

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Acenocoumarol Sandoz 1 mg, tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 1 mg acenocoumarol.
Voor 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.

De dosering van acenocoumarol dient te geschieden op geleide van de Trombotest of de protrombintijd. 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 antistollingsbehandeling met Acenocoumarol Sandoz 1 mg 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 Sandoz 1 mg 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.

In Nederland wordt dikwijls gestreefd naar profylactische Trombotest-percentages van 5-10%, welke overeenkomen met INR (International Normalized Ratio) waarden van 4.8 tot 2.8. Indien de Trombotest of de protrombintijd vóór de behandeling normaal is, wordt de patiënt in de regel in drie dagen ingesteld op een dosis van 4 mg op de eerste, tweede en derde dag, afhankelijk van de individuele patiënt en de aard van de aandoening.

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).

Wanneer de patiënt een dosis vergeet en dit dezelfde dag nog merkt, dan moet de gemiste dosis zo snel mogelijk worden ingenomen. Bemerkt men dit pas de volgende dag, dan mag de gemiste dosis niet meer worden ingenomen, maar gaat men verder volgens het normale schema. Bij een volgende controle moet dit worden meegedeeld.

Bij het stoppen van de behandeling met Acenocoumarol Sandoz 1 mg 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. Bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis is het gebruik van Acenocoumarol Sandoz 1 mg gecontraïndiceerd (zie rubriek 4.3).

Verminderde nierfunctie

Bij patiënten met milde tot matige nierinsufficiëntie is het niet nodig de dosering aan te passen. Het gebruik van Acenocoumarol Sandoz 1 mg bij patiënten met een ernstige nierinsufficiëntie is gecontraïndiceerd (zie rubriek 4.3).

Ouderen

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

Kinderen

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 protrombintijd frequent te bepalen en de Trombotest (INR) frequent uit te voeren.

4.3 Contra-indicaties

- Bekende overgevoeligheid voor acenocoumarol of verwante coumarinderivaten of voor één van de hulpstoffen.
- Wanneer geen controle op de bloedstolling mogelijk is of wanneer de patiënt of diens omgeving niet kan worden vertrouwd met betrekking tot het opvolgen van de voorschriften.
- Alle vormen van hemofilie en andere vormen van hemorragische diathesen, alsmede bloeddyscrasie.
- Ernstige leverfunctiestoornissen.
- Ernstige nierinsufficiëntie.
- Ulcera of bloedingen in het maagdarmkanaal.
- Bloedende tumoren, holtevorming in de longen en afwijkingen in de schedelholte.
- Bestaande intracerebrale bloedingen (cerebrovasculair accident) en bestaande aneurysma.
- Fundusafwijkingen bij hypertensie en diabetes, omdat in deze gevallen een verhoogd risico van corpus-vitreum-bloeding bestaat.
- Ernstige hypertensie, d.w.z. sterk verhoogde diastolische bloeddruk (bijvoorbeeld boven 120 mm Hg).
- Endocarditis lenta (subacute bacteriële endocarditis) en andere septische condities.
- Recente operaties aan het oog of aan het centraal zenuwstelsel.
- Bloedingen in de tractus urogenitalis.
- Verhoogde fibrinolytische activiteit, die bijvoorbeeld kan optreden na operaties aan de longen, de prostaat, de uterus, enz.

4.4 Speciale waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

- 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 kan anderzijds een verhoging van de dosis noodzakelijk zijn. Voorbeelden van zulke aandoeningen zijn: thyrotoxicose, tumoren, nierziekten, infecties en ontstekingen.
- Bij patiënten met een gestoorde leverfunctie is bijzondere voorzichtigheid geboden, omdat de aanmaak van stollingsfactoren verminderd kan zijn.

- Ziekten, die de gastrointestinale resorptie beïnvloeden, kunnen het antistollingseffect van acenocoumarol veranderen.
- 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. In het stadium van reconvalescentie kan het echter nodig zijn, de dosis te verhogen.
- Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met bekende of vermoede (bijvoorbeeld abnormale bloeding na een blessure) C-proteïnedeficiëntie of S-proteïnedeficiëntie (zie rubriek 4.8).
- Bij bejaarde patiënten dient de antistollingsmedicatie met bijzondere voorzichtigheid toegediend te worden.
- 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.
- 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 Trombotest-activiteit tussen 15% en 25% (overeenkomend met 2.1 en 1.6 INR) worden uitgevoerd.
- Wanneer de indicatie voor antistolling stringent is (bijvoorbeeld synthetische klepprothesen) is een Trombotest-activiteit tussen 10% en 15% (overeenkomend met 2.8 en 2.1 INR) aan te bevelen. Hierbij is echter een zeer intensieve laboratoriumcontrole noodzakelijk.
- 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

Acenocoumarol is een racemisch mengsel van (S) en (R)-enantiomeren. De (S)-enantiomeren worden snel geklaard en dit is de reden waarom alleen (R)-acenocoumarol bijdraagt aan het farmacologische effect. 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.

