoeligheid van anticoagulantia is individueel verschillend en kan bovendien tijdens de behandeling veranderen.

Het is beslist noodzakelijk de werkzaamheid van fenprocoumon te controleren d.m.v. de protrombinetijd (PT) of een modificatie daarvan (b.v. Thrombotest en de chromogene substraatmethode). Gemeten stollingstijden kunnen in seconden, ratio's of percentages worden omgerekend. De eerste bepaling dient vóór het begin van de behandeling te geschieden.

Het is gebruikelijk om nieuwe patiënten een aantal keren wekelijks te controleren tot een stabiele instelling is bereikt om daarna het controle-interval geleidelijk steeds een week te verlengen. Bij voldoende ervaring met de onderhoudsdosering kan men zich later beperken tot grotere intervallen

b.v. één bepaling per 4-6 weken, als de stabiele instelling gehandhaafd blijft en voor zover de toestand van de patiënt of de overige medicatie geen abrupte verandering ondergaat. Meer frequente controle is vereist bij gelijktijdige toediening van medicamenten, die de werking of de uitscheiding van anticoagulantia beïnvloeden (zie rubriek 4.5.).

Bij ernstig verhoogde INR waarden (INR 6.0-8.0) dient de behandeling met fenprocoumon onderbroken te worden en dient de behandeling vervolgd te worden met een verlaagde dosering. Het is aan te bevelen vitamine K toe te dienen aan patiënten die een INR-waarde van meer dan 8,0 hebben. De daling van de INR-waarde als reactie op het toedienen van vitamine K verschilt per patiënt (zie rubriek 4.9).

Wijze van toediening

De Marcoumar tabletten dient u zonder te kauwen en met een bekertje water of vruchtensap in te nemen. De tabletten mogen niet van tevoren in de vloeistof worden opgelost.

4.3. Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof, voor andere anticoagulantia van het coumarinetype of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- zwangerschap

Fenprocoumon is gecontra-indiceerd bij aandoeningen waarbij het risico op bloedingen groter is dan het klinisch voordeel zoals:

- matige tot ernstige hemorragische diathesen (zie rubriek 4.4)
- endocarditis lenta
- na neurochirurgische ingrepen
- bloedende tumoren, holtevorming in de longen, afwijkingen in de schedelholte
- congenitale stollingsstoornissen die leiden tot een verhoogde bloedingsneiging.

Fytotherapeutica die Sint Janskruid (*Hypericum perforatum*) bevatten mogen niet gebruikt worden tijdens de behandeling met fenprocoumon, omdat dit kan leiden tot verlaagde plasmaconcentraties en een verminderde werkzaamheid van fenprocoumon (zie rubriek 4.5)

4.4. Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Wanneer controle op de bloedstolling niet mogelijk is, of wanneer de patiënt of diens omgeving niet kan worden vertrouwd met betrekking tot het opvolgen van de voorschriften zou een andere behandeling overwogen moeten worden.

Bij verschillende ziekte-toestanden kan de eiwitbinding van fenprocoumon kleiner zijn waardoor de activiteit toeneemt, zodat het noodzakelijk kan zijn de INR waarde goed in de gaten te houden.

Bij verhoogde fragiliteit van de vaten (b.v. vanwege ernstige hypertensie resp. diabetes met fundusafwijkingen) is voorzichtigheid geboden.

Huidaandoeningen

Huidnecrose (in de meeste gevallen cutane infarctering) kan optreden bij het starten met de antistollingbehandeling. De behandeling met fenprocoumon moet dan gestopt worden. De patiënt dient onmiddellijk te starten met heparine.

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

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

Bij intracerebrale bloedingen, bloedingen in de tractus urogenitalis en bij manifeste nierinsufficiëntie is voorzichtigheid geboden.

Hematologische aandoeningen

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met hematologische aandoeningen met verhoogde bloedingsneiging en andere vormen van hemorragische diathesen, of hemorragische bloeddyscrasie. Bij matige tot ernstige hemorragische diathesen is fenprocoumon gecontraïndiceerd (zie rubriek 4.3); in overige gevallen kan behandeling met fenprocoumon wellicht worden gecombineerd met substitutie van een deficiënt eiwit.

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met bekende of vermoede (bijvoorbeeld abnormale bloeding na een blessure) proteïne-C deficiëntie of proteïne-S deficiëntie.

