


Acenocoumarol Aurobindo 1 mg, tabletten	RVG 128376	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 2210	Pag. 1 van 14

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Acenocoumarol Aurobindo 1 mg, tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 1 mg acenocoumarol

Hulpstof met bekend effect: Elke tablet bevat 35,15 mg lactose (als lactosemonohydraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet.

Acenocoumarol Aurobindo 1 mg, tabletten:

Witte tot gebroken witte, niet-gecoate, ronde, afgeplatte tabletten met afgeschuinde rand en aan een kant 'AR' gestanst en aan de andere kant '1'.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling en preventie van trombo-embolische ziekten.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Algemene doelpopulatie

De gevoeligheid voor anticoagulantia verschilt per patiënt en kan in de loop van de behandeling ook variëren. Daarom is het van essentieel belang om regelmatig testen met betrekking tot de protrombinetijd (PT)/International Normalised Ratio (INR) uit te voeren en de dosering van de patiënt dienovereenkomstig aan te passen. Als dit niet mogelijk is, mag Acenocoumarol Aurobindo niet worden gebruikt.


Acenocoumarol Aurobindo dient in een enkele orale dosis te worden gegeven.

Voor de aanpassing van de dosering aan diverse klinische aandoeningen zie rubrieken 4.4 en 4.5.

Initiële dosering:

De dosering van Acenocoumarol Aurobindo moet op het individu worden afgestemd. Als de PT/INR-waarde zich binnen het normale bereik bevindt voordat met de behandeling wordt gestart, wordt het volgende doseringsschema aanbevolen:

De gebruikelijke startdosis ligt tussen 2 mg/dag en 4 mg/dag zonder toediening van een oplaaddosis. De behandeling kan ook worden geïnitieerd met een oplaaddosis, gewoonlijk 6 mg op de eerste dag gevolgd door 4 mg op de tweede dag.

Acenocoumarol Aurobindo 1 mg, tabletten	RVG 128376	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 2210	Pag. 2 van 14

Als de initiële tromboplastinetijd afwijkend is, dient de behandeling met voorzichtigheid te worden ingesteld.

Oudere patiënten (≥ 65), patiënten met leverziekte of ernstig hartfalen met levercongestie of ondervoede patiënten kunnen tijdens initiatie en onderhoud van de behandeling lagere doses nodig hebben (zie rubriek 4.4).

De tromboplastinetijd dient dagelijks te worden gemeten, in het ziekenhuis, vanaf de tweede of derde dosis acenocoumarol en tot het moment dat de coagulatiestatus binnen het streefbereik gestabiliseerd is. Het interval tussen de testen kan later worden verlengd afhankelijk van de stabiliteit van de PT/INR-resultaten. Bloedmonsters voor laboratoriumonderzoek dienen altijd op hetzelfde tijdstip te worden afgenomen.

Onderhoudstherapie en coagulatietesten

De onderhoudsdosis Acenocoumarol Aurobindo verschilt per patiënt en moet individueel worden gecontroleerd op basis van de PT/INR-waarden. De PT/INR dient met regelmatige intervallen te worden beoordeeld, d.w.z. ten minste een keer per maand.

De onderhoudsdosis ligt doorgaans tussen 1 en 8 mg per dag afhankelijk van de individuele patiënt, de onderliggende ziekte, klinische indicatie en gewenste intensiteit van de anticoagulatie.

Afhankelijk van de klinische indicatie ligt de optimale intensiteit van de anticoagulatie of het na te streven therapeutisch bereik doorgaans tussen INR-waarden van 2,0 en 3,5 (zie tabel 1). Hogere INR-waarden tot 4,5 kunnen in individuele gevallen vereist zijn.


Tabel 1 - Aanbevolen INR* voor orale anticoagulatietherapie

Indicatie	Aanbevolen INR
Profylaxe en behandeling van veneuze trombo-embolie (waaronder longembolie)	2,0 - 3,0
Atriumfibrilleren	2,0 - 3,0
Na myocardinfarct (met verhoogd risico op trombo-embolische complicaties)	2,0 - 3,0
Bioprothetische hartkleppen	2,0 - 3,0
Secundaire profylaxe bij patiënten met antifosfolipidensyndroom	2,0 - 3,0
Antifosfolipidensyndroompatiënten met veneuze trombo-embolie die een therapeutische vitamine K-antagonist gebruiken	2,0 - 3,5
Mechanische hartkleppen	2,0 - 3,5

* De PT, die de reductie van de vitamine K-afhankelijke stollingsfactoren VII, X en II weergeeft, is afhankelijk van de responsiviteit van de tromboplastine die voor PT-testen wordt gebruikt. De responsiviteit van de respectieve lokale tromboplastine vergeleken met de internationale referentiepreparaten van de Wereldgezondheidsorganisatie wordt weergegeven door de International Sensitivity Index (ISI).

