

Fenprocoumon B01AA04, maart 2018

Indicatie

Profylaxe en therapie van trombo-embolische aandoeningen.

Standpunt van Ephor

De werkzaamheid en veiligheid van **fenprocoumon** is vergelijkbaar met acenocoumarol en Direct werkende Orale Anticoagulantia (DOACs).(1) Fenprocoumon is geregistreerd voor de profylaxe en therapie van trombo-embolische aandoeningen.(2) Fenprocoumon is sinds 1990 in de handel.

Ervaring: in RCTs is fenprocoumon bij een zeer klein aantal ouderen bestudeerd. Er is ruime praktijkervaring met fenprocoumon.

Effectiviteit: in een gecontroleerde studie bij ouderen bij de preventie van een intracardiale trombus is fenprocoumon minder effectief dan dabigatran en rivaroxaban.(3) In een praktijkstudie in de algemene populatie in Nederland is fenprocoumon vergelijkbaar effectief met acenocoumarol.(4)

Bijwerkingen: In vergelijking met fenprocoumon is bij het gebruik van acenocoumarol de kans op mindere ernstige bloedingen significant kleiner. Voor ernstige bloedingen is er geen verschil.(4)

Interactiepotentieel: zeer groot met >40 middelen.

Farmacokinetiek: geen studies bij ouderen.

Dosering: geen doseringsaanpassing nodig op basis van leeftijd.

Gebruiksgemak: de tabletten mogen niet worden fijngemalen, Dosering van een halve tablet kan problemen geven. De keuze voor fenprocoumon kan in overleg met de patiënt worden gemaakt op basis van de individuele kenmerken en wensen, bijvoorbeeld wel of geen regelmatige INR-controle.

Ervaring

Aantal ouderen bestudeerd in Randomized Controlled Trials (RCTs):

Hoeveel patiënten >65 zijn er geïncludeerd: 80.

Hoeveel patiënten >75 zijn er geïncludeerd: niet bekend.

Hoeveel patiënten >85 zijn er geïncludeerd: niet bekend.

Praktijkervaring

Hoeveel patiënten gebruiken het middel in Nederland (bron: GIP-databank 2016)

65-74 jaar: 15852 mannen en 9192 vrouwen.

>=75 jaar: 19763 mannen en 19544 vrouwen.

Effectiviteit

Een gecontroleerde studie bij ouderen, waarbij fenprocoumon vergeleken werd met dabigatran en rivaroxaban, toont dat een intracardiale thrombus vaker optrad bij fenprocoumon, dan bij dabigatran (OR 5,48 95% BI 1,62-18,57) of rivaroxaban (OR 5,06 95% BI 1,90-13,44).(3) Een studie in de praktijk van de trombosediensten in de algemene populatie in Nederland toont dat fenprocoumon vergelijkbaar effectief is met acenocoumarol.(4)

Wat is de number needed to treat (NNT) bij toepassing bij de (kwetsbare) oude patient?

Er moeten 7 patiënten behandeld worden met dabigatran en rivaroxaban gedurende 2 jaar, om 1 event meer te voorkomen, dan met behandeling met fenprocoumon voor de preventie intracardiale trombus.

Is de tijd tot effect van belang, zo ja is deze berekend bij ouderen?

De time to benefit voor de preventie van veneuze trombose of beroerte/ systemische embolie is rond de 2 jaar of korter.

Zijn er leeftijd gerelateerde verschillen in effectiviteit?

Niet bekend.

Bijwerkingen en veiligheid

Wat zijn de belangrijkste relevante bijwerkingen bij (kwetsbare) ouderen? Waar mogelijk worden deze vertaald naar incidentiecijfer of number needed to harm.

Het risico op bloedingen is onderzocht voor acenocoumarol en fenprocoumon in de algemene praktijk van de trombosedienst in Nederland. Bij het gebruik van acenocoumarol is de kans op minder ernstige bloedingen kleiner (OR 0,41 95% BI 0,20-0,86). Het risico op ernstige bloedingen (OR 1,21 95% BI 0,36-4,02) en dodelijke bloedingen is vergelijkbaar met acenocoumarol (OR 1,00 95% BI 0,06-16,21). In totaal is bij het gebruik van acenocoumarol een niet significante verlaagde kans op in het

totaal aan bloedingen (OR 0,58 95% BI 0,32-1,06) in vergelijking met fenprocoumon.(4) In een andere studie resulteerde het gebruik van acenocoumarol in minder bloedingen (26% minder in totaal aantal bloedingen en 46% minder ernstige bloedingen) in vergelijking met fenprocoumon.(5)

Er moeten 19 patiënten met fenprocoumon behandeld worden gedurende meer dan 2 jaar, om 1 schadelijk event (bloeding) meer te veroorzaken dan met acenocoumarol.(4)

Gemelde bijwerkingen naast bloedingen zijn: alopecia en pruritus.

Zijn er leeftijdgerelateerde verschillen in bijwerkingen?

Niet bekend.

Is een post-authorisatie safety studie bij ouderen gepland?

Nee.

Anticholinerge effecten

Nee.

Delier

Nee.

Duizeligheid

Nee.

Valneiging en/of motorische functie

In theorie kan het valrisico verhoogd worden doordat duizeligheid kan optreden als gevolg van een bloeding.

Sedatieve effecten

Nee.

Orthostatische effecten

Nee.

Invloed op voedselinname

Er is mogelijk een invloed op de voedselinname door misselijkheid.

Hemostase

Vaak (1-10%) bloedingen.

Cardiovasculaire bijwerkingen

Nee.

Cognitie

Tot de meest voorkomende bloeding behoort een bloeding in de hersenen

Conclusie Ephor- Bijwerkingen en Veiligheid

In vergelijking met fenprocoumon is bij het gebruik van acenocoumarol de kans op mindere ernstige bloedingen significant kleiner. Voor ernstige bloedingen is er geen verschil.

Interactiepotentieel

Zijn er belangrijke geneesmiddel interacties?

Ja, er dient rekening te worden gehouden met een zeer groot aantal (>40) interacties door verschillende middelen.

Geneesmiddelen die de