Maag-, darm- en leverziekten

Bij ulcera in het maag-darmkanaal is voorzichtigheid geboden

Bij patiënten met verstoorde leverfunctie is bijzondere voorzichtigheid geboden, omdat de aanmaak van stollingsfactoren verminderd kan zijn. Bij deze patiënten moeten de stollingsfactoren en de leverfunctie voor en tijdens de behandeling nauwgezet gecontroleerd worden (zie rubriek 4.8).

Het is gebleken dat een door coumarine-geïnduceerde hepatitis kan voorkomen, al dan niet gepaard gaand met geelzucht. Onderbreking van de therapie met fenprocoumon leidde doorgaans tot herstel. Desalniettemin zijn er gevallen gemeld van verstoorde leverfunctie waarbij levertransplantatie nodig was of met fatale afloop, in samenhang met fenprocoumon therapie. Daarom dient bij langdurige behandeling met fenprocoumon de leverfunctie periodiek te worden gecontroleerd, bijvoorbeeld na 3 en 6 maanden en vervolgens jaarlijks of zo nodig eerder bij symptomen (zie rubriek 4.8).

Alcohol heeft een variabel effect op orale antistollingsmediatie (zie rubriek 4.5).

Ziekten die de gastro intestinale resorptie beïnvloeden kunnen het antistollingseffect van fenprocoumon veranderen.

Hartziekten

Bij ernstige hartinsufficiëntie moet voorzichtig worden gedoseerd, omdat de activering of de gamma carboxylering van de stollingsfactoren in geval van leverstuwung verminderd kan zijn.

Speciale populaties

Bij ouderen en pediatrie patiënten moet de antistollingsmedicatie met bijzondere voorzichtigheid plaats vinden (zie rubriek 4.2).

Injecties

Intramusculaire injecties dienen gedurende de antistollingstherapie achterwege te blijven, aangezien hierbij bloedingen resp. hematomen kunnen optreden.

Subcutane en intraveneuze injecties zijn minder riskant. Bijzondere voorzichtigheid is geboden bij intra arteriële puncties.

Combinatie met andere geneesmiddelen

Meer frequente controle van de stollingsparameters is bij gelijktijdig gebruik van salicylaten, antibiotica of fenybutazon vereist (zie rubriek 4.5).

Door meervoudige interacties met andere geneesmiddelen is, bij starten of staken van andere geneesmiddelen bij patiënten die fenprocoumon gebruiken, vaker controle van de antistolling noodzakelijk (zie rubriek 4.5)''

Ingrepen

Er dient altijd een afweging plaats te vinden van het risico van het verminderen van de antistolling en het uitvoeren van de operatieve ingreep.

Een zeer zorgvuldige bewaking van de met fenprocoumon behandelde patiënt is aangewezen na longresectie, operaties aan de geslachtsorganen, de maag en de galwegen en verder bij decompensatio cordis, ernstige arteriosclerose, ernstige hypertensie, en bij lever- of nierinsufficiëntie.

Indien diagnostische of therapeutische ingrepen (bijvoorbeeld angiografie, lumbaalpunctie, lichte chirurgische ingrepen, tandextracties) het noodzakelijk maken, de onder invloed van een anticoagulans verlengde protrombinetijd weer te verkorten, dient dit bijzonder zorgvuldig te geschieden. Heelkundige en tandheelkundige ingrepen kunnen in het algemeen bij een Thrombotestactiviteit tussen 2.1 en 1.6 INR worden uitgevoerd. Wanneer de indicatie voor antistolling stringent is (bijvoorbeeld synthetische klepprothesen) is een Thrombotestactiviteit tussen 2.8 en 2.1 INR aan te bevelen. Hierbij is echter een zeer intensieve laboratoriumcontrole noodzakelijk.

Ongevallen

Na letsel, b.v. na een ongeval, is er een verhoogd bloedingsrisico.

Vrouwen in de vruchtbare leeftijd

Vrouwen in de vruchtbare leeftijd die met fenprocoumon worden behandeld, moeten zorg dragen voor een adequate contraceptie.

Erfelijke stofwisselingsziekten

Marcoumar bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, Lapp lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

4.5. Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Fenprocoumon heeft een nauwe therapeutische breedte en voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdig gebruik van andere medicatie. De productinformatie van andere medicatie dient te worden geraadpleegd betreffende advies over dosisaanpassingen voor fenprocoumon en de monitoring van de behandeling.

