

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Acenocoumarol CF 1 mg , tabletten	RVG 50674	
1 mg acenocoumarol		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-1

Samenvatting van de productkenmerken

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Acenocoumarol CF 1 mg, tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 1 mg acenocoumarol.

Hulpstof met bekend effect: elke tablet bevat 37,5 mg lactose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tabletten.

Witte tot gebroken wit gekleurde ronde tablet met een diameter van 5 mm, met aan één zijde de inscriptie "1".

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Profylaxe en therapie van trombo-embolische aandoeningen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De gevoeligheid voor anticoagulantie 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 acenocoumarol moet gebeuren onder begeleiding van een trombosedienst.

Dosering

De dosering van acenocoumarol dient te geschieden op geleide van de Trombotest of de protrombinetijd. De bepaling hiervan moet plaatsvinden vóór de behandeling gestart wordt en vervolgens dagelijks totdat een stabilisering van de stollingsvalentie in het optimale gebied is verkregen. Daarna kunnen de controle-intervallen worden verlaagd tot 2 à 4 weken, afhankelijk van de situatie.

De optimale therapeutische ranges voor de diverse trombo-embolische aandoeningen zijn niet voor iedere trombo-embolische aandoening (indicatie) hetzelfde. Er wordt onderscheid gemaakt tussen indicaties met een lage en een hoge intensiteit. Voor indicaties met een lage intensiteit wordt gestreefd naar een INR van 2,5-3,5. Voor indicaties met een hoge intensiteit wordt gestreefd naar een INR van 3,0-4,0.

Indien de Trombotest of de protrombinetijd vóór de behandeling normaal is, wordt de patiënt in de regel in drie dagen als volgt ingesteld:

Department of Regulatory Affairs	Date: 06-2022	Authorisation	Disk: JW/060436	Rev. 8.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Acenocoumarol CF 1 mg , tabletten	RVG 50674	
1 mg acenocoumarol		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-2

Tabel 1: Startdosering acenocoumarol

	< 70 jaar	≥70 jaar* of met relatieve contra-indicatie**
Dag 1	6 mg (6 tabletten)	4 mg (4 tabletten) of 3 mg (3 tabletten)
Dag 2	4 mg (4 tabletten)	2 mg (2 tabletten)
Dag 3	2 mg (2 tabletten)	1 mg (1 tablet)

* Oudere patiënten die behandeld worden met anticoagulantia dienen met veel zorg gecontroleerd te worden (zie rubriek 5.2).

** zie rubriek 4.4 en 4.5, startdosis is afhankelijk van de leeftijd en de ernst van de relatieve contra-indicatie

De vervolgdoseringen worden bepaald door de hoogte van de INR-waarde en de leeftijd van de patiënt.

De onderhoudsdosis is individueel sterk verschillend en kan daardoor liggen tussen 1 mg en 8 mg per dag (zie ook rubriek 4.4 en rubriek 4.5).

Bij ernstig verhoogde INR waarden (INR 6.0-8.0) dient de behandeling met acenocoumarol onderbroken te worden en dient de behandeling vervolgd te worden met een verlaagde dosering.

Wanneer de patiënt een dosis vergeet en dit dezelfde dag nog merkt, dan moet de gemiste dosis zo snel mogelijk worden ingenomen. Als dit echter pas de volgende dag wordt opgemerkt en gemeld, kan de trombosedienst adviseren de voorgeschreven dagdosis of anderhalf keer de voorgeschreven dagdosis in te nemen.

Bij het stoppen van de behandeling met acenocoumarol is er normaal gesproken geen gevaar voor het optreden van hypercoagulabiliteit en daarom geen reden om de medicatie af te bouwen. In extreem zeldzame gevallen en bij bepaalde hoog risico patiënten (bijvoorbeeld na een myocardinfarct) is rebound-hypercoagulabiliteit niet uitgesloten. Bij deze patiënten dient het stoppen van de therapie geleidelijk te gebeuren.

Verminderde leverfunctie

Bij patiënten met een milde tot matige leverfunctiestoornis moet men met een lagere dosis starten (zie rubriek 4.4).