De "International Normalised Ratio" (INR) werd geïntroduceerd voor de standaardisatie van de PT. De INR is de verhouding van de geanticoaguleerde plasma-PT van de patiënt tot de normale plasma-PT met dezelfde tromboplastine in hetzelfde testsysteem, tot de macht van een waarde die is gedefinieerd door de International Sensitivity Index.

Staking van de behandeling

Acenocoumarol Aurobindo 1 mg, tabletten	RVG 128376	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 2210 Pag. 3 van 14	

De behandeling met Acenocoumarol Aurobindo kan worden onderbroken zonder dat geleidelijke dosisreductie nodig is. In uiterst zeldzame gevallen en bij bepaalde hoogrisicopatiënten (bijv. na een myocardinfarct) kan echter “reactieve hypercoagulabiliteit” optreden. Bij dergelijke patiënten dient de anticoagulatietherapie wel geleidelijk te worden gestaakt.

Gemiste dosis

Het antistollingseffect van Acenocoumarol Aurobindo houdt langer aan dan 24 uur. Als de patiënt vergeet de voorgeschreven dosis Acenocoumarol Aurobindo op de geplande tijd in te nemen, dient de dosis zo snel mogelijk op dezelfde dag te worden ingenomen. De patiënt mag de dagelijkse dosis niet verdubbelen om een gemiste dosis in te halen, maar moet zijn of haar arts raadplegen.

Conversie van heparinetherapie

In klinische situaties waarbij snelle anticoagulatie vereist is, verdient initiële behandeling met heparine de voorkeur aangezien het antistollingseffect van acenocoumarol vertraagd is. De conversie naar acenocoumarol kan gelijktijdig beginnen met de heparinetherapie of kan worden uitgesteld, afhankelijk van de klinische situatie. Om continue anticoagulatie te waarborgen, is het aan te raden de therapie met een volledige dosis heparine gedurende ten minste 4 dagen na initiatie van acenocoumarol te blijven voorschrijven en de heparinetherapie voort te zetten tot de INR zich op ten minste twee opeenvolgende dagen in het streefbereik bevindt. Tijdens de transitiefase is nauwlettende controle van de anticoagulatie noodzakelijk.

De behandeling tijdens (tandheelkundige) operaties

Bij patiënten die Acenocoumarol Aurobindo gebruiken en die operatieve of invasieve procedures ondergaan, moet de coagulatiestatus nauwlettend in de gaten worden gehouden. Onder bepaalde omstandigheden, bijv. wanneer de operatieplaats beperkt is en toegankelijk voor effectief gebruik van lokale procedures voor hemostase, kunnen tandheelkundige en kleine operaties worden uitgevoerd onder continue anticoagulatie, zonder al te groot bloedingsrisico. Bij de beslissing om acenocoumarol te staken, zelfs gedurende korte tijd, dienen individuele risico's en voordelen zorgvuldig te worden afgewogen. De introductie van een overbruggende anticoagulatiebehandeling, bijv. met heparine, dient te worden gebaseerd op zorgvuldige beoordeling van de verwachte risico's op trombo-embolie en bloedingen.

Speciale populaties

Nierinsufficiëntie

Acenocoumarol Aurobindo is gecontra-indiceerd bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie vanwege een verhoogd bloedingsrisico. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met lichte tot matige nierinsufficiëntie (zie rubriek 4.3, rubriek 4.4 en rubriek 5.2).

Leverinsufficiëntie


Acenocoumarol Aurobindo is gecontra-indiceerd bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie vanwege een verhoogd bloedingsrisico. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met lichte tot matige leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.3, rubriek 4.4 en rubriek 5.2).

Pediatrische populatie

De ervaring met orale anticoagulantia, waaronder acenocoumarol, bij kinderen blijft beperkt. Voorzichtigheid en frequentere controle van PT/INR wordt aanbevolen (zie rubriek 4.4).

Ouderen (≥65 jaar)

Oudere patiënten kunnen zowel bij de start van de behandeling als tijdens het onderhoud lagere doses nodig hebben. Voorzichtigheid en frequentere controle van PT/INR wordt aanbevolen (zie rubriek 4.4 en rubriek 5.2).

Acenocoumarol Aurobindo 1 mg, tabletten	RVG 128376	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 2210	Pag. 4 van 14

Wijze van toediening

De dagelijkse dosering dient altijd op hetzelfde tijdstip te worden ingenomen. De tablet dient in zijn geheel te worden doorgeslikt met een glas water.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof en voor aanverwante coumarinederivaten of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- zwangerschap
- Patiënten die niet in staat zijn mee te werken en die niet onder toezicht staan (bijv. seniele patiënten zonder toezicht, alcoholisten en patiënten met psychiatrische stoornissen).