Belangrijke mechanismen die een rol spelen bij interacties zijn absorptiestoornissen, remming of inductie van het metaboliserende enzymstelsel en/of verminderde beschikbaarheid van vitamine K (dat nodig is voor de gamma-carboxylering van de factoren van het protrombinecomplex). Hoewel slechts een beperkt aantal interacties enige betekenis heeft, kan toch in principe iedere vorm van therapie het risico van een interactie teweegbrengen. Daarom is een zorgvuldige en frequente stollingscontrole noodzakelijk, indien men welk geneesmiddel dan ook in combinatie met fenprocoumon voorschrijft of wanneer men de behandeling met een gelijktijdig toegediend geneesmiddel staakt.

Fenprocoumon wordt hoofdzakelijk gemetaboliseerd door CYP450 2C9 en 3A4 isoenzymen (zie rubriek 5.2). Gelijktijdig gebruik van remmers of inductoren van cytochroom CYP2C9 en CYP3A4 kunnen van invloed zijn op het effect van fenprocoumon.

Effecten van andere geneesmiddelen op fenprocoumon

Geneesmiddelen met een versterkend effect op orale antistolling:

CYP2C9 en CYP3A4 remmers kunnen het antistollingseffect van fenprocoumon versterken. De werking van fenprocoumon kan worden versterkt door o.a. allopurinol, anabole steroïden, androgene steroïden, antiarrhythmica (b.v. amiodaron, kinidine), antibiotica (b.v. claritromycine, erythromycine, lincosamide (zoals clindamycine), tetracyclines zoals doxycycline, neomycine, amoxicilline met of zonder clavulaanzuur, cephalosporines zoals ceftriaxone, chlooramfenicol, aminoglycosiden, cloxacilline, chinolonen zoals levofloxacin), fibraten zoals clofibrat, disulfiram, etacrynezuur, glucagon, histamine H₂ receptor antagonist (cimetidine), imidazolderivaten (b.v. ketoconazol en metronidazol en, zelfs bij lokale toediening, miconazol), langwerkende sulfonamiden

(met inbegrip van co trimoxazol), orale antidiabetica, ontstekingsremmende geneesmiddelen (salicylaten en sommige NSAIDs inclusief COX-2 remmers), tamoxifen, thyroxine (inclusief dextrothyroxine), sulfapyrazon, selectieve serotonine heropname remmers, statines bv. simvastatin, tramadol, en triazol derivaten.

Grapefruit kan van invloed zijn op de werkzaamheid van fenprocoumon. Grapefruitsap is een matige remmer van CYP3A4 bij consumptie van niet meer dan 3 glazen grapefruitsap per dag.

Gedurende de behandeling met geneesmiddelen, die de hemostase beïnvloeden, kan het anticoagulerende effect gepotentieerd worden, waardoor het risico van gastro intestinale bloeding kan toenemen. Dit geldt vooral voor heparine en voor de volgende remmers van de aggregatie van de bloedplaatjes: salicylzuur en de derivaten ervan (zoals acetylsalicylzuur, para aminosalicylzuur = PAS, diflunisal) en fenylbutazon of andere pyrazolonderivaten (sulfapyrazon) en clopidogrel. Gelijktijdig gebruik van fenprocoumon en één van deze stoffen is daarom ten zeerste af te raden. Bij een eventueel gelijktijdig gebruik van fenprocoumon en een niet tot de pyrazolonderivaten behorend niet-steroïde antiflogisticum is het aan te bevelen, de protrombinetijd frequenter te bepalen.

Gewijzigde stollingsparameters en/of bloedingen zijn gemeld bij patiënten die tegelijkertijd fluorouracil en aanverwante pro-drugs en coumarine derivaten zoals warfarine en fenprocoumon, gebruikten.

Bij een eventuele gelijktijdige medicatie met colestyramine (een anionen uitwisselende polystyreenhars) moet het colestyramine steeds tenminste 4 uur na de inname van het coumarinederivaat worden toegediend, daar het coumarinederivaat anders aan het colestyramine wordt geadsorbeerd (dit laatste is overigens wel toegepast in geval van overdosering met een coumarinederivaat).

Aldus toegediend, zou het colestyramine de coumarinewerking overigens op den duur kunnen versterken, doordat het colestyramine vooral bij langdurige behandeling de absorptie van vitamine K tegengaat.

