1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Marcoumar 3 mg tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Het actief bestanddeel is fenprocoumon.
Marcoumar bevat 3 mg fenprocoumon per tablet.

Hulpstof met bekend effect: Bevat per tablet 80 mg lactose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Dubbelgegroefde, biplane, cylindrische, witte tabletten. De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1. Therapeutische indicaties

Behandeling op lange termijn als mogelijke overschakeling van heparinetherapie.

Marcoumar is geïndiceerd voor:
- preventie van trombo-embolische verwikkelingen, b.v. dreigende trombose postoperatief of postpartum
- behandeling van trombo-embolische verwikkelingen, b.v. veneuze trombose, longembool
- myocardinfarct (bij geselecteerde patiënten)
- hartritmestoornissen, b.v. atriumfibrillatie bij mitralisstenose.

4.2. Dosering en wijze van toediening

Dosering:

Start van de behandeling (standaarddosering)

De dosering moet worden aangepast volgens de respons op de behandeling, die sterk varieert van de ene tot de andere patiënt, en de inname van geneesmiddelen die interfereren met het metabolisme van coumarinederivaten. De dosering moet voortdurend worden aangepast aan de hand van de International Normalized Ratio (INR). Die wordt berekend op basis van de geactiveerde partiële tromboplasminetijd (APTT) of van een andere geschikte test, bv. op basis van een chromogeen substraat (zie onder rubriek 'Supervisie van de behandeling met Marcoumar'). De eerste INR-waarde moet worden bepaald voor de behandeling met Marcoumar gestart wordt. De streefwaarde van de INR verschilt volgens de klinische indicatie.

Indicatie	**Streef-INR**
Preventie van diep-veneuze trombose en longembolie - in de algemene heelkunde en andere geneeskunde - in de orthopedische heelkunde	 1,5 - 2,0 2,0 - 3,0
Behandeling van diep-veneuze trombose	2,0 - 3,0
Behandeling van diep-veneuze embolie	2,0 - 3,0
Behandeling van een transitoir ischemisch accident (TIA)	2,0 – 3,0
Recidief van diep-veneuze trombose en longembolie	2,0 - 3,0

Myocardinfarct, als er een verhoogd risico is op trombo-embolische evenementen	2,0 – 3,0
Biologische hartkleppen (bioprothese)	2,0 - 3,0
Mechanische hartkleppen	2,5 - 3,5
Recidief van arteriële embolie	2,5 - 3,5
Voorkamerfibrillatie	2,0 - 3,0

De behandeling begint gewoonlijk met een hogere oplaaddosis:
Bij een normale INR-waarde, verdient het aanbeveling, , de eerste dag 2-3 tabletten (hetzij 6-9 mg fenprocoumon) te geven, en de tweede dag 2 tabletten (hetzij 6 mg fenprocoumon).

Vanaf de derde dag moet de APTT worden gemeten om het type reactie van de patiënt te bepalen (zwakke, normale, te sterke reactie).

Als de INR-waarde lager is dan het gewenste therapeutische interval (zie bovenstaande tabel), dan wordt er 1 ½ tablet Marcoumar (overeenkomend met 4,5 mg fenprocoumon) per dag toegediend ; als de INR-waarde binnen het gewenste therapeutische interval ligt (zie bovenstaande tabel), dan wordt er 1 tablet Marcoumar (overeenkomend met 3 mg fenprocoumon) per dag toegediend, en als de INR-waarde hoger is dan het therapeutische interval (INR > 3,5), dan wordt ½ tablet Marcoumar (overeenkomend met 1,5 mg fenprocoumon) per dag toegediend. Als de INR-waarde > 4,5 is, dan wordt er geen Marcoumar toegediend.

Net zoals de oplaaddosis dient de onderhoudsdosis te worden aangepast aan de INR. Normaal volstaan onderhoudsdoses van ½ tot 1 ½ tablet Marcoumar (1,5 tot 4,5 mg fenprocoumon) per dag om de INR steeds binnen het therapeutische interval te houden, volgens de individuele respons van de patiënt op de behandeling.

De behandeling met Marcoumar kan gewoonlijk stopgezet worden zonder af te bouwen.

Bij stabiele patiënten worden de stollingsparameters op regelmatige tijdstippen gemeten, minstens om de 3-4 weken.

Indien de INR meer dan 1,5 (of de initiële Quick-tijd minder dan 60 %) bedraagt, dient een leveraandoening te worden vermoed, wat het toedienen van coumarinederivaten voor preventieve doeleinden uitsluit.

Wanneer overschakeling van heparinetherapie noodzakelijk blijkt te zijn, dient de toediening van heparine te worden verdergezet tot het klinische effect van Marcoumar zich instelt, volgens het schema :
- 1e dag: volledige dosis heparine + 4 tot 5 tabletten Marcoumar.
- 2e dag: heparine met een kwart verminderen + 2 tot 4 tabletten Marcoumar.
- 3e dag: alleen Marcoumar: onderhoudsdosis 1 tot 1 ½ tablet per dag.
- de behandeling verderzetten met toediening van lage doses Marcoumar, gaande van ½ tot 1 ½ tablet per dag, in functie van regelmatig uitgevoerde controles.

Dosering voor specifieke patiëntengroepen

Bejaarde patiënten
Bejaarden (vooral deze boven de 75 jaar) hebben, om eenzelfde INR te bekomen, meestal lagere doses nodig dan jongere patiënten.