Het effect van sommige geneesmiddelen op acenocoumarol:

Farmacodynamische interacties:

Geneesmiddelen die de werking van acenocoumarol versterken:

- Aspirine and andere NSAIDs: De meeste van deze middelen remmen de functie van bloedplaatjes en hebben een irriterend effect op het maag-darmstelsel. Tevens kunnen deze middelen interfereren in het metabolisme en de eiwitbinding van acenocoumarol. Gelijktijdig gebruik van één van deze groep geneesmiddelen met acenocoumarol wordt daarom niet aanbevolen (zie ook rubriek 4.4);
- Heparine;

- Cefalosporines (van de derde generatie): remmen de vitamine K productie in het darmkanaal en remt de K epoxide reductase;
- 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;
- Anabole/androgene steroïden (mechanisme onbekend).

Geneesmiddelen die de werking van acenocoumarol verminderen:

- Diuretica (etacrynezuur): concentratie van de stollingsfactor.

Farmacokinetische interacties:

Geneesmiddelen die de werking van acenocoumarol versterken:

- Remmers van CYP2C9: amiodaron, azol antimycotica (bv. fluconazol), statines (bv. fluvastatine, lovastatine), SSRI (fluvoxamine, sertraline), trimethoprim, sulfamethoxazol, probenicide, teniposide, zafirlukast.

Geneesmiddelen die de werking van acenocoumarol verminderen:

- Colestyramine (bindt aan acenocoumarol en vermindert de absorptie en biologische beschikbaarheid);
- Middelen die CYP2C9 induceren: barbituraten en rifampicine.

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, cimetidine, disulfiram, lipidenverlagende geneesmiddelen (clofibrat, bezafibrat, gemfibrozil), rosuvastatine, simvastatine, nicotinezuur en omega-3-vetzuren, antibiotica (amoxicilline, fluorochinolonen (ofloxacin), macroliden (bv. erytromycine), sulfonyleumderivaten (chlorpropamide, tolbutamide) en tamoxifen;
- Vermindering van het anticoagulerende effect: chronische inname van alcohol, aminoglutethimide, HIV proteaseremmers (ritonavir), orale contraceptiva en azathioprine.

Interacties met warfarine

- Geneesmiddelen die het anticoagulerende effect van warfarine verminderen (en mogelijk ook acenocoumarol): Sint Janskruid: inductie van CYP2C9 en CYP3A4.
- In het geval van gelijktijdig gebruik van acenocoumarol met een van de hierboven 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.

Effect van acenocoumarol op andere geneesmiddelen:

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

4.6 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. Sintrom mitis 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 Sandoz 1 mg 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 Sandoz 1 mg 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 Sandoz 1 mg 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.

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

Sintrom mitis heeft geen 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 blessures.

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 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 ($< 1/10.000$).

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Vaak: bloedingen

Maagdarmstelselaandoeningen

Zelden: verlies van eetlust; misselijkheid en braken

Lever- en galaandoeningen

Zeer zelden: leverbeschadiging

Huid- en onderhuidaandoeningen

Zelden: allergische reacties in de vorm van urticaria en andere vormen van huiduitslag; reversibel verlies van haar (alopecia)

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

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, tandvlesbloeding 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 zonodig 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 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 gemedieërde omkering van de anticoagulatie 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

Acenocoumerol 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 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 100 stuks en 50x1 in één verpakking of 100 stuks in HDPE pot met LDPE dop.

6.6 Instructies voor gebruik en verwerking

Niet van toepassing.

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

Sandoz B.V.
Postbus 10332
1301 AH Almere

8. NUMMER 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 GOEDKEURING/VERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

22 februari 1965

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE SAMENVATTING

Laatste gedeeltelijk herziening betreft 6.5 11 maart 2010