Acenocoumarol is ook gecontra-indiceerd in alle omstandigheden waarin het bloedingsrisico groter is dan het mogelijke klinische voordeel, bijv.:

- Hemorragische diathese en/of hemorragische bloeddyscrasie;
- Onmiddellijk voorafgaand aan of na operaties aan het centrale zenuwstelsel of de ogen en traumatiserende operaties waarbij de weefsels extensief worden blootgesteld;
- Maagzweer of bloeding in het maagdarmkanaal, urogenitale kanaal of ademhalingsstelsel; cerebrovasculaire bloedingen; acute pericarditis; pericardeffusie; infectieuze endocarditis;
- Ernstige hypertensie (als gevolg van occulte risico's); ernstige leverinsufficiëntie of ernstige nierinsufficiëntie (zie ook rubriek 4.2) en in gevallen van verhoogde fibrinolytische activiteit na operaties aan de longen, prostaat of baarmoeder etc.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Leverinsufficiëntie

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met lichte tot matige leverinsufficiëntie aangezien de synthese van bloedcoagulatiefactoren verminderd kan zijn of er kan sprake zijn van onderliggende disfunctie van bloedplaatjes (zie rubriek 4.2 en rubriek 5.2).

Nierinsufficiëntie

Vanwege de mogelijke accumulatie van metabolieten bij verslechterde nierfunctie is voorzichtigheid geboden bij patiënten met lichte tot matige nierinsufficiëntie (zie rubriek 4.2 en rubriek 5.2).

Hartfalen


Bij ernstig hartfalen moet een zeer terughoudend doseringsschema worden aangehouden, aangezien levercongestie de activatie van gamma-carboxylatie van stollingsfactoren kan verminderen (zie rubriek 4.2). Met de omkering van de levercongestie kan het echter noodzakelijk zijn de dosering te verhogen.

Hematologisch

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met bekende of vermoedelijke (bijv. abnormale bloedingen na letsel) proteïne C- of proteïne S-deficiëntie (zie rubriek 4.8).

Calcifylaxie

Calciphyllaxie 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 calciphyllaxie bij patiënten die vitamine K-antagonisten kregen waaronder Acenocoumarol Aurobindo, ook al was bij hen geen sprake van nierziekte. Indien

Acenocoumarol Aurobindo 1 mg, tabletten	RVG 128376	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 2210	Pag. 5 van 14

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

Bloedingen

Acenocoumarol kan hevige (waaronder hemorrhagische en hypovolemische shock) of fatale bloedingen veroorzaken. Risicofactoren voor bloedingen omvatten hoge intensiteit van de anticoagulatie (INR >4,0), leeftijd ≥ 65 , geschiedenis van zeer variabele INR's, geschiedenis van gastro-intestinale bloedingen, hypertensie, cerebrovasculaire ziekte, ernstige hartziekte, anemie, maligniteit, trauma, nierinsufficiëntie, gelijktijdige geneesmiddelen (zie rubriek 4.5) en lange duur van de behandeling met acenocoumarol. Bij alle behandelde patiënten dient de INR regelmatig te worden gecontroleerd. Patiënten met een hoog bloedingsrisico kunnen baat hebben bij frequentere INR-controle, zorgvuldige dosisaanpassing tot gewenste INR en een kortere duur van de therapie.

Speciale populaties

Bij pediatrie en oudere patiënten (≥ 65 jaar) wordt voorzichtigheid en frequentere controle van PT/INR aanbevolen (zie rubriek 4.2 en 5.2).

Diversen

Streng medisch toezicht dient te worden gehouden in gevallen waarin de ziekte of aandoening de eiwitbinding van acenocoumarol kan verminderen (bijv. thyrotoxicose, tumoren, nierziekte, infecties en ontstekingen).

Aandoeningen die van invloed zijn op de gastro-intestinale absorptie kunnen de antistollingsactiviteit van acenocoumarol wijzigen. Tijdens de behandeling met anticoagulantia kunnen intramusculaire injecties hematomen veroorzaken en dienen deze te worden vermeden. Subcutane en intraveneuze injecties kunnen zonder dergelijke complicaties worden gegeven.

Wanneer het nodig is om de PT/INR (tromboplastinetijd) te verkorten voor diagnostische of therapeutische procedures (bijv. angiografie, lumbaalpunctie, kleine chirurgische ingrepen, tandextracties, enz.), moet uiterste zorgvuldigheid worden betracht.


Hulpstoffen:

Lactose:

Patiënten met zeldzame erfelijke problemen met betrekking tot galactose-intolerantie, totale lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie mogen dit geneesmiddel niet gebruiken.

4.5 Interactie met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er zijn veel mogelijke interacties tussen coumarines en andere geneesmiddelen; de klinisch relevante interacties staan hieronder vermeld. Veel hiervan zijn slechts geïsoleerde meldingen of zijn gemeld met warfarine in plaats van acenocoumarol; voor de volledigheid worden ze allemaal genoemd. De mechanismen van deze interacties omvatten absorptieverstoringen, remming of inductie van het metaboliserende enzymstelsel (met name CYP2C9, zie rubriek 5.2 Farmacokinetische eigenschappen), en verminderde biologische beschikbaarheid van vitamine K₁ die nodig is voor de gamma-carboxylatie van protrombinecomplexen. Het is van belang op te merken dat de interactie van sommige geneesmiddelen via meer dan één mechanisme verloopt. Elke vorm van therapie kan het risico op een interactie met zich meebrengen, maar deze zullen niet allemaal significant zijn. Dus is zorgvuldige monitoring van belang en frequente coagulatie testen (bijv. twee keer per week) moeten worden uitgevoerd wanneer een geneesmiddel voor het eerst in combinatie met Acenocoumarol Aurobindo wordt voorgeschreven of wanneer een gelijktijdig toegediend geneesmiddel wordt gestaakt.