Pediatrische patiënten
De ervaring bij kinderen met orale anticoagulantia, met inbegrip van Marcoumar, blijft beperkt. Er is onvoldoende informatie beschikbaar met betrekking tot de dosering bij kinderen jonger dan 14 jaar. Voorzichtigheid en een frequentere controle van protrombinetijd (PT) en de INR worden aanbevolen.

Patiënten met nierinsufficiëntie
De farmacokinetiek van fenprocoumon is niet onderzocht bij patiënten met nierinsufficiëntie (zie rubriek 5.2). Wegens het hogere bloedingsrisico is het gebruik van Marcoumar gecontra-indiceerd bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (zie rubriek 4.3). Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met lichte tot matige nierinsufficiëntie (zie rubriek 4.4).

Aangezien chronische nierinsufficiëntie de respons op vitamine K-antagonisten verhoogt, moet een dosisverlaging overwogen worden en is een striktere controle noodzakelijk.

Patiënten met leverinsufficiëntie
Leverinsuffiëntie bestudeerd bij patiënten met cirrose had geen significant effect op de klaring van fenprocoumon in vrije vorm (niet gebonden aan plasma-eiwitten). De gegevens over de invloed van leverinsufficiëntie zijn echter beperkt (zie ook rubriek 5.2). Fenprocoumon is gecontra-indiceerd in geval van ernstige leverinsufficiëntie, waaronder ernstige aantasting van het leverparenchym (zie ook rubriek 4.3). Een leveraandoening kan het anticoagulerende effect van fenprocoumon versterken (zie ook rubriek 4.4). Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met lichte tot matige leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.4). Leverinsufficiëntie verhoogt evenwel de respons op vitamine K-antagonisten. Daarom moet een dosisverlaging overwogen worden en is een striktere controle noodzakelijk.

Aanpak van gemiste dosissen
Het anticoagulerende effect van Marcoumar houdt langer dan 24 uur aan. Als de patiënt de voorgeschreven dosis op het voorziene tijdstip vergeet in te nemen, moet de dosis zo snel mogelijk worden ingenomen, op dezelfde dag. De patiënt mag de gemiste dosis niet innemen door de dagelijkse dosis te verdubbelen om te compenseren voor vergeten dosissen, maar moet raad vragen aan zijn arts.

Transitiebehandeling
De voordelen en de risico's van een perioperatieve transitiebehandeling bij patiënten die behandeld worden met vitamine K-antagonisten (orale anticoagulantia = OAC's) wegens het hogere risico op trombo-embolie of bij patiënten die voor het eerst OAC's moeten krijgen na een heelkundige ingreep, moeten zorgvuldig tegen elkaar worden afgewogen, met het oog op een toereikende bescherming tegen een perioperatieve trombo-embolie bij een aanvaardbaar bloedingsrisico. Over het algemeen wordt een transitiebehandeling met een laagmoleculairgewichtheparine (in een dosis die afhangt van het risiconiveau) toegediend tot de INR in de therapeutische zone valt.

Neutralisatie van de anticoagulatie
De manier waarop de anticoagulerende werking geneutraliseerd moet worden, hangt af van de INR-waarde en van het klinische beeld.
Erg hoge INR-waarden met of zonder bloeding: de behandeling met Marcoumar moet opgeschort worden en mogelijk moet de INR-waarde gecorrigeerd worden via i.v. toediening van vitamine K. Zie rubriek 4.9 voor meer gedetailleerde instructies.

Inname van Marcoumar met eten en drinken
Gelijktijdige toediening van voedingsmiddelen die veel vitamine K bevatten kan de anticoagulerende eigenschappen van Marcoumar verminderen.
Grapefruit remt CYP3A4 en kan het bloedingsrisico verhogen (zie rubrieken 4.4 en 4.5). Er is melding gemaakt van een toename van de anticoagulerende werking van warfarine bij gelijktijdig gebruik van gojibessen of sap van gojibessen. Het mechanisme van die interactie is nog onduidelijk en een interactie met fenprocoumon kan niet worden uitgesloten (zie rubriek 4.5).

Wijze van toediening
De dosis dient in één keer te worden toegediend. De tabletten dienen zonder kauwen met een weinig water te worden ingenomen. Bij een behandeling op lange termijn verdient het om praktische redenen aanbeveling de dosis in één keer bij het slapengaan in te nemen. Niet vooraf oplossen.

4.3. Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Zwangerschap en borstvoeding

Marcoumar is ook gecontra-indiceerd in de volgende gevallen:
- Hemorragische verschijnselen of hemorragische diathese (b.v. hemofilie)
- Gastro-intestinale, urogenitale of respiratoire ulcera en bloedingen
- Cerebrovasculaire bloeding
- Aneurysma

- Diabetische of hemorragische retinopathie
- Actieve tuberculose
- Acute of subacute bacteriële endocarditis
- De periode na een neurochirurgische of urogenitale ingreep
- Moeilijke biologische controle
- Slechte therapietrouw
- In omstandigheden waarin het bloedingsrisico hoger is dan het eventuele klinische voordeel, bijvoorbeeld bij matige tot ernstige hemorragische diathese (zie rubrieken 4.4 et 4.8).

Menstruele bloedingen zijn geen contra-indicatie.