Er zijn stijgingen in de INR-parameter gemeld bij patiënten die glucosamine en orale vitamine K-antagonisten gebruiken. Patiënten die met orale vitamine K-antagonisten worden behandeld, moeten derhalve nauwlettend worden gecontroleerd op het moment dat de behandeling met glucosamine wordt gestart of stopgezet.

Geneesmiddelen met een verzwakkend effect op antistollingsmedicatie:

CYP2C9 en CYP3A4 inductoren kunnen het antistollingseffect van fenprocoumon verminderen. De werking van fenprocoumon kan verzwakt worden door bijvoorbeeld aminoglutethimide, barbituraten, colestyramine, griseofulvine, orale contraceptiva, rifampicine en thiazidediuretica, carbamazepine, metformine en vitamine K producten.

Gelijktijdig gebruik van Sint Janskruid (*Hypericum perforatum*) kan de werkzaamheid van fenprocoumon verminderen als gevolg van (lever)enzyminductie door Sint Janskruid. Fytotherapeutica die Sint Janskruid bevatten, moeten dus niet in combinatie met fenprocoumon gebruikt worden. Het inductieve effect kan nog tenminste twee weken voortduren nadat de behandeling met Sint Janskruid is gestaakt. Wanneer een patiënt al Sint Janskruid gebruikt, moet het INR worden gecontroleerd en het gebruik van Sint Janskruid worden gestaakt. Het INR moet nauwkeurig gecontroleerd worden, daar het kan stijgen nadat het gebruik van Sint Janskruid is gestaakt. Het kan nodig zijn dat de dosering van fenprocoumon aangepast moet worden

Geneesmiddelen met een variabel effect op fenprocoumon:

Patiënten, die fenprocoumon gebruiken, dienen zich te onthouden van acuut overmatig alcoholgebruik.

Alcohol heeft een variabel effect op orale antistollingsmedicatie. Bij incidenteel overmatig drankgebruik kan het antistollingseffect verminderd zijn, maar bij alcoholisme is dit juist verhoogd door leverfunctiestoornissen.

Corticosteroïden

Hoge doseringen corticosteroïden kunnen het antistollingseffect van coumarines vergroten. Bij een lagere dosis corticosteroïden is de toe- of afname in antistollingseffect meestal beperkt.

Effecten van fenprocoumon op andere geneesmiddelen

Gedurende een gelijktijdige behandeling met sulfonylureumderivaten, zoals tolbutamide en chloorpropamide, kan het hypoglykemische effect worden versterkt.

Gedurende het gelijktijdig gebruik van fenprocoumon en hydantoïnderivaten kan het serumgehalte van hydantoïne toenemen.

4.6. Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen in de vruchtbare leeftijd/anticonceptie

Vrouwen in de vruchtbare leeftijd die fenprocoumon gebruiken, moeten tijdens de behandeling effectieve anticonceptiemethodes gebruiken en dienen daar gedurende 3 maanden na de laatste dosis mee door te gaan.

Vrouwen in de vruchtbare leeftijd die een zwangerschap plannen, dienen vóór de zwangerschap te worden overgezet op een andere, veiligere behandeling.

Zwangerschap

Ervaring bij de mens wijst uit dat fenprocoumon geboortefwijkingen en foetaal overlijden kan veroorzaken wanneer het tijdens de zwangerschap wordt toegediend. Er is epidemiologisch bewijs dat erop wijst dat het risico op geboortefwijkingen en foetaal overlijden toeneemt met een stijgende blootstellingsduur aan fenprocoumon tijdens het eerste trimester van de zwangerschap, met een sterke toename van het percentage ernstige geboortefwijkingen wanneer behandeling met fenprocoumon na de 5e week van de zwangerschap wordt voortgezet.

In gevallen van blootstelling aan fenprocoumon tijdens het tweede en derde trimester van de zwangerschap, loopt de foetus een verhoogd risico op (hersens)bloedingen (intra-uterien of tijdens de geboorte) als gevolg van foetale anticoagulatie.

Bij mensen passeert fenprocoumon de placenta.

Fenprocoumon is gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap (zie rubriek 4.3).

Als de patiënte zwanger wordt terwijl ze fenprocoumon neemt, dient de patiënte onmiddellijk te worden overgezet op een andere, veiligere behandeling (bijv. heparine) en dient nauwlettende opvolging, met inbegrip van geavanceerd ultrageluidsonderzoek groep II, te worden aanbevolen.