Acenocoumarol Aurobindo 1 mg, tabletten	RVG 128376	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 2210	Pag. 6 van 14

Interacties waardoor gelijktijdig gebruik wordt afgeraden

Effecten van andere geneesmiddelen op acenocoumarol

De volgende geneesmiddelen versterken de antistollingsactiviteit van acenocoumarol en/of wijzigen de hemostase en verhogen daardoor het bloedingsrisico:


- Heparine (inclusief laagmolecuulgewicht heparine) (behalve in situaties die snelle anticoagulatie vereisen; zie rubriek 4.2 “Dosering en wijze van toediening”);
- Antibiotica (bijv. clindamycine);
- Plaatjesaggregatieremmers (bijv. dipyridamol), salicylzuur en de derivaten daarvan (bijv. acetylsalicylzuur, para-aminosalicylzuur, diflunisal);
- Clopidogrel, ticlopidine, fenylbutazon of andere pyrazolonderivaten (bijv. sulfinpyrazon) en andere niet-steroïde ontstekingsremmers (NSAID's) inclusief COX-2-remmers (bijv. celecoxib), hoge dosis IV methylprednisolon.

Het risico op gastro-intestinale bloedingen wordt verhoogd als acenocoumarol in combinatie met deze stoffen wordt voorgeschreven. Daarom wordt het gebruik van acenocoumarol samen met deze geneesmiddelen doorgaans afgeraden. In geval van onvermijdelijk gelijktijdig gebruik moeten vaker coagulatie testen worden uitgevoerd.

Interacties om rekening mee te houden

Het antistollingseffect kan worden versterkt door gelijktijdige toediening van de volgende geneesmiddelen:

- Allopurinol;
- Anabole steroïden;
- Androgenen;
- Antiaritmica (bijv. amiodaron, kinidine);
- Antibiotica:
 - breedspectrumantibiotica (bijv. amoxicilline, co-amoxiclav), macroliden (bijv. erythromycine, claritromycine);
 - cefalosporinen van de tweede en derde generatie;
 - metronidazol;
 - fluorochinolonen (bijv. ciprofloxacin, norfloxacin, ofloxacin);
 - tetracyclinen;
 - neomycine;
 - chlooramfenicol.
- Imidazolderivaten, met inbegrip van topisch gebruik (bijv. econazol, fluconazol, ketoconazol, miconazol);
- Sulfonamiden (inclusief cotrimoxazol (= sulfamethoxazol + trimethoprim));
- Fibraten (bijv. clofibrinezuur), en de derivaten en structurele analogen daarvan (bijv. fenofibraat, gemfibrozil);
- Disulfiram;
- Etacrynezuur;
- Glucagon;
- Orale antidiabetica (bijv. glibenclamide);
- Sulfonylurea (zoals tolbutamide en chlorpropamide);
- H₂-antagonisten (bijv. cimetidine);
- Paracetamol;
- Schildklierhormonen (inclusief dextrothyroxine);

Acenocoumarol Aurobindo 1 mg, tabletten	RVG 128376	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 2210	Pag. 7 van 14

- Sulfinpyrazon;
- Statines (bijv. atorvastatine, fluvastatine, simvastatine);
- Selectieve serotonineheropnameremmers (bijv. citalopram, fluoxetine, sertraline, paroxetine);
- Tamoxifen;
- Tramadol;
- Protonpompremmers (bijv. omeprazol);
- Plasminogeenactivatoren (bijv. urokinase, streptokinase en alteplase);
- Trombineremmers (bijv. argatroben);
- Prokinetische middelen (bijv. cisapride);
- Antacida (bijv. magnesiumhydroxide);
- Viloxazine
- Vitamine E en corticosteroiden (bijv. methylprednisolon, prednison)

Remmers van CYP2C9 kunnen het antistollingseffect van acenocoumarol versterken.

Er zijn beperkte gegevens beschikbaar over mogelijke geneesmiddelinteracties met glucosamine, maar er zijn stijgingen in de INR-parameter gemeld bij gebruik van orale vitamine K-antagonisten. 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.