4.4. Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Het effect van Marcoumar dient continu te worden gevolgd en Marcoumar mag pas worden gebruikt nadat de voordelen zorgvuldig werden afgewogen tegen de risico's. De INR () wordt een eerste maal voor het instellen van de behandeling, en vervolgens dagelijks of om de andere dag bepaald. Daarna, gedurende de volgende 3 tot 4 weken, wordt de bepaling 1 tot 2 maal per week herhaald.

Gezien de constante activiteit van Marcoumar, kunnen één of twee bepalingen per maand volstaan, zodra voldoende ervaring met het effect van de onderhoudsdosis werd opgedaan. In geval van een plotse verandering in de toestand van de patiënt (bijkomende ziekte) of in geval van combinatie met geneesmiddelen waarvan de werking met die van Marcoumar kan interfereren, dienen de controles frequenter te worden uitgevoerd.

Patiënten die Marcoumar krijgen, mogen geen fenylbutazon of diens derivaat, oxyfenbutazon, krijgen.

Een zeer scherp toezicht is noodzakelijk indien Marcoumar wordt toegediend na operaties met een verhoogd gevaar voor trombosen of bloedingen (b.v. longresectie, ingreep op de genitaliën, de maag of de galwegen). Dezelfde aanbeveling geldt voor patiënten met hartinsufficiëntie, in het geval van een aandoening die vermoedelijk gepaard gaat met letsels van het cardiovasculaire stelsel (zoals gevorderde atherosclerose of ernstige hypertensie, patiënten met ernstige lever- of nierinsufficiëntie, alcoholici, en patiënten ouder dan 75 jaar die vaak in zekere mate leverinsufficiëntie vertonen.

Bij mensen die veel alcohol drinken kan het anticoagulerende effect afnemen, hoewel het anticoagulerende effect kan toenemen bij leverinsufficiëntie (zie ook rubriek 4.2).

Bij oudere patiënten en bij kinderen moet de behandeling met anticoagulantia strikt gecontroleerd worden (zie ook rubriek 4.2).

Fenprocoumon heeft een smalle therapeutische marge en als de patiënt wordt overgeschakeld op een andere formulering moeten voorzorgen worden genomen en moet de INR strikt gecontroleerd worden. Na een verwonding (trauma), bijvoorbeeld door een ongeval, bestaat er een hoger risico op bloeding.

Aangezien er tal van interacties optreden met andere geneesmiddelen, moet de stolling vaker gecontroleerd worden bij patiënten die Marcoumar krijgen als er wijzigingen zijn in de concomitante geneesmiddelen, of als die andere geneesmiddelen gestart of stopgezet worden (zie rubriek 4.5).

De binding van fenprocoumon aan plasma-eiwitten kan bij diverse aandoeningen verlaagd zijn, waardoor de werking van het geneesmiddel toeneemt en de INR strikt gecontroleerd moet worden.

Voorzichtigheid is geboden als de PT / INR verlaagd moet worden wegens diagnostische of therapeutische interventies (zoals een angiografie, een lumbaalpunctie, een kleine chirurgische ingreep, tandextractie, enz.).

In het begin van een behandeling met anticoagulantia kan een huidnecrose optreden (meestal een huidinfarct). In dat geval moet de behandeling met Marcoumar worden stopgezet, en moet de patiënt meteen worden overgeschakeld op een behandeling met heparine.

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

Chirurgische en tandheelkundige ingrepen:
Bij ingrepen met gering bloedingsrisico dient een behandeling met orale anticoagulantia in principe niet te worden onderbroken. Bij ingrepen met hoog bloedingsrisico worden bij patiënten met gering risico van trombo-embolie, de orale anticoagulantia verder gegeven, maar in lagere dosis; bij patiënten met hoog risico van trombo-embolie dienen ze tijdelijk vervangen te worden door heparine.

De volgende factoren kunnen het antistollingseffect potentiëren of antagoneren:

Factoren die het antistollingseffect potentiëren	Factoren die het antistollingseffect antagoneren
- Vitamine K1-tekort: • Darmaandoeningen • Obstructie van de galwegen • Inadequate voeding - Verhoogd metabolisme: • Koorts • Hyperthyroïdie - Leveraandoening - Trombopenie - Acuut alcoholisme	- Hypothyroïdie - Nefrotisch syndroom - Inductie van metaboliserende leverenzymen - Genetische resistentie tegen coumarine - Vitamine K1-rijke voeding (spinazie, diverse koolsoorten) - Chronisch alcoholisme - Ernstige diabetes

In al deze gevallen wordt een nauwgezette controle van de INR aanbevolen. Het is vanzelfsprekend dat de beslissing om in bepaalde situaties al dan niet Marcoumar toe te dienen, afhangt van de klinische evaluatie van de voordelen ten opzichte van de eventuele nadelen van dergelijke behandeling. Naast de reeds vermelde pathologieën moet de keuze van een behandeling eveneens gemaakt worden in geval van aanwezigheid van katheters, ernstige allergische of anafylactische stoornissen. In geval van een gekende of vermoede proteïne C deficiëntie, is voorzichtigheid geboden, omwille van het risico van necrose, en zal eventueel overgeschakeld worden op een heparinetherapie.

De leverfunctie moet nauwgezet worden gecontroleerd bij patiënten onder langdurige behandeling met Marcoumar (zie rubrieken 4.2 en 4.8).
Als een angiografie, een lumbaalpunctie of andere diagnostische of therapeutische procedures worden uitgevoerd tijdens een behandeling met fenprocoumon, bestaat het risico op een ongecontroleerde bloeding. Een strikte controle is noodzakelijk.