Verminderde nierfunctie

Bij patiënten met milde tot matige nierinsufficiëntie is het niet nodig de dosering aan te passen (zie rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten

Er is tot op heden weinig ervaring bij kinderen met het gebruik van anticoagulantia, waaronder acenocoumarol. Voorzichtigheid is geboden en het wordt aanbevolen om de protrombinetijd frequent te bepalen en Trombotest (INR) frequent uit te voeren.

Overstappen van acenocoumarol naar nieuwe orale anti-coagulantia (NOACs)

De behandeling met acenocoumarol dient gestopt te worden. De behandeling met nieuwe orale anticoagulantia (NOACs zoals dabigatran, rivaroxaban, edoxaban en apixaban) kan gestart worden als de INR < 2.0 is (zie rubriek 4.3).

Overstappen van nieuwe orale anti-coagulantia (NOACs) naar acenocoumarol

Volg de aanwijzingen in de productinformatie van de NOAC. Start acenocoumarol op de gebruikelijke wijze en doseer vanaf de 3e dag op geleide van de INR. Na de start van de acenocoumarol moet het

Department of Regulatory Affairs	Date: 06-2022	Authorisation	Disk: JW/060436	Rev. 8.0	Approved MEB
----------------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Acenocoumarol CF 1 mg , tabletten	RVG 50674	
1 mg acenocoumarol		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-3

gebruik van de NOAC nog enkele (vaak 2-3) dagen gecontinueerd worden, afhankelijk van het middel en de nierfunctie. De NOAC kan worden gestopt als de INR > 2 is. De INR moet kort voor de geplande inname van de NOAC worden gemeten omdat de meting van de INR verhoogd kan zijn door de NOAC.

Gelijktijdig gebruik met LMWH

Afhankelijk van de indicatie kan acenocoumarol kortdurend gecombineerd worden met een LMWH. Gebruik LMWH samen met acenocoumarol zolang de INR < 2.0.

Wijze van toediening

De antistollingsbehandeling met acenocoumarol is met een toediening van éénmaal per dag gemakkelijk te regelen. Het is aan te bevelen om ambulante patiënten te instrueren, dat zij zich steeds stipt moeten houden aan de aangegeven dosering en dat zij de gehele voorgeschreven dagelijkse dosis acenocoumarol iedere dag op hetzelfde tijdstip (dus met tussenpozen van 24 uur) (bijvoorbeeld 's avonds vóór, tijdens of na de maaltijd) moeten innemen. Het verdient aanbeveling, dat de patiënten de tabletten zonder te kauwen met wat vloeistof doorslikken.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor acenocoumarol of verwante coumarinederivaten of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Kort voor of na een operatie aan het centrale zenuwstelsel, alsmede oogoperaties en trauma met uitgebreide weefselschade.
- Bloedende tumoren, holtevorming in de longen en afwijkingen in de schedelholte (bijvoorbeeld bestaande aneurysma).
- Pericardiale effusie en endocarditis lenta (subacute bacteriële endocarditis) en andere septische condities.
- Verhoogde fibrinolytische activiteit, die bijvoorbeeld kan optreden na operaties aan de longen, de prostaat, de uterus.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Calciphylaxis

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 acenocoumarol, 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 acenocoumarol moet worden gestaakt.

Combinatie met andere geneesmiddelen

Geneesmiddelen die de werking van vitamine K-antagonisten versterken en daarmee de INR-waarde verhogen, kunnen het bloedingsrisico versterken (zie rubriek 4.2 en 4.5). Deze patiënten moeten na aanvang van de behandeling nauwgezet worden gecontroleerd op klachten en symptomen van complicaties veroorzaakt door bloedingen en anemie.

Acenocoumarol dient niet gelijktijdig gebruikt te worden met nieuwe orale anti-coagulantia (NOACs zoals dabigatran, rivaroxaban, edoxaban en apixaban); alleen bij overstappen van nieuwe orale anti-coagulantia (NOACs) naar acenocoumarol kan kortdurend gelijktijdig gebruik noodzakelijk zijn.