Het antistollingseffect kan worden verminderd door gelijktijdige toediening van de volgende geneesmiddelen:

- Aminoglutethimide;
- Antineoplastische geneesmiddelen (bijv. azathioprine, 6-mercaptopurine);
- Barbituraten (bijv. fenobarbital);
- Carbamazepine;
- Cholestyramine (zie rubriek 4.9 “Overdosis”);
- HIV-proteaseremmers (bijv. ritonavir, nelfinavir);
- Griseofulvine;
- Orale anticonceptiemiddelen;
- Rifampicine;
- Thiazidediuretica;
- Sint-janskruid/hypericum perforatum (deze interactie is beschreven met warfarine en fenprocoumon en kan niet worden uitgesloten voor acenocoumarol);
- Inductoren van CYP2C9, CYP2C19 of CYP3A4 kunnen het antistollingseffect van acenocoumarol verminderen;


Patiënten die worden behandeld met acenocoumarol (vooral degenen die lijden aan een leverfunctiestoornis) dienen hun alcoholgebruik te beperken, aangezien het niet mogelijk is de ernst van eventuele geneesmiddelinteracties te voorspellen, noch de vroege tekenen van dergelijke interacties te identificeren.

Vitamine K rijke voedingsmiddelen:

- Voedingsmiddelen die rijk zijn aan vitamine K kunnen de effecten van acenocoumarol verminderen.

Effecten van Acenocoumarol Aurobindo op andere geneesmiddelen:

Tijdens gelijktijdige behandeling met hydantoïnderivaten (zoals fenytoïne) kan de concentratie serumhydantoïne stijgen.

Acenocoumarol Aurobindo 1 mg, tabletten	RVG 128376	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 2210	Pag. 8 van 14

Acenocoumarol kan het hypoglykemische effect van sulfonylureumderivaten, bijv. glibenclamide of glimepiride, versterken.

Cranberrysap dient te worden vermeden bij patiënten die Acenocoumarol Aurobindo krijgen vanwege een theoretisch risico op versterkte anticoagulatie. Extra medisch toezicht en INR-controle dienen te worden overwogen voor alle patiënten die Acenocoumarol Aurobindo krijgen en regelmatig cranberrysap drinken. Het is niet bekend of andere cranberryproducten, zoals capsules of concentraten, ook een interactie met acenocoumarol kunnen aangaan. Daarom dient met deze producten vergelijkbare voorzichtigheid te worden geobserveerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Acenocoumarol kan, net als andere coumarinederivaten, gepaard gaan met aangeboren misvormingen van het embryo, daarom is acenocoumarol gecontra-indiceerd voor gebruik tijdens de zwangerschap (zie rubriek 4.3).

Vrouwen die kinderen kunnen krijgen

Vrouwen die kinderen kunnen krijgen, dienen tijdens de behandeling met Acenocoumarol Aurobindo anticonceptiemaatregelen te nemen.

Borstvoeding

Acenocoumarol gaat over in de moedermelk, maar in zo kleine hoeveelheden dat er geen ongewenste effecten op de zuigeling te verwachten zijn. Uit voorzorg moet het kind echter 1 mg vitamine K1 krijgen per week als profylactische maatregel.

De beslissing om borstvoeding te geven dient zorgvuldig te worden overwogen en kan coagulatietesten en vitamine K-statusevaluatie bij zuigelingen omvatten alvorens vrouwen wordt geadviseerd borstvoeding te geven. Vrouwen die borstvoeding geven en worden behandeld met acenocoumarol moeten nauwlettend in de gaten worden gehouden om ervoor te zorgen dat de aanbevolen PT/INR-waarden niet worden overschreden.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het gebruik van acenocoumarol en het effect ervan op de vruchtbaarheid bij mensen.


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

Acenocoumarol Aurobindo heeft geen invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Patiënten dient echter te worden geadviseerd hun anticoagulatiekaart bij zich te dragen met het oog op de mogelijkheid van ongevallen.

4.8 Bijwerkingen

Ongewenste effecten worden gerangschikt naar frequentie, waarbij de meest frequente het eerst worden vermeld aan de hand van de volgende conventie: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $<1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $<1/100$); zeldzaam ($\geq 1/10.000$ tot $<1/1.000$); zeer zeldzaam ($<1/10.000$), inclusief geïsoleerde meldingen.

Bloedingen

Acenocoumarol Aurobindo 1 mg, tabletten	RVG 128376	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 2210	Pag. 9 van 14

Bloedingen in verschillende organen zijn de meest voorkomende bijwerking die verband houdt met acenocoumarol: het optreden ervan houdt verband met de dosering van het geneesmiddel, de leeftijd van de patiënt en de aard van de onderliggende ziekte (maar niet de duur van de behandeling). Er zijn sterfgevallen gemeld. Mogelijke locaties van bloedingen omvatten het maagdarmkanaal, de hersenen, het urogenitale kanaal, de baarmoeder, lever, galblaas en de ogen. Als een bloeding optreedt bij een patiënt met een tromboplastinetijd binnen het therapeutische bereik, moet de diagnose van zijn/haar aandoening worden opgehelderd.

Tabel 2 - Tabel van bijwerkingen

Immuunsysteemaandoeningen	
Zeldzaam:	Overgevoeligheid (bijv. urticaria, huiduitslag, dermatitis en koorts)
Bloedvataandoeningen	
Vaak:	Bloedingen
Zeer zeldzaam:	Vasculitis
Maagdarmsstelselaandoeningen	
Zeldzaam:	Verminderde eetlust, misselijkheid, braken
Lever- en galaandoeningen	
Zeer zeldzaam:	Leverletsel
Huid- en onderhuidaandoeningen	
Zeldzaam:	Alopecia
Zeer zeldzaam:	Huidnecrose (hemorragisch)*
Onbekend:	Calcifylaxie

* Doorgaans in verband met een erfelijke deficiëntie van proteïne C of de cofactor daarvan, proteïne S.