Borstvoeding

Bij moeders die borstvoeding geven, komt de werkzame stof in de moedermelk terecht, maar in zulke kleine hoeveelheden dat er bij de zuigeling geen bijwerkingen verwacht worden. Als voorzorgsmaatregel wordt echter een preventieve behandeling aanbevolen die bestaat uit de toediening van vitamine K1 aan de desbetreffende zuigeling.

Vruchtbaarheid

Er is geen informatie beschikbaar over de effecten van fenprocoumon op de vruchtbaarheid.

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

Fenprocoumon heeft geen invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Aan ambulante patiënten kan de Thrombosedienst desondanks adviseren, om een "antistollingskaart" bij zich te dragen met het oog op onverhoopte eventuele blessures.

4.8. Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Gezien de werking van fenprocoumon, kunnen bloedingen van verschillende organen en vooral levensbedreigende bloedingen van het centrale zenuwstelsel en maagdarmsstelsel voorkomen (zie rubriek 4.9).

Intramusculaire injecties dienen gedurende de antistollingstherapie achterwege te blijven indien mogelijk, aangezien hierbij bloedingen resp. hematomen kunnen optreden (zie rubriek 4.4). Deze complicatie komt zelden voor bij subcutane toediening en nooit bij intraveneuze toediening.

De bijwerkingen van fenprocoumon worden weergegeven in onderstaande tabel. De frequenties van voorkomen worden als volgt gedefinieerd:

Zeer vaak (>1/10), vaak (>1/100, <1/10), soms (>1/1.000, <1/100), zelden (>1/10.000, <1/1.000), zeer zelden (<1/10.000); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Systeem/orgaanklassen	Frequentie	Bijwerking
Immuunsysteemaandoeningen	niet bekend	Overgevoeligheid (bijv. Henoch-Schonlein vasculitis) allergische huidreacties
Bloedvataandoeningen	vaak	bloedingen ¹
	soms	Blauwe teen syndroom
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	zelden	Hemorragische anemie
Maagdarmsstelselaandoeningen	niet bekend	Gastrointestinale aandoeningen zoals misselijkheid, diarree, verminderde eetlust, braken.
Lever- en galaandoeningen	zeer zelden	verstoorde leverfunctie ² , hepatitis, geelzucht
Huid en onderhuidaandoeningen	niet bekend	huidnecrose (meestal huidinfarcten) bij aanvang van de antistollingsbehandeling ³ , purpura fulminans (soms dodelijk), allergische dermatitis, haaruitval, calciphylaxis.
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	niet bekend	osteopenie en osteoporose bij langdurig gebruik

¹ De meest voorkomende bloedingen vinden plaats in de huid en spieren, de tractus gastro intestinalis (melena), de hersenen, de tractus urogenitalis (macro- en microscopische hematurie), de uterus (metrorragie, menorragie), de lever en de galblaas (hematobilie) en het oog.

² Ook zijn er gevallen gemeld van verstoorde leverfunctie waarbij levertransplantatie nodig was of met fatale afloop bij landurige fenprocoumon therapie (zie rubriek 4.4).

³ In zulke gevallen moet men de werking van fenprocoumon met fytomenadion (vitamine K₁) opheffen en onmiddellijk op heparine overgaan. Prednisone kan ook toegediend worden.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website www.lareb.nl.

4.9. Overdosering

Overdosering komt tot uiting in een protrombinetijd buiten het therapeutisch venster en eventueel ook in bloedingen. Indien tijdens de behandeling met fenprocoumon de INR waarde stijgt boven het streefgebied, dan verdient het aanbeveling de dosering te verlagen en/of een dosering over te slaan en na twee dagen de stollingswaarde opnieuw te controleren.

Bij een geringe overdosering van fenprocoumon en bij klinisch onbetekenende bloedingen (zoals kortdurende neusbloedingen, microscopische hematurie, geïsoleerde kleine hematomen) kan dikwijls worden volstaan met een tijdelijke dosisverlaging. In zulke gevallen kan beter geen fytomenadion (vitamine K₁) worden gegeven, omdat dit voortgezette effectieve antistolling enige dagen onmogelijk maakt.