Bij verschillende aandoeningen kan de eiwitbinding van acenocoumarol kleiner en daardoor de activiteit groter worden, waardoor het noodzakelijk kan worden de dosis te verminderen. In het stadium van herstel

Department of Regulatory Affairs	Date: 06-2022	Authorisation	Disk: JW/060436	Rev. 8.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Acenocoumarol CF 1 mg , tabletten	RVG 50674	
1 mg acenocoumarol		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-4

kan anderzijds een verhoging van de dosis noodzakelijk zijn. Voorbeelden van zulke aandoeningen zijn: thyrotoxicose, tumoren, nierziekten, infecties en ontstekingen.

Leverziekten

Bij patiënten met leverinsufficiëntie is voorzichtigheid geboden, omdat de aanmaak van stollingsfactoren verminderd kan zijn of omdat er een onderliggende plaatjesdysfunctie kan zijn (zie ook rubriek 4.2). Bij deze patiënten moeten de stollingsfactoren en de leverfunctie voor en tijdens de behandeling nauwgezet gecontroleerd worden (zie rubriek 4.8).

Alcohol

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

Tractus digestivus

Ziekten, die gastrointestinale resorptie beïnvloeden, kunnen het antistollingseffect van acenocoumarol veranderen. Bij ulcera of bloedingen in de tractus digestivus is voorzichtigheid geboden.

Hartziekten

In gevallen van ernstige hartinsufficiëntie dient een zeer voorzichtige dosering te worden gekozen, omdat de activering of de gamma-carboxylering van de stollingsfactoren in geval van leverstuwung verminderd kan zijn (zie ook rubriek 4.2). In het stadium van reconvalescentie kan het echter nodig zijn, de dosis te verhogen.

Ouderen

Bij ouderen (≥ 70 jaar) wordt voorzichtigheid, frequentere controle van de INR aanbevolen (zie ook rubriek 4.2).

Verhoogde fragiliteit van de vaten

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

Hematologische aandoeningen

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met hematologische aandoeningen met verhoogde bloedingsneiging en andere vormen van hemorragische diathesen, of hemorragische bloed dyscrasie. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met bekende of vermoede (bijvoorbeeld abnormale bloeding na een blessure) C-proteïnedeficiëntie of S-proteïnedeficiëntie (zie rubriek 4.8).

Injecties

Intramusculaire injecties kunnen bij patiënten, die met anticoagulantia worden behandeld, hematomen veroorzaken en moeten daarom worden vermeden. Bijzondere voorzichtigheid is geboden bij intra-arteriële puncties. Subcutane en intraveneuze injecties leiden daarentegen niet tot dergelijke complicaties.

Nierinsufficiëntie

Acenocoumarol wordt voornamelijk in de lever gemetaboliseerd. Daarom zal een verminderde nierfunctie de eliminatie van acenocoumarol niet erg beïnvloeden. Toch is voorzichtigheid geboden, omdat nierinsufficiëntie gepaard kan gaan met stollingsstoornissen of plaatjesdysfunctie.

Ulcera of bloedingen

Bij ulcera of bloedingen in de tractus urogenitalis of de tractus respiratorius, alsmede cerebrovasculaire hemorragieën is voorzichtigheid geboden.

Ingrepen

Department of Regulatory Affairs	Date: 06-2022	Authorisation	Disk: JW/060436	Rev. 8.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Acenocoumarol CF 1 mg , tabletten	RVG 50674	
1 mg acenocoumarol		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-5

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. Er dient altijd een afweging plaats te vinden van het risico van het verminderen van de ontstolling en het uitvoeren van een operatieve ingreep. Heelkundige en tandheelkundige ingrepen kunnen in het algemeen bij een INR tussen 2.1 en 1.6) worden uitgevoerd.

Ongevallen

Ongevallen kunnen leiden tot een ernstige of een niet-ernstige bloeding. Na een trauma moet men erop bedacht zijn dat een bloeding aanvankelijk niet-ernstig lijkt of niet gezien wordt. Het optreden van een bloeding tijdens de behandeling met vitamine K-antagonisten is de belangrijkste en meest voorkomende complicatie. Een schedeltrauma kan een intracraniale bloeding veroorzaken, waarna overwogen moet worden om de antistollingsbehandeling tijdelijk te staken.