Tijdens een behandeling met anticoagulantia dienen intramusculaire injecties te worden vermeden daar die bloedingen en hematomen kunnen veroorzaken. Deze complicatie doet zich zelden voor bij s.c. en i.v. injecties.

Voor patiënten die ambulant met Marcoumar worden behandeld, is het aanbevolen steeds vitamine K1 ampullen met 10 mg per ml bij zich te hebben voor spoedgevallen evenals een controlekaart met de informatie dat zij met anticoagulantia worden behandeld.

In de literatuur werden interacties beschreven tussen orale anticoagulantia en talrijke voedingssupplementen op basis van planten (zie rubriek 4.5). Bijgevolg is voorzichtigheid geboden bij gelijktijdig gebruik met Marcoumar.

Door een mechanisme van enzymatische inductie kan de inname van Sint-Janskruid de bloedspiegels van Marcoumar verlagen. Een behandeling met Sint-Janskruid mag dus niet gecombineerd worden met een behandeling met Marcoumar. Indien dit het geval zou zijn, is het aangewezen de inname van Sint-Janskruid stop te zetten, wat de bloedspiegels en de INR van Marcoumar kan doen stijgen. Een aanpassing van de posologie op basis van de INR kan noodzakelijk zijn.

Gelijktijdig gebruik van acetylsalicylzuur (en van NSAID) kan het anticoagulerend effect van Marcoumar potentiëren. Frequente meting van de INR is aanbevolen.

De patiënten dienen te worden ingelicht inzake het gevaar voor interactie met geneesmiddelen en de eerste tekens van een overdosering : bloedingen van het tandvlees, macroscopische hematurie, petechiën, enz.

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

4.5. Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Aangezien fenprocoumon vooral gemetaboliseerd wordt door de iso-enzymen CYP450 2C9 en 3A4, kan het gelijktijdige gebruik van substraten, inductoren of remmers van de cytochromen CYP2C9 en CYP3A4 de werking van fenprocoumon beïnvloeden (afzwakking of versterking).

Fenprocoumon heeft een smalle therapeutische marge en voorzichtigheid is geboden bij elke concomitante behandeling. De gegevens van het individuele product moeten worden geraadpleegd bij elke nieuwe concomitante behandeling met betrekking tot precieze aanwijzingen over de aanpassing van de dosis van fenprocoumon en over de controle van de behandeling. Als er geen informatie beschikbaar is, moet er rekening worden gehouden met een mogelijke interactie. Bij de start of de stopzetting van elke behandeling moet de patiënt strikter gecontroleerd worden als er twijfel bestaat over de mate van interactie.

Ter aanwijzing: men neemt aan dat de volgende geneesmiddelen het anticoagulerend effect kunnen potentiëren (↑), vermoedelijk kunnen potentiëren (↑ ?), kunnen inhiberen (↓) of vermoedelijk kunnen inhiberen (↓ ?). Bepaalde geneesmiddelen kunnen, afhankelijk van de patiënt, dit effect vermoedelijk potentiëren of inhiberen (↑ ? of ↓ ?).

<u>Alcohol en disulfiram</u>
- ↑: disulfiram, massieve inname van alcohol
- ↓ (of ↑): chronische inname van alcohol

De interferentie van alcohol met het metabolisme van de coumarinederivaten is onvoorspelbaar. Over het algemeen zijn bij acuut alcoholisme de bloedgehalten van anticoagulantia verhoogd met gevaar voor bloedingen, terwijl bij chronisch alcoholisme de toegenomen microsomiale activiteit tot een vermindering van het anticoagulerend effect leidt, hoewel het anticoagulerend effect verhoogd kan zijn in aanwezigheid van leverinsufficiëntie.

<u>Analgetica, antipyretica en niet-steroïdale anti-inflammatoire farmaca (NSAID)</u>
- ↑: acetylsalicylzuur
- ↑↑: fenylbutazon
- ↑?: NSAID (COX-2-selectieve middelen, oxyfenbutazon, mefenaminezuur, indometacine, sulfinpyrazon, ketoprofeen, flufenaminezuur, nifluminezuur, diclofenac, sulindac, alclofenac, ibuprofeen...), allopurinol, cinchofen, dextropropoxyfeen, diflunisal, paracetamol (langdurig gebruik), salicylaten, tramadol
- ↑ : glucosamine

<u>Anti-aggregantia</u>
- ↑: acetylsalicylzuur en andere anti-aggregantia

<u>Anti-aritmica</u>
- ↑: amiodaron, propafenon
- ↑?: disopyramide, kinidine

<u>Antibacteriële middelen</u>
- ↑: cephalosporines (bv cefamandol, cefazoline, cefonicid, ceforanide, cefotetan, ceftriaxon, chlooramfenicol, aminoglycosiden, co-trimoxazol, macroliden, sulfamiden
- ↑?: azithromycine, aztreonam, clarithromycine, neomycine, penicillines, quinolones (bv : evofloxacine), roxithromycine, tetracyclines (bv : doxycycline), trimethoprim, vancomycine
- ↓: rifabutine, rifampicine

- ↑ : amoxicilline met of zonder clavulaanzuur, cotrimoxazol, sulfonamiden, lincosamiden (bv : clindamycine)
- ↑ of ↓ : cloxacilline

Gelijktijdige toediening van cloxacilline kan de INR verhogen of verlagen. Een strikte controle is vereist.