Indien fytomenadiongebruik wèl wenselijk wordt geacht, kan dit oraal worden gegeven. Lichtere bloedingen kunnen in de regel door orale toediening van 10-20 mg fytomenadion (vitamine K₁) tot staan worden gebracht. Stijgt binnen 8-12 uur de protrombine-waarde niet voldoende resp. houdt de bloeding niet op, dan moet een tweede dosis fytomenadion (vitamine K₁) worden gegeven.

Onder bijzonder bedreigende omstandigheden (b.v. verdenking van intracraniale bloeding, massieve gastro-intestinale bloeding, spoedoperatie) moet onmiddellijk een concentraat van vitamine K-afhankelijke stollingsfactoren of eventueel met FFP (fresh frozen plasma) worden gegeven. Hierna is de langzame intraveneuze injectie van 10- 20 mg fytomenadion (vitamine K₁) aangewezen. Afzonderlijke doses van 20 mg of een totale dagdosis van 40 mg fytomenadion (vitamine K₁) moeten als bovengrens worden beschouwd.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1. Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antithrombotica (vitamine K antagonisten),
ATC code: B01A A04.

Fenprocoumon is een anticoagulans van het coumarinetype.

Fenprocoumon remt de bloedstolling op specifieke wijze door verdringing van vitamine K uit een enzymstelsel, dat in de lever de vorming van verschillende stollingsfactoren (factor II = protrombine, factor VII, IX en X alsmede antistollingseiwitten C en S uit inactieve precursor eiwitten) bewerkstelligt. Reeds gevormde stollingsfactoren worden door fenprocoumon niet beïnvloed. Om deze reden bereikt men met dit preparaat geen onmiddellijke remming van de stolling, zoals b.v. met heparine; in vitro is fenprocoumon onwerkzaam. De werking van fenprocoumon op de bloedstolling begint na 1-2 dagen en het volledig effect begint na 4-6 dagen na toediening.

Verhoging van de dosis fenprocoumon verkort deze latentieperiode niet.

De mate van de stollingsremming wordt gecontroleerd met de bepaling van de protrombinetijd of een bruikbare modificatie daarvan.

Gemeten stollingstijden kunnen in INR*-waarden worden omgerekend.

* INR = International Normalized Ratio, volgens de ICSH/ICTH Recommendations for Reporting Prothrombin Time in Oral Anticoagulant Control. Acta Haemat. 1984; 72: 405 - 407.

5.2. Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Fenprocoumon, wordt snel uit het maag-darmkanaal geresorbeerd.

Distributie

Slechts een klein maar bijzonder constant gedeelte van de totale hoeveelheid fenprocoumon in het bloed is beschikbaar in de vrije, farmacologisch actieve vorm; 99% is gebonden aan plasma-eiwitten, voornamelijk albumine en oefent op deze wijze een depotfunctie uit. Vanwege de lange verblijfsduur van aan eiwit gebonden fenprocoumon in het plasma duurt het na een verandering van de onderhoudsdosering verscheidene dagen voordat een nieuwe evenwichtssituatie met constante plasmaconcentratie is bereikt.

Biotransformatie

Fenprocoumon wordt hoofdzakelijk gemetaboliseerd door CYP450 2C9 en 3A4 isoenzymen.

Vrij fenprocoumon wordt in de lever tot vrijwel inactieve metabolieten gehydroxyleerd.

Eliminatie

De plasma-eliminatiehalfwaardetijd bedraagt ongeveer 160 uur. De gevormde metabolieten worden door de nieren uitgescheiden.

Farmacokinetiek in speciale situaties

Nierinsufficiëntie heeft geen noemenswaardige invloed op de halfwaardetijd.

5.3. Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Geen bijzonderheden.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1. Lijst van hulpstoffen

Lactose
Maïszetmeel
Talk
Magnesiumstearaat

6.2. Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3. Houdbaarheid

5 jaar.

6.4. Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C.

6.5. Aard en inhoud van de verpakking

Bruin glazen flacon (Ph.Eur. type III) met een verzegelde polyethyleen schroefdeksel.
Verpakkingen van 25, 100 of 250 tabletten.

6.6. Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Niet van toepassing.

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

Mylan Healthcare B.V.
Krijgsman 20
1186 DM Amstelveen

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

In het register ingeschreven onder RVG 03819

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 20 mei 1990

Datum van laatste verlenging: 20 mei 2015

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 7: 16 december 2018