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

Klinische manifestaties van overdosering zijn onwaarschijnlijk met grote enkele doses, maar waarschijnlijker na langduriger gebruik van dagelijkse doses die groter zijn dan de therapeutisch vereiste doses.


Doorverwijzing naar het ziekenhuis wordt aanbevolen voor elke hoeveelheid acenocoumarol die bovenop de therapeutische dosis wordt ingenomen.

Symptomen:

Het begin en de ernst van de symptomen zijn afhankelijk van de gevoeligheid van het individu voor orale anticoagulantia, de ernst van de overdosering en de duur van de behandeling.

Bloedingen zijn het belangrijkste kenmerk van een overdosis en kunnen zich voordoen binnen 1 tot 5 dagen na inname. Men kan last krijgen van bloedneuzen, hematemesis, hemoptysis, gastro-intestinale bloedingen, vaginale bloedingen, hematurie (52%) (met nierkoliek), cutane bloedingen (80%), tandvlesbloedingen, hematomen en bloedingen in de gewrichten of menorrhagie.

Verdere symptomen omvatten tachycardie, hypotensie, perifere bloedsomloopaandoeningen als gevolg van bloedverlies, misselijkheid, braken, diarree en buikpijn.

Acenocoumarol Aurobindo 1 mg, tabletten	RVG 128376	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken		Rev.nr. 2210 Pag. 10 van 14

Uit laboratoriumtesten blijken een extreem lage Quick-waarde (of hoge PT/INR-waarde), een uitgesproken verlenging van de recalcificatietijd of tromboplastinetijd en verstoorde gamma-carboxylatie van factor II, VII, IX en X.

Behandeling:

De noodzaak of wenselijkheid van de behandeling met ipecacsiroop, maagspoeling in aanvulling op de toediening van geactiveerde koolstof en cholestyramine is controversieel. De voordelen van deze behandelingen dienen bij elke patiënt te worden afgewogen tegen het bloedingsrisico.

Nood- en ondersteunende maatregelen:

In noodsituaties met ernstige bloedingen bij alle INR-waarden kunnen coagulatiefactoren worden genormaliseerd door toediening van vers volbloed of vers bevroren plasma, protrombinecomplexconcentraat of recombinante factor VIIa aangevuld met vitamine K₁.

Tegengif

Vitamine K₁ (fytomenadion) kan het remmende effect van acenocoumarol op de hepatische gamma-carboxylatie van de vitamine K-afhankelijke stollingsfactoren binnen 3-5 uur neutraliseren. In gevallen van klinisch onbeduidende bloedingen (INR <4,5), zoals een korte bloedneus of kleine geïsoleerde hematomen, is een tijdelijke reductie of omissie van de dosis acenocoumarol vaak voldoende. In gevallen van matige tot ernstige bloedingen kan vitamine K₁ oraal worden gegeven.

In geval van hoge INR-waarden (INR 4,5-10) zonder aanzienlijke bloedingen dient de behandeling met acenocoumarol te worden gestaakt.

In geval van hoge INR-waarden (INR >10) zonder aanzienlijke bloedingen dient de behandeling met acenocoumarol te worden gestaakt en 1-5 mg vitamine K₁ oraal te worden toegediend.

Als er bewijs is voor aanzienlijke bloedingen (bij elke INR-waarde) dient de behandeling met acenocoumarol te worden gestaakt en 5-10 mg vitamine K₁ zeer langzaam intraveneus te worden toegediend (niet sneller dan 1 mg per minuut).

Doses vitamine K₁ hoger dan 5 mg kunnen gedurende meerdere dagen resistentie tegen verdere anticoagulatietherapie veroorzaken. Als er een anticoagulans vereist is, kan tijdelijk heparine worden gebruikt, hoewel tegelijkertijd de orale anticoagulanstherapie dient te worden hervat en heparine gestaakt als het therapeutische bereik eenmaal bereikt is.

In geval van levensbedreigende bloedingen kunnen intraveneuze transfusies van vers bevroren plasma of volbloed, complexconcentraat of recombinante factor VIIa aangevuld met vitamine K₁ de effecten van acenocoumarol teniet doen.


Acenocoumarol dient te worden hervat wanneer de INR zich in het streefbereik bevindt in geval van matige tot ernstige bloedingen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antitromboticum, vitamine K-antagonisten, ATC-code: B01AA07

Werkingsmechanisme

Acenocoumarol Aurobindo 1 mg, tabletten	RVG 128376	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken		Rev.nr. 2210 Pag. 11 van 14

Acenocoumarol is een coumarinderivaat en fungeert als vitamine K-antagonist. Vitamine K-antagonisten produceren hun antistollingseffecten door remming van het vitamine K-epoxidereductase met een daaropvolgende reductie van de gamma-carboxylatie van bepaalde glutaminezuurmoleculen die zich bevinden op verschillende plaatsen bij het terminale einde van zowel stollingsfactor II (protrombine), VII, IX, en X als proteïne C of de cofactor daarvan, proteïne S.