Antidepressiva
- ↑: fluvoxamine
- ↑?: andere selectieve serotonine-heropnameremmers, viloxazine, mono-amino-oxidase-inhibitoren,
- ↓: Sint-Janskruid

Een concomitante behandeling met sint-janskruid kan de anticoagulerende werking van fenprocoumon en de plasmaspiegels van orale coumarinederivaten verminderen via een mechanisme van enzymatische inductie (cytochroom P450). Daarom is nauwkeurige controle van de INR noodzakelijk in geval van gecombineerde behandeling en is een stopzetting van de inname van Sint-Janskruid gerechtvaardigd. In dit geval kan een aanpassing van de posologie van Marcoumar noodzakelijk zijn.

Antidiabetica
- ↑?: hypoglykemiërende sulfamiden

Marcoumar kan het effect van het sulfonylureumderivaat versterken bij gelijktijdige inname (risico op hypoglycemie).
- ↓ : metformine

Anti-epileptica
- ↓: barbituraten, carbamazepine, primidon
- ↑ of ↓: fenytoïne

Antimycotica
- ↑: imidazolderivaten (vb.: ketoconazol, miconazol), triazolderivaten (vb.:: fluconazol, itraconazol, , voriconazol
- ↓: griseofulvine

Antiparasitaire middelen
- ↑: metronidazol
- ↑?: proguanil, kinine

Antitumorale geneesmiddelen
- ↑?: carboplatine, chloormethine, doxorubicine, etoposide, 5-fluorouracil, ifosfamide/mesna, methotrexaat, vincristine, vindesine
- ↓: aminogluthetimide
- ↓?: mercaptopurine
- ↑? of ↓?: cyclofosfamide
- ↑?: capecitabine

Bij patiënten die fluoro-uracil (of verwante pro-geneesmiddelen) samen met coumarinederivaten-anticoagulantia zoals warfarine en fenprocoumon gebruikten, zijn veranderde stollingsparameters en/of bloeding gemeld.
- ↑?: bicalutamide

In vitro studies toonden aan dat bicalutamide het coumarine anticoagulans warfarine van zijn proteïnebindingsplaats kan verdringen. Daarom wordt aanbevolen bij patiënten die reeds coumarine anticoagulantia nemen en bij wie met een bicalutamidetherapie wordt gestart de protrombinetijd nauwkeurig te controleren.

Anxiolytica, hypnotica, sedativa
- ↓?: meprobamaat

Antivirale geneesmiddelen
- ↓?: ritonavir
- ↑?: andere protease-inhibitoren

Hormonen
- ↑: danazol, flutamide, thyroïdhormonen, anabole steroïden (vooral 17-α alkylderivaten), tamoxifen, toremifen
- ↓?: thyreostatica, raloxifen

- oestroprogestatieve anticonceptiva

Vastgesteld werd dat oestroprogestatieve anticonceptiva de klaring van fenprocoumon verhogen zonder diens anticoagulerend effect te verstoren.
Corticosteroïden:
Een hoge dosis kan het anticoagulerende effect van coumarines versterken. Bij toediening van lage of matige dosissen lijkt het anticoagulerende effect slechts in beperkte mate toe of af te nemen.

Hypolipemiërende middelen
- ↑: fibraten
- ↑?: statines (bv : simvastatine)
- ↑ of ↓: colestipol
- ↓: colestyramine

Immunomodulatoren en immunosuppressiva
- ↑?: interferonen, levamisol
- ↓?: azathioprine

Laxativa
- ↑?: paraffine

Geneesmiddelen tegen jicht
- ↑?: allopurinol, benzbromaron

Geneesmiddelen bij astma en chronisch obstructief longlijden
- ↑: zafirlukast

Geneesmiddelen bij maag- en duodenumpathologie
- ↑: cimetidine, omeprazol
- ↑?: cisapride, andere H2-antihistaminica
- ↓?: sucralfaat

Retinoïden
- ↓?: acitretine

Centrale stimulantia
- ↑?: methylfenidaat

Vaccins
- ↑?: tegen influenza

Vitaminen
- ↑?: vitamine E
- ↓: vitamine K
- ↓?: vitamine C

Glucosamine
Er zijn stijgingen in de INR-parameter gemeld bij gelijktijdig gebruik van 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.

Andere anticoagulantia zoals heparine, laagmoleculairgewichtheparine en plaatjesremmers zoals clopidogrel kunnen de werking van fenprocoumon versterken en het bloedingsrisico verhogen als gevolg van een extra anticoagulerend effect. Als gelijktijdig gebruik noodzakelijk is wordt een frequentere controle van de protrombinetijd/INR aanbevolen, vooral bij de start of de stopzetting van de behandeling met fenprocoumon.

Er is melding gemaakt van verhoogde waarden van de stollingstests (PT/INR) en/of gevallen van bloeding bij patiënten die werden behandeld met clindamycine in combinatie met een vitamine K-antagonist (vb. warfarine, acenocoumarol en fluïndion). Bij patiënten die behandeld worden met clindamycine moeten de stollingstests daarom vaker gecontroleerd worden.

Fenprocoumon kan de plasmaconcentratie van fenytoïne en van glimepiride verhogen. Bij gelijktijdige toediening met fenprocoumon kan een versterking van het hypoglykemische effect van glimepiride worden waargenomen.

In de literatuur werden interacties beschreven tussen orale anticoagulantia en talrijke voedingssupplementen op basis van planten. Bijgevolg is voorzichtigheid geboden bij gelijktijdig gebruik met Marcoumar.

Onder andere de supplementen op basis van volgende planten kunnen het anti coagulerend effect inhiberen : groene thee, ginseng.
De supplementen op basis van volgende planten kunnen het anti coagulerend effect potentiëren : ananasextract, papaja-extract ; knoflook ; gember ; astragalus ; blauwe bosbes ; ginkgo ; angelica sinensis ; teunisbloemolie, bernagie-olie, zwarte besolie, saffloerolie ; boldo ; fenegriek ; hartgespan ; salie ; duivelsklauw ; guggul ; kurkuma ; spaanse peper, paprika.

Sommige verse groenten (spinazie, diverse koolsoorten) bevatten veel vitamine K1 en kunnen zodoende het anticoagulerend effect van Marcoumar verminderen, vooral wanneer ze rauw of lichtgekookt of in grote hoeveelheden worden gebruikt. Avocado kan het anticoagulerend effect verminderen.

Grapefruit interageert met tal van geneesmiddelen, waaronder fenprocoumon, het remt het CYP3A4 en kan het bloedingsrisico verhogen.

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten die behandeld worden met VKA's (vitamine K-antagonisten) zoals fenprocoumon en die tevens gojibessen of sap daarvan consumeren.

Na toediening van 35 gram tarwezemelen aan gezonde vrijwilligers, werd een lichte toename waargenomen van de oppervlakte onder de curve van fenprocoumon, zonder wijziging van de maximale plasmaconcentratie. Er werd ook een toename van de vrije fractie van fenprocoumon in het plasma waargenomen. Tarwezemelen bevatten ook vitamine K, dat de anticoagulerende werking van fenprocoumon tegengaat.

4.6. Vruchtbaarheid, Zwangerschap en borstvoeding

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

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

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

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

Bij mensen passeert fenprocoumon de placenta.

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

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

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

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

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

Er zijn geen effecten van Marcoumar bekend op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8. Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Gezien de aard van fenprocoumon bestaat het risico op bloedingen die meerdere organen treffen en meer bepaald fatale bloedingen van het cardiovasculaire stelsel, het centrale zenuwstelsel, het maag-darmstelsel (melena), het ademhalingsstelsel, de urogenitale tractus (macro- en microscopische hematurie, de uterus (metrorragie, menorragie), de lever en de galblaas (hematobilie), en de ogen (zie rubrieken 'Bijzondere dosering' en 'Neutralisatie van anticoagulatie'.

In de klassen van de orgaansystemen zijn de bijwerkingen volgens de frequentie geklasseerd in de volgende categorieën:

Zeer vaak (≥ 1/10)
Vaak (≥ 1/100 tot < 1/10)
Soms (≥ 1/1000 tot < 1/100)
Zelden (≥ 1/10000 tot < 1/1000)
Zeer zelden (< 1/10.000)
Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm:

Orgaansysteem	**Frequentie**	**Bijwerkingen**
Immuunsysteemaandoeningen	Niet bekend	Overgevoeligheid (bv. vasculitis van Henoch-Schonlein, allergisch eczeem)
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Zelden	Hemorragische anemie
Bloedvataandoeningen	Zeer vaak	Bloedingen
	Soms	Blauweteensyndroom
Maag-darmstelselaandoeningen	Niet bekend	Maag-darmstoornissen zoals: Misselijkheid Afname van de eetlust Braken Diarree
Lever- en galaandoeningen	Zeer zelden	Hepatitis Icterus

		Leverinsufficiëntie (soms met fatale afloop)
Huid- en onderhuidaandoeningen	Zelden	Omkeerbare alopecia
	Niet bekend	Calcifylaxie
	Niet bekend	Huidnecrose Purpura fulminans (soms met fatale afloop)
Skeletspierstelselaandoeningen	Niet bekend	In samenhang met een langdurige behandeling: Osteopenie Osteoporose

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Aandoeningen van de Bloedvaten:

Een lichte bloeding van het tandvlees of hematurie kunnen vroegtijdige tekens van overdosering zijn. Gezien de aard van fenprocoumon kunnen bloedingen in verschillende organen en met name levensbedreigende bloedingen van het centrale zenuwstelsel en het maagdarmkanaal voorkomen. (zie rubrieken 'Bijzondere dosering' en 'Neutralisatie van de anticoagulatie'»).Bloedingen zijn meestal te wijten aan een overdosis met een sterke stijging van de INR. Bloedingen kunnen ook optreden als de INR binnen de gebruikelijke therapeutische marges ligt, vooral na een operatie. In dat geval dient men het risico op trombose opnieuw af te wegen tegen het risico op bloedingen en dient te worden gezocht naar occult bloedverlies.

Aandoeningen van de Lever of gal:

Er bestaan aanwijzingen voor het optreden van hepatitis, met of zonder icterus, te wijten aan coumarine; gewoonlijk leidt het stopzetten van de behandeling met Marcoumar tot genezing. Tijdens de behandeling met Marcoumar werden gevallen gemeld van leverinsufficiëntie die hebben geleid tot een levertransplantatie of overlijden. Hierdoor is het nodig de leverfunctie nauwgezet te controleren bij patiënten onder langdurige behandeling met Marcoumar (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Aandoeningen van Huid of onderhuid:

Huidnecrose kan optreden in het begin van de anticoagulerende behandeling. In dat geval dient de behandeling met Marcoumar te worden stopgezet; het effect van Marcoumar dient te worden geneutraliseerd door toediening van vitamine K1 en men dient dadelijk een behandeling met heparine in te stellen. Bijkomend kan prednison worden toegediend.

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:
België
Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten
www.fagg.be
Afdeling Vigilantie
Website: www.eenbijwerkingmelden.be
e-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9. Overdosering

Correctie van een te sterk gestegen INR (of een te sterk gedaalde Quick-tijd). Als de INR, naargelang de indicatie, boven de 3 of 3,5 stijgt (of als de Quick-tijd daalt tot minder dan 15% van de normale waarde) dienen deze waarden tot in de optimale therapeutische zone te worden teruggebracht, ook als geen bloedingen optreden. Daartoe dient de toediening van Marcoumar gedurende korte tijd te worden stopgezet en/of dient vitamine K1 oraal of zo nodig in zeer langzame intraveneuze injectie te worden toegediend. Vitamine K1 (fytomenadion) kan de anticoagulerende werking van Marcoumar binnen 24 u neutraliseren. Vers plasma en coagulatiefactoren dienen eveneens te worden toegediend.

Bij een lichte overdosering van Marcoumar en klinisch significante bloedingen (zoals voorbijgaande neusbloedingen, microscopische hematurie, kleine geïsoleerde hematomen) volstaat het vaak om de dosering tijdelijk te verlagen of een dosis over te slaan. In dat geval verdient het de voorkeur om geen vitamine K1 toe te dienen, aangezien de anticoagulatie dan gedurende meerdere dagen ontoereikend zal zijn.

In de eerste 24 uur na inname van hoge dosissen zijn de belangrijkste tekenen van overdosering bij de mens een capillair toxisch effect in combinatie met een hersenoedeem. Vervolgens stijgt de INR-waarde en treedt er een bloeding op.

Afhankelijk van de ernst zijn andere mogelijke duidelijke symptomen van overdosering: bloed in de urine, petechiën op zones met mechanische belasting, spontane bloedingen van de huid en/of de mucosa, bloed in de stoelgang en verwardheid die tot bewustzijnsverlies kan leiden.

Bewustzijnsverlies kan een symptoom zijn van een hersenbloeding en moet onmiddellijk medisch onderzocht worden.

In de meeste gevallen kan een minder ernstige bloeding onder controle gebracht worden door het anticoagulans stop te zetten.

Maatregelen in geval van lichte bloedingen:
Als algemene regel : 5 - 10 mg vitamine K1, zo mogelijk oraal, zo niet parenteraal. Als binnen 8 tot 12 uur geen voldoende daling van de INR (of verhoging van de Quick-tijd) optreedt en de bloeding aanhoudt, dient een tweede, eventueel hogere, dosis vitamine K1 te worden toegediend.

Behandeling van ernstige bloedingen:
10 - 20 mg vitamine K1 (1-2 ampullen met 10 mg), zeer langzaam intraveneus inspuiten (let op voor anafylactoïde reacties). Doorgaans wordt binnen 3 tot 5 uur een therapeutisch effect bereikt. Zo niet kan een tweede dosis vitamine K1 worden toegediend.

Behandeling van levensbedreigende bloedingen:
Onmiddellijk een infuus met vers plasma of een plasmaconcentraat rijk aan coagulatiefactoren toedienen, (PCC – protrombinecomplex-concentraat) à 25-50 IE/kg samen met zeer langzame intraveneuze injectie van 10 - 20 mg vitamine K1 . Als ondanks deze maatregelen de protrombinetijd binnen drie tot vijf uur niet voldoende stijgt, opnieuw 10 - 20 mg vitamine K1 toedienen. Niet meer dan 20 mg per keer en 40 mg per dag vitamine K1 toedienen; dit zou eventueel de verdere behandeling met Marcoumar kunnen bemoeilijken.

De stollingsparameters moeten strikt gecontroleerd worden.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1. Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie : vitamine K-antagonist, ATC-code : B01AA04

Werkingsmechanisme
Marcoumar is een coumarinederivaat dat werkzaam is door competitief antagonisme met vitamine K1 ter hoogte van de levercel. Het vermindert de stolbaarheid van het bloed door de vorming van de stollingsfactoren II (protrombine), VII, IX en X in de lever te remmen . De anti coagulerende werking is dus niet even rechtstreeks als die van heparine. en is niet werkzaam in vitro.

Farmacodynamische effecten
Het therapeutische effect treedt pas 24 tot 48 uur na toediening op en het maximale effect wordt vier tot zes dagen na toediening waargenomen.

Een verhoging van de dosis van Marcoumar verlaagt de latentietijd niet. De mate van anticoagulatie wordt gecontroleerd door de INR te bepalen aan de hand van de APTT of een geschikte aangepaste methode. De gemeten stollingstijden worden bij voorkeur omgezet in INR-waarden.

Marcoumar heeft een langdurige en uniforme werking, die geleidelijk afneemt.

Klinische werkzaamheid en veiligheid
Aangezien Marcoumar specifiek inwerkt op het enzymatische systeem van vitamine K, vermindert het de leverfunctie niet. Het is dan ook erg geschikt voor een behandeling van meerdere maanden of zelfs meerdere jaren (langdurige behandeling met anticoagulantia). Fytomenadion (vitamine K1) compenseert voor de vertraging van de coagulatie veroorzaakt door Marcoumar.

5.2. Farmacokinetische eigenschappen

Algemene inleiding
Fenprocoumon bestaat uit twee verschillende enantiomeren en wordt oraal toegediend als een racemisch mengsel. De kinetiek van fenprocoumon is ongeveer 1 en is lineair binnen de therapeutische marge.

Absorptie
Marcoumar wordt ter hoogte van de gastro-intestinale tractus geresorbeerd. Na orale toediening wordt fenprocoumon snel geresorbeerd uit de maag-darmtractus en de biologische beschikbaarheid na orale toediening is nagenoeg totaal. De t_{max} na orale toediening bedraagt 2,25 u. De absorptiesnelheid neemt licht af bij inname van voedsel, maar de mate van absorptie niet.

Distributie
De maximale plasmaconcentratie wordt na 9 tot 12 uur bereikt. Marcoumar is voor 99% gebonden aan plasma-eiwitten, en vooral aan albumine, en oefent op die manier een depotfunctie uit. Een kleine maar vrij constante fractie van de totale hoeveelheid fenprocoumon in het bloed bevindt zich in vrije, farmacologisch actieve vorm. Aangezien het aan plasma-eiwitten gebonden deel van fenprocoumon langdurig aanwezig blijft in het plasma, wordt de evenwichtstoestand pas bereikt ongeveer een maand nadat de onderhoudsdosis aangepast is. De werkingsduur bedraagt 48 tot 72 uur. Het distributievolume van fenprocoumon bedraagt 0,11-0,14 l/kg en de plasmaconcentratie 1,5-15 µmol/l.

Biotransformatie
Fenprocoumon wordt vooral gemetaboliseerd door de iso-enzymen CYP450 2C9 en 3A4. Het vrije fenprocoumon wordt in de lever gehydroxyleerd tot nagenoeg inerte metabolieten.

Het fase I-metabolisme van fenprocoumon omvat de biotransformatie, afhankelijk van de cytochromen, in 4', 6-, 7- en 8-hydroxy-fenprocoumonen. De metabolieten zijn gedeeltelijk geglucuronideerd; in de urine worden fenprocoumon en zijn 6- en 7-hydroxymetabolieten vooral verwijderd in de vorm van glucuroniden, terwijl het 4'hydroxy-fenprocoumon in gelijke delen onder geglucuroniseerde en vrije vorm geëlimineerd wordt. In de gal zijn fenprocoumon en zijn metabolieten vooral in geconjugeerde vorm aanwezig.

Eliminatie
De eliminatiehalfwaardetijd in het plasma bedraagt 4 – 7 dagen, ongeveer 160 uur. De plasmaspiegel van protrombine wordt slechts 7 tot 14 dagen na stopzetting van de behandeling weer normaal. Fenprocoumon wordt in de lever gehydroliseerd en vervolgens uitgescheiden door de nieren zowel in de vorm van de moederverbinding (ongeveer 40%) als in de vorm van gehydroxyleerde metabolieten (ongeveer 60 %). De eliminatie volgens de 1e-ordekinetiek gebeurt voor respectievelijk ongeveer 65 % en 35 % via de urine en via de stoelgang. De plasmaklaring van racemisch fenprocoumon bedraagt 8,2 tot 18,1 ml/kg/dag.

<u>Speciale populaties</u>

Nierinsufficiëntie
De farmacokinetiek van fenprocoumon is niet onderzocht bij patiënten met nierinsufficiëntie (zie ook rubriek 4.2).

Leverinsufficiëntie
Leverinsufficiëntie bij patiënten met cirrose had geen significant effect op de klaring van de vrije vorm van fenprocoumon (niet gebonden aan plasma-eiwitten). De gegevens met betrekking tot de invloed van leverinsufficiëntie zijn evenwel beperkt (zie ook rubriek 4.2).

Genetische parameters
De genetische parameters lijken een invloed te hebben op de biotransformatie. Genetische polymorfismen van het VKORC1-gen lijken de belangrijkste factor te zijn. De variabiliteit op het vlak van het genotype van CYP2C9 lijkt van minder belang te zijn.

5.3. Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

De resultaten van de beschikbare preklinische studies hebben geen nieuwe informatie toegevoegd aan de al beschikbare klinische gegevens. Studies naar het mutagene vermogen en specifieke studies naar het carcinogene potentieel van fenprocoumon zijn niet uitgevoerd.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1. Lijst van hulpstoffen

Maïszetmeel, talk, magnesiumstearaat, lactose

6.2. Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

6.3. Houdbaarheid

4 jaar (HDPE fles)

6.4. Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren bij kamertemperatuur (15-25°C).

6.5. Aard en inhoud van de verpakking

Een HDPE fles met 25 tabletten.
Een witte HDPE fles met verzegelfolie en een witte kindveilige schroefdop in polypropyleen. Om de schroefdop te openen, drukt u deze naar beneden en draait u tegelijkertijd de fles open.

6.6. Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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

Viatris Healthcare
Terhulpsesteenweg 6A
B-1560 Hoeilaart

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

BE054677

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

A. Datum van eerste vergunning : 01.05.1961
B. Datum van hernieuwing van de vergunning : 22.02.2008

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

06/2026
Goedkeuringsdatum FAGG: 09/2026