Sport

Tijdens de antistollingsbehandeling is voorzichtigheid geboden bij die takken van sport die het risico op een bloeding verhogen. Dit geldt voor sporten met een verhoogd risico op een ongeval en zogenaamde contactsporten.

Therapieontrouw

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.

Erfelijke stofwisselingsziekten

Dit geneesmiddel bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoening als galactose-intolerantie, Lapp lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

CYP2C9 is het voornaamste enzym dat betrokken is bij het metabolisme van beide enantiomeren, dus elk geneesmiddel dat de werking van dit iso-enzym beïnvloedt, kan in theorie aangrijpen op het metabolisme van acenocoumarol. Andere enzymen die betrokken zijn bij het metabolisme van (R)-acenocoumarol zijn CYP1A2 en CYP2C19.

In het geval van gelijktijdig gebruik van acenocoumarol met een van de hieronder genoemde geneesmiddelen dient de Trombotest (INR) bepaald te worden alvorens te starten met het nieuwe geneesmiddel. De INR dient voldoende regelmatig gecontroleerd te worden gedurende het begin van de therapie om er zeker van te zijn dat geen significante verandering optreedt. Als eenmaal stabiele INR's bereikt zijn kan de INR vervolgens gecontroleerd worden volgens de gebruikelijke aanbevolen intervallen. Indien de dosering van het toegevoegde geneesmiddel verandert of de behandeling gestaakt wordt, dient dezelfde procedure herhaald te worden.

Het effect van sommige geneesmiddelen op acenocoumarol:

Farmacodynamische interacties:

Geneesmiddelen die de werking van acenocoumarol versterken:

- NOACs: Acenocoumarol dient niet gelijktijdig gebruikt te worden met NOACs vanwege een sterk verhoogd risico op ernstige bloedingen (zie rubriek 4.4 en 4.2);
- Heparine en laag moleculair gewicht heparine (LMWH);
- Acetylsalicylzuur (in lage dosering): deze plaatsjesaggregatieremmer heeft een irriterend effect op het maagdarmsstelsel en interfereert met het metabolisme en de eiwitbinding van acenocoumarol. Bij

Department of Regulatory Affairs	Date: 06-2022	Authorisation	Disk: JW/060436	Rev. 8.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Acenocoumarol CF 1 mg , tabletten	RVG 50674	
1 mg acenocoumarol		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-6

minder dan 100 mg acetylsalicylzuur per dag is er een verhoogd bloedingsrisico, maar de INR wordt niet beïnvloed. Gelijktijdig gebruik met acenocoumarol wordt daarom niet aanbevolen (zie ook rubriek 4.4);

- Ontstekingsremmende middelen (NSAIDs): deze kunnen interfereren met het metabolisme en de eiwitbinding van acenocoumarol. Meer dan 3 gram acetylsalicylzuur of carbasalaatcalcium kan de INR verhogen. Piroxicam heeft tevens een ulcerogeen effect. Fenybutazon remt waarschijnlijk het cumarine metabolisme en verdringt cumarine van plasma-eiwitten en heeft tevens een ulcerogeen effect. Gelijktijdig gebruik met acenocoumarol wordt daarom niet aanbevolen;
- Cefalosporines (van de derde generatie): remmen de vitamine K productie in het darmkanaal en remmen de K epoxide reductase;
- Cefamandol: remt waarschijnlijk de productie van vitamine K-afhankelijke stollingsfactoren;
- Thyroïdhormonen: toename van het metabolisme van de stollingsfactoren;
- Glucagon: werkt synergistisch door de hepatische synthese van vitamine K gevoelige stollingsfactoren te remmen en door de affiniteit van acenocoumarol met de receptoren te vergroten. Deze interactie is echter alleen van belang bij doses van 25 mg of meer per dag, gedurende 2 of meer dagen;
- Anabole/androgene steroïden: verminderde aanmaak en verhoogde afbraak van stollingsfactoren. Daarnaast hebben androgenen een fibrinolytisch effect;
- Danazol: verhoogt mogelijk de spiegel van antitrombine III en proteïne C en kan mogelijk de fibrinolytische activiteit vergroten.

Geneesmiddelen die de werking van acenocoumarol verminderen:

- Thyreostatica: afbraak van vitamine K-afhankelijke stollingsfactoren is verlaagd;
- Combinatiepreparaten met vitamine K (inclusief enterale voeding met vitamine K): vitamine K is betrokken bij de synthese van diverse stollingsfactoren. Acenocoumarol blokkeert juist deze synthese.

Farmacokinetische interacties:

Geneesmiddelen die de werking van acenocoumarol versterken:

- Remmers van hepatisch metabolisme (voornamelijk via CYP2C9): amiodaron, propafenon, azol antimycotica (bv. fluconazol, voriconazol, ketoconazol, itraconazol en miconazol (oraal, cutaan en vaginaal)), metrodinazol, statines (bv. fluvastatine, lovastatine), SSRI (onder andere fluvoxamine, sertraline), trimethoprim, sulfamethoxazol, probenicide, zafirlukast, valproïnezuur, benzbromaron, cimetidine, disulfiram, (es)omeprazol, leflunomide, en isoniazide.

Geneesmiddelen die de werking van acenocoumarol verminderen:

- Colestyramine (bindt aan acenocoumarol en vermindert de absorptie en biologische beschikbaarheid);
- Middelen die het hepatisch metabolisme (voornamelijk CYP2C9) induceren: barbituraten (fenobarbital), enzyminducerende anti-epileptica (carbamazepine, fenytoïne, primidon), griseofulvine, neviparine, Sint Janskruid, rifabutine, rifampicine (geen effect te verwachten bij korte kuren van maximaal 4 dagen), bosentan en (fos)aprepitant.

Onbekende mechanismen

Aangetoond is dat ook sommige andere geneesmiddelen invloed hebben op de anti-coagulerende werking van acenocoumarol, maar het precieze mechanisme is niet geheel verklaard:

- Toename van het anticoagulerende effect: allopurinol, lipidenverlagende geneesmiddelen (clofibrat, bezafibrat, gemfibrozil), rosuvastatine, simvastatine, antibiotica (amoxicilline, fluorochinolonen (ofloxacin), macroliden (bv. erytromycine), sulfonyleureumderivaten (tolbutamide), disopyramide en kinidine, tamoxifen en glucosamine. Stijging in de INR parameter is gemeld bij patiënten die worden behandeld met glucosamine en 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.

Department of Regulatory Affairs	Date: 06-2022	Authorisation	Disk: JW/060436	Rev. 8.0	Approved MEB
----------------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Acenocoumarol CF 1 mg , tabletten	RVG 50674	
1 mg acenocoumarol		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-7

- Vermindering van het anticoagulerende effect: chronische inname van alcohol, aminoglutethimide, HIV proteaseremmers (zoals ritonavir, efavirenz en etravirine), orale contraceptiva, mercaptopurine en azathioprine.

Cytostatische oncolytica:

De meeste cytostatische oncolytica beïnvloeden het effect van cumarine. De stollingstijd kan toe- of afnemen. Teniposide, capecitabine en fluorouracil versterken de werking van acenocoumarol door remming van het hepatisch metabolisme (voornamelijk via CYP2C9).

Effect van acenocoumarol op andere geneesmiddelen:

De serumspiegels van hydantoïnerivaten en enkele orale antidiabetica (bv. tolbutamide) waren gestegen nadat deze geneesmiddelen gelijktijdig waren toegediend met acenocoumarol.

Er is geen of weinig ervaring met acenocoumarol in combinatie met zogenaamde nieuwe orale anticoagulantia (NOAC, bijvoorbeeld dabigatran) en heparines met een laag moleculair gewicht (LMWH, enoxaparine), waardoor de kans op bloedingen verhoogd kan zijn.