Farmacodynamische effecten

Deze gamma-carboxylatie heeft een aanzienlijke invloed op de interactie van de bovengenoemde stollingsfactoren met calciumionen. Zonder deze reactie kan geen bloedstolling worden geïnitieerd.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Afhankelijk van de initiële dosering verlengt acenocoumarol de tromboplastinetijd binnen ongeveer 36 tot 72 uur. Na staking van acenocoumarol keert de tromboplastinetijd doorgaans na een paar dagen terug naar normaal.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Acenocoumarol is een racemisch mengsel van de optische R (+) en S (-) enantiomeren. Na orale toediening wordt acenocoumarol snel geabsorbeerd; ten minste 60% van de toegediende dosis is systemisch beschikbaar. Piekplasmaconcentraties van $0,3 \pm 0,05$ microgram/ml worden bereikt binnen 1 tot 3 uur na een enkele dosis van 10 mg en de AUC-waarden zijn proportioneel voor de omvang van de dosis over een doseringsbereik van 8 tot 16 mg.

Er kan geen correlatie tussen dosis, plasmaconcentraties acenocoumarol en de gebleken protrombinespiegel worden vastgesteld, vanwege de variatie van plasmageneesmiddelconcentraties tussen patiënten.

Distributie

Het grootste deel van de toegediende acenocoumarol wordt in het plasma gedistribueerd, waarbij 98,7% aan plasma-eiwitten is gebonden, met name aan albumine. Het berekende schijnbare volume van de distributie is 0,16 - 0,18 l/kg voor de R (+) enantiomeer en 0,22 - 0,34 l/kg voor de S (-) enantiomeer.


Acenocoumarol kan worden uitgescheiden in de moedermelk maar in zeer kleine hoeveelheden die niet kunnen worden gedetecteerd door conventionele analytische methoden. Het passeert ook de placentabarrière (zie rubriek 4.6).

Biotransformatie

Acenocoumarol wordt extensief gemetaboliseerd. 6- en 7-hydroxylatie van beide enantiomeren van acenocoumarol zijn de belangrijkste metabolieten en het cytochroom P450 2C9 is de belangrijkste katalysator voor de vorming van deze vier metabolieten. Andere enzymen die betrokken zijn bij het metabolisme van - (R) - acenocoumarol zijn CYP1A2 en CYP2C19. Door reductie van de ketogroep worden twee verschillende carbinolmetabolieten gevormd. Reductie van de nitrogroep resulteert in een aminometaboliet. Geen van deze metabolieten dragen bij aan de antistollingsactiviteit van het moedergeneesmiddel bij de mens, maar ze zijn allemaal actief in een diersmodel. CYP2C9-gerelateerde genetische variabiliteit vormt 14% van de interindividuele variabiliteit in de farmacodynamische respons op acenocoumarol.

Eliminatie

De eliminatiehalfwaardetijd van acenocoumarol uit het plasma is 8 tot 11 uur. De schijnbare plasmaklaring bedraagt 3,65 l/u na orale toediening. De totale plasmaklaring van de R (+) -

Acenocoumarol Aurobindo 1 mg, tabletten	RVG 128376	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 2210	Pag. 12 van 14

enantiomeer van acenocoumarol, die een aanzienlijk hogere antistollingsactiviteit heeft, is veel lager dan die van de S (-) - enantiomeer.

Slechts 0,12-0,18% van de dosis wordt onveranderd uitgescheiden in de urine. De cumulatieve uitscheiding van metabolieten en acenocoumarol gedurende één week vertegenwoordigt 60% van de dosis in urine en 29% in feces.

Speciale populaties

Ouderen

In een onderzoek werd geobserveerd dat de plasmaconcentraties van acenocoumarol een bepaald gehalte protrombine produceren dat hoger blijkt te zijn bij patiënten boven de 70 jaar dan bij jongere patiënten, hoewel de toegediende doses niet hoger zijn.

Nierinsufficiëntie

Er is geen klinische farmacokinetische informatie beschikbaar over acenocoumarol bij nierinsufficiëntie. Op basis van de urine-uitscheiding van acenocoumarol kan de mogelijkheid van accumulatie van metabolieten bij verslechterde nierfunctie niet worden uitgesloten. Daarom is gebruik van acenocoumarol gecontra-indiceerd bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie en voorzichtigheid is geboden bij patiënten met lichte tot matige nierinsufficiëntie (zie rubriek 4.2, rubriek 4.3 en rubriek 4.4).

