

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Acenocoumarol Sandoz 1 mg, tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 1 mg acenocoumarol.

Hulpstof met bekend effect: lactose
Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tabletten.
Witte, ronde tabletten met aan één zijde de inscriptie "AA".

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 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 thrombo-embolische aandoeningen zijn niet voor iedere thrombo-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:

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.

Als de dosering acenocoumarol vergeten is en dit wordt nog dezelfde avond opgemerkt, kan de dosering alsnog 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 INR frequent te controleren.

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 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 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.
- Pericardiale effusie en endocarditis lenta (subacute bacteriële endocarditis) en andere septische condities.
- Bloedende tumoren, holtevorming in de longen en afwijkingen in de schedelholte (bijvoorbeeld bestaand aneurysma).
- Verhoogde fibrinolytische activiteit, die bijvoorbeeld kan optreden na operaties aan de longen, de prostaat, de uterus.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

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.

In gevallen waarbij aandoeningen of ziekten de eiwitbinding van acenocoumarol verlagen, bijvoorbeeld bij thyrotoxicose, tumoren, nierziekten, infecties en ontstekingen, moet strikte medische controle gegeven worden.

Leverziekten

Bij patiënten met leverinsufficiëntie is voorzichtigheid geboden, omdat de synthese 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 de gastro-intestinale 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 bloeddyscrasie.

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

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. Kleine 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 aandoeningen 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 andere geneesmiddelen op acenocoumarol:

Farmacodynamische interacties:

Geneesmiddelen die de werking van acenocoumarol versterken:

- NOACs: Acenocoumarol dient niet gelijktijdig gebruikt 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 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. Fenylbutazon 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): amidaron, 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, fluorchinolonen (ofloxacin), macroliden (bv. erytromycine), sulfonyleumderivaten (tolbutamide), disopyramide en kinidine en tamoxifen);
- 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 coagulantia (NOAC, bijvoorbeeld dabigratan) 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 behandeling met acenocoumarol kan borstvoeding worden gegeven. Het is echter aan te bevelen om aan een baby, die gevoed wordt door een met een coumarinederivaat 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 heeft geen of verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Hemorragie

Bloeding in verschillende organen is een vaak voorkomende bijwerking geassocieerd met acenocoumarol; het voorkomen is gerelateerd aan de dosering van het geneesmiddel, de leeftijd van de patiënt en de aard van de onderliggende ziekte (maar niet van de duur van de behandeling).

Bijwerkingen worden weergegeven volgens het MedDRA orgaansysteem. Binnen elk orgaansysteem worden de bijwerkingen naar aflopende frequentie gerangschikt. Binnen elke frequentiegroep, worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

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 ($< 1/10.000$)

Immuunsysteemaandoeningen

Zelden: Overgevoeligheid (zoals urticaria, huiduitslag)

Bloedvataandoeningen

Vaak: Hemorragie

Zeer zelden: Vasculitis

Maagdarmstelselaandoeningen

Zelden: Verminderde eetlust, misselijk en braken

Lever- en galaandoeningen

Zeer zelden: Leverschade

Huid- en onderhuidaandoeningen

Zelden: Alopecia

Zeer zelden: Hemorragische huidnecrose*

* Meestal verbonden aan proteïne-C-deficiëntie of proteïne-S-deficiëntie

4.9 Overdosering

Omdat enkelvoudige doses, zelfs in zeer grote hoeveelheden, niet gevaarlijk zijn gebleken, zijn klinische uitingen van een overdosering vaak het gevolg van chronisch gebruik van dagelijkse doseringen hoger dan die nodig zijn voor de behandeling.

Tekenen en symptomen

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

Bloeding is de voornaamste uiting van vergiftiging met een oraal anticoagulans. De meest voorkomende symptomen die werden waargenomen zijn: cutane bloeding (80%), hematurie (52%), hematoma, gastrointestinale bloeding, hematemes, uteriene bloedingen, epistaxis, tandvleesbloeding en gewrichtsbloeding.

Laboratoriumuitslagen geven een extreem hoge PT/INR-waarde, uitgesproken verlenging van de recalificeringstijd of de tromboplastinetijd, en verstoorde gamma-carboxyleringsfactoren II, VII, IX en X.

Behandeling

In geval van chronische overdosering is absorptieverminderde therapie niet aangewezen. In geval van een ernstige acute overdosering bij chronisch gebruik kan absorptieverminderende therapie, bestaande uit toediening van geactiveerde kool (binnen 1 uur na inname) worden overwogen, mits er geen aanwijzingen zijn voor een bloeding in de tractus digestivus.

Levensreddende en ondersteunende maatregelen

Bij noodsituaties of ernstige bloeding, kunnen stollingsfactoren tot normaalwaarden terugkeren door middel van een bloedtransfusie of de toediening van vers ingevroren plasma, stollingsfactorencomplexconcentraat of recombinant-factor VIIa aangevuld met vitamine K1.

Antidotum

Vitamine K1 (phytomenadion) kan de remmende werking, van acenocoumarol op de hepatische gamma-carboxylering van vitamine K-afhankelijke stollingsfactoren, binnen 3 tot 5 uur antagoneren, echter bij ernstige overdosering is een langduriger toediening van vitamine K1 in de regel noodzakelijk.

In het geval van klinisch niet-significante bloedingen, zoals korte neusbloeding of kleine geïsoleerde hematomen, is een tijdelijke reductie of het overslaan van een dosis acenocoumarol vaak voldoende.

Bij een gematigde bloeding, moet de behandeling met acenocoumarol gestopt worden en 2-5 mg oraal vitamine K1 worden gegeven. Bij aanwijzingen van significante antistolling, dient de behandeling met acenocoumarol gestaakt te worden en 5-10 mg intraveneus vitamine K1 zeer langzaam te worden toegediend (in een snelheid die niet hoger ligt dan 1 mg per minuut). Indien nodig kan de behandeling met vitamine K1 op geleide van de INR worden herhaald.

De behandeling met acenocoumarol kan worden hervat als de INR-waarde binnen het gestelde bereik ligt (en er geen significante bloeding meer is).

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antithrombotica, vitamine-K-antagonisten,
ATC-code: B01A A07

Acenocoumarol is een coumarin derivaat. Zulke coumarin derivaten 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 coumarin derivaten 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 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.

Verdeling

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 de enantiomeer S (-).

Metabolisme 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 grotere 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. Er is geen dierexperimenteel onderzoek gedaan naar reproductie-toxiciteit 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

- Silicagel (E551)
- Lactose
- Magnesiumstearaat (E470 B)
- Maïszetmeel
- Hydroxypropylmethylcellulose (E464)

- Talk (E553 B)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet bekend.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Niet bewaren boven 30°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

De tabletten zijn verpakt in doordrukstrips (Al/PVC of Al/PVC/PE/PVDC) met 200 stuks, 100 stuks, 90 stuks en 50x1 in één verpakking of 100 stuks in HDPE pot met LDPE dop.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Niet van toepassing.

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

Sandoz B.V.
Veluwezoom 22
Almere
Nederland

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

In het Register van Geneesmiddelen ingeschreven onder:
Acenocoumarol Sandoz 1 mg, tabletten RVG 04464

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 22 februari 1965
Datum van laatste hernieuwing: 22-02-2015

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.2, 4.3, 4.4, 4.5: 29 februari 2016