Na gecombineerde toediening van enoxaparine (enkele dosis 40 mg) en rivaroxaban (enkele dosis 10 mg) werd een additief effect op antistollingsfactor Xa-activiteit waargenomen, zonder enig extra effect op stollingstests (PT, APTT). Enoxaparine had geen effect op de farmacokinetiek van rivaroxaban. Vanwege het verhoogde risico op bloedingen is voorzichtigheid geboden bij het gelijktijdig behandelen van patiënten met andere anticoagulantia (zie rubriek 4.4).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Coumarines geven bij gebruik tijdens het eerste trimester van de zwangerschap een verhoogd risico op ontwikkelingsstoornissen, met name skeletafwijkingen en nasale hypoplasie. Bij gebruik tijdens het tweede en derde trimester bestaat een kleine kans op afwijkingen aan het centraal zenuwstelsel. Er zijn geen gegevens uit dierstudies.

Acenocoumarol dient met name niet te worden gebruikt tijdens de gevoelige periode (6-12 weken na conceptie). Ook tijdens de laatste weken van de zwangerschap dient acenocoumarol niet te worden gebruikt wegens een verhoogde kans op bloedingen bij zowel de moeder als de foetus/pasgeborene. Gedurende de overige gedeelten van de zwangerschap dient acenocoumarol alleen te worden gebruikt indien dit strikt noodzakelijk is.

Borstvoeding

Acenocoumarol gaat niet of nauwelijks over in de moedermelk. Nadelige effecten op de zuigeling zijn tot op heden niet gemeld. Tijdens de behandeling met acenocoumarol kan borstvoeding worden gegeven. Het is echter aan te bevelen om aan een baby, die gevoed wordt door een met een coumarin derivaat behandelde moeder, vitamine-K toe te dienen volgens de gangbare richtlijnen.

Vruchtbaarheid

Er zijn gegevens over het mogelijke effect van acenocoumarol op de fertiliteit.

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

Acenocoumarol CF 1 mg heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid of de bekwaamheid om machines te bedienen. Desondanks kan de trombosedienst ambulante patiënten adviseren, om een "antistollingskaart" bij zich te dragen met het oog op onverhoopte blessuren.

Department of Regulatory Affairs	Date: 06-2022	Authorisation	Disk: JW/060436	Rev. 8.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Acenocoumarol CF 1 mg , tabletten	RVG 50674	
1 mg acenocoumarol		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-8

4.8 Bijwerkingen

Afhankelijk van de dosering, de leeftijd van de patiënt en de aard van het grondlijden (maar niet van de duur van de behandeling) zijn bloedingen het meest frequent gerapporteerd. Als een bloeding optreedt bij een patiënt die goed ingesteld is, is deze bloeding waarschijnlijk niet veroorzaakt door een overdosering maar - mogelijk - door een lokaal ziekteproces, zoals ulceratie, tumor of een congenitale stollingsstoornis.

Bijwerkingen zijn vaak onderverdeeld naar frequentie van voorkomen, volgens de volgende categorieën: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$ en $< 1/10$), soms ($\geq 1/1000$ en $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$ en $< 1/1000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Immuunsysteemaandoeningen

Zelden: allergische reacties in de vorm van urticaria en andere vormen van huiduitslag

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Vaak: bloedingen

Zeer zelden: vasculitis

Maagdarmstelselaandoeningen

Zelden: verlies van eetlust; misselijkheid en braken

Lever- en galaandoeningen

Zeer zelden: leverbeschadiging

Huid- en onderhuidaandoeningen

Zelden: reversibel verlies van haar (alopecia)

Zeer zelden: hemorrhagische huidnecrose (die meestal verbonden is met een gebrek aan proteïne-C of proteïne-S)

Niet bekend: Calciphylaxis

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 te lange protrombinetijd of een te gering Trombotest-percentage en eventueel ook in bloedingen. De meest voorkomende symptomen daarbij zijn: cutane bloeding (80%), hematurie (52%), hematoma, gastrointestinale bloeding, hematemese, uteriene bloedingen, epistaxis, tandvleesbloeding en gewrichtsbloeding. Bloedingen behoeven overigens niet altijd een uiting te zijn van een te geringe stolbaarheid van het bloed, maar kunnen ook op een lokaal ziekteproces, zoals tumor berusten. Afhankelijk van de ernst en de aard van de bloeding zal de behandeling eventueel tijdelijk of definitief worden gestaakt en zal phytomenadion (vitamine-K₁) oraal of (langzaam) intraveneus en zondig een bloedtransfusie of een infuus van vier stollingsfactorenconcentraat worden toegediend.

Bij een geringe overdosering van acenocoumarol en bij klinisch onbetekenende bloedingen (zoals kortdurende neusbloedingen, microscopische hematurie en geïsoleerde kleine hematomen) kan men dikwijls volstaan met een tijdelijke doseringsverlaging. In zulke gevallen kan men beter geen phytomenadion toedienen, omdat de applicatie van phytomenadion voortgezette effectieve antistolling voor enige dagen onmogelijk maakt. Indien men de toediening van phytomenadion hierbij wél gewenst

Department of Regulatory Affairs	Date: 06-2022	Authorisation	Disk: JW/060436	Rev. 8.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Acenocoumarol CF 1 mg , tabletten	RVG 50674	
1 mg acenocoumarol		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-9

acht, kan dit middel oraal gegeven worden. Hierbij wordt een dosering van 10-20 mg aanbevolen. De protrombinetijd zal dan in de regel binnen 24 uur in de normale range terugkeren.

Bij ernstig zieke patiënten (grote bloedingen) of bij patiënten met gestoorde vetresorptie (bijvoorbeeld galafvoerstoornissen) dient het phytomenadion intraveneus toegediend te worden. In verband met de kans op een anafylactische reactie moet dit langzaam geschieden (1 mg per minuut). De gemiddelde dosering hierbij bedraagt 10-20 mg i.v., maximaal 40 mg. Als de bloeding daarmee niet binnen enkele uren tot staan gebracht wordt, moet vers vol bloed, 'fresh frozen plasma' of vierstollingsfactorenconcentraat toegediend worden.

Wanneer de patiënt nog niet eerder met anticoagulantia is behandeld en de behandeling vindt plaats binnen 2 uur na inname, kan men de patiënt laten braken en kan men een maagspoeling uitvoeren. Belangrijke voorwaarden waaraan de patiënt moet voldoen, voordat tot deze behandeling kan worden overgegaan, is dat de patiënt niet verdoofd of comateus is, geen braakneigingen en geen enkele tekenen van bloedingen vertoont. Maagspoeling zelf kan ook bloeding induceren. Na de maagspoeling kan geactiveerde kool worden toegediend.

Patiënten die al een effectieve ontstolling vertonen, dient men niet te laten braken. Phytomenadion gemedieerde omkering van de anticoagulantie kan gevaarlijk zijn voor patiënten die constante toediening van anticoagulantia nodig hebben (bijvoorbeeld bij patiënten met prothetische hartkleppen).

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: Antithrombotica, vitamine-K-antagonisten.

ATC-code: B01A A07

Acenocoumarol is een coumarinederivaat. Zulke coumarinederivaten zijn vitamine-K-antagonisten. Zij remmen de onder invloed van vitamine-K plaatsvindende gamma-carboxylering van bepaalde glutaminezuurgroepen, die gelegen zijn op verscheidene plaatsen in de nabijheid van de uiteinden van de moleculen van de stollingsfactoren II (protrombine), VII, IX en X en van proteïne-C of proteïne-S. Deze gamma-carboxylering speelt een belangrijke rol bij de wisselwerking tussen de genoemde stollingsfactoren en calciumionen. Zonder die interactie kan de bloedstolling niet op gang komen. Het is nog niet vastgesteld, op welke wijze de coumarinederivaten het vitamine-K beletten, om de genoemde gamma-carboxylering teweeg te brengen.

Afhankelijk van de aanvangsdoses worden de profylactische stollingswaarden met acenocoumarol in ongeveer 36-72 uur bereikt. Na beëindiging van de toediening van acenocoumarol normaliseren de stollingswaarden zich als regel na een paar dagen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Acenocoumarol, een racemisch mengsel van R(+) en S(-) enantiomeren, wordt na orale inname snel, voor minstens 60% geresorbeerd. Binnen 1 à 3 uur na het innemen van een enkelvoudige orale dosis van 10 mg worden maximale plasmaconcentraties van $0,3 \pm 0,05$ mg/ml verkregen.

Bij doses van 8 tot 16 mg zijn de maximale plasmaconcentraties en de oppervlaktes onder de bloedconcentratiecurve (AUC) recht evenredig aan de grootte van de doses. De interindividuele

Department of Regulatory Affairs	Date: 06-2022	Authorisation	Disk: JW/060436	Rev. 8.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Acenocoumarol CF 1 mg , tabletten	RVG 50674	
1 mg acenocoumarol		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-10

plasmaconcentraties variëren zo sterk dat er geen relatie kan worden vastgesteld tussen de plasmaconcentraties van acenocoumarol en de protrombinecomplexpercentages.

Uit een studie bleek dat de plasmaconcentraties van acenocoumarol, die een bepaald protrombine niveau gaven, hoger waren bij patiënten boven de 70 jaar, dan bij jongere patiënten, hoewel de doses die gegeven werden niet verschilden.

Distributie

Het grootste deel van het toegediende acenocoumarol wordt in de plasmafractie van het bloed aangetroffen, waar 98,7 % aan plasmaproteïnen, vooral aan albumine, gebonden wordt. Het schijnbare distributievolume is 0,16-0,18 liter/kg voor de enantiomeer R(+) en 0,22-0,34 liter/kg voor enantiomeer S(-).

Biotransformatie en eliminatie

Acenocoumarol wordt uit het plasma geëlimineerd met een halfwaardetijd van 8-11 uur. De plasmaklaring bedraagt tot 3,65 l/uur na orale toediening. De totale plasmaklaring van de R(+) enantiomeer van acenocoumarol, die een duidelijk groter anticoagulerende activiteit bezit, is veel lager dan die van de S(-) enantiomeer.

Acenocoumarol wordt intensief gemetaboliseerd; de plaats van metabolisatie is echter niet goed bekend. De biotransformatie vindt enerzijds via oxidatie plaats, hetgeen resulteert in twee hydroxymetabolieten en nog minstens één niet geïdentificeerde, sterk polaire, metaboliet. Anderzijds geschiedt de stofwisseling door reductie van de ketogroep, waarbij twee verschillende metabolieten met alcoholgroepen gevormd worden. Voorts wordt een aminometaboliet door reductie van de nitrogroep gevormd. De metabolieten lijken bij de mens inactief te zijn. De metabolieten worden voornamelijk met de urine uitgescheiden; het percentage ongemetaboliseerd acenocoumarol bedraagt ca. 0,15%. De totale excretie van metabolieten en onveranderde werkzame stof in de urine van één week komt overeen met 60% van de toegediende dosis en in de faeces met 29% van de toegediende dosis.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Het onderzoek naar toxiciteit in proefdieren laat zien dat de lever het belangrijkste doelwitorgaan voor acenocoumarol is, maar laat op de farmacologische effecten na, verder geen bijzonderheden zien. Het is geen dierexperimenteel onderzoek gedaan naar reproductietoxiciteit en teratogeniteit. Uit *in vitro* onderzoek uitgevoerd in celsystemen kan geconcludeerd worden dat acenocoumarol niet mutageen is.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Gepregelatineerd maïszetmeel, lactose, talk (E553b), colloïdaal watervrij silica (E551), magnesiumstearaat (E470b).

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

Department of Regulatory Affairs	Date: 06-2022	Authorisation	Disk: JW/060436	Rev. 8.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Acenocoumarol CF 1 mg , tabletten	RVG 50674	
1 mg acenocoumarol		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-11

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

30, 50, 100, 150, 200, 250, 500 of 1000 tabletten in PP-tablettencontainer.

Meervouden van 10 tabletten in blisterverpakking (PVC/Al) in een doosje.

50 tabletten in EAV blisterverpakking (PVC/Al) in een doosje.

Niet alle verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere Instructies

Geen bijzondere vereisten.

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

Centrafarm B.V.
Van de Reijtstraat 31-E
4814 NE Breda
Nederland

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

RVG 50674

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 31 december 1992

Datum van hernieuwing van de vergunning: 31 december 2012

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubriek 6.1: 13 juli 2022

Department of Regulatory Affairs	Date: 06-2022	Authorisation	Disk: JW/060436	Rev. 8.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	-----------------	---------------------