Leverinsufficiëntie

Er is geen klinische farmacokinetische informatie beschikbaar over acenocoumarol bij leverinsufficiëntie. Op basis van het metabolisme van acenocoumarol, en mogelijk verminderde enzymactiviteiten, CYP2C9, CYP1A2 en CYP3A4, is de klaring waarschijnlijk verminderd. Daarom is gebruik van acenocoumarol gecontra-indiceerd bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie en voorzichtigheid is geboden bij patiënten met lichte tot matige leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.2, rubriek 4.3 en rubriek 4.4).

Etniciteit


CYP2C9-enzymssystemen worden polymorf tot uitdrukking gebracht en de frequentie hiervan in de populatie verschilt. Bij blanke patiënten is het optreden van CYP2C9*2- en CYP2C9*3-frequenties respectievelijk 12 en 8%. Patiënten met een of meer van deze CYP2C9-allelvarianten hebben een verminderde klaring van S-acenocoumarol. Bij Afrikaanse patiënten treden CYP2C9*2 en CYP2C9*3 op bij veel lagere allelfrequenties, respectievelijk 1-4% en 0,5-2,3%, dan bij blanke patiënten. De Japanse populatie had lagere allelfrequenties van respectievelijk 0,1% en 1-6% voor CYP2C9*2 en CYP2C9*3.

De onderhoudsdosis acenocoumarol verschilt op basis van het genotype.

Uitgebreide informatie over gemiddelde en mediane onderhoudsdoses op basis van het CYP2C9-genotype staat vermeld in de onderstaande tabel:

Tabel 3. CYP2C9-genotype en onderhoudsdosis acenocoumarol

Genotype	N	Gemiddelde dosis (mg/week)	SD	Mediane dosis (mg/week)	Bereik
CYP2C9*1	169	17,1	8,7	15,8	2,3 tot 61
CYP2C9*2	90	14,4	6,3	13,5	3,5 tot 37,3
CYP2C9*3	48	11,0	5,1	10,5	2,3 tot 22

Acenocoumarol Aurobindo 1 mg, tabletten	RVG 128376	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 2210	Pag. 13 van 14

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Toxiciteit

Na een enkele (acute) orale en/of intraveneuze dosis vertoonde acenocoumarol een lage mate van toxiciteit bij muizen, ratten en konijnen. Bij honden werd een hoge acute orale toxiciteit gezien.

In onderzoeken met herhaalde dosering wordt gesuggereerd dat de lever het belangrijkste doelorgaan is bij de toxiciteit van cumarinederivaten, waaronder acenocoumarol. De toediening van deze stoffen in te hoge farmacologische doses kan bloedingen veroorzaken.

Reproductietoxiciteit, teratogeniteit

Er zijn geen reproductietoxiciteitsstudies uitgevoerd met acenocoumarol. Echter, placenta- en transplacentale interferentie met vitamine K-afhankelijke stollingsfactoren kan leiden tot embryonale of foetale afwijkingen en neonatale bloedingen, zowel bij dieren als bij mensen (zie rubriek 4.6).

Mutageniteit

Uit onderzoek naar bacteriële en zoogdiercelsystemen in vitro, waaronder een DNA-reparatietest op rattenhepatocyten, kan worden geconcludeerd dat acenocoumarol en/of zijn metabolieten geen mutagene effecten hadden. Een in vitro-onderzoek op humane lymfocyten heeft enige milde mutagene activiteit aangetoond bij een concentratie van acenocoumarol die 500 tot 1000 keer hoger is dan de concentraties bepaald in menselijk plasma na medicatie met acenocoumarol.

Carcinogeniteit

Er zijn geen levenslange blootstellingsstudies uitgevoerd bij dieren met acenocoumarol. Coumarine veroorzaakte een toename van de incidentie van long- en goedaardige levertumoren bij muizen, en lever- en goedaardige niertumoren bij ratten. Van levertumoren bij ratten en longtumoren bij muizen wordt aangenomen dat ze geassocieerd zijn met soort specifieke metabole routes bij deze soorten. Hepatotoxiciteit van coumarine en zijn derivaten bij de rat wordt geassocieerd met enzyminductie en de metabole route van coumarine en/of zijn metabolieten die kenmerkend zijn voor deze knaagdiersoort. Niertumoren waargenomen bij mannelijke muizen worden beschouwd als een soort specifiek effect.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen


Lactosemonohydraat
Zetmeel, vooraf gegelatiniseerd (maizetmeel)
Talk (E553b)
Silica, colloïdaal vochtvrij (E551)
Magnesiumstearaat (E470b)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

Acenocoumarol Aurobindo 1 mg, tabletten	RVG 128376	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken		
		Rev.nr. 2210 Pag. 14 van 14

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaaromstandigheden.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Acenocoumarol Aurobindo 1 mg, tabletten zijn verkrijgbaar in doorzichtige PVC-aluminium blisterverpakkingen.

Verpakkingsgrootten: 20, 50, 60, 100, 200 tabletten.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

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

Aurobindo Pharma B.V.
Baarnsche Dijk 1
3741 LN Baarn
Nederland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 128376

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 11 oktober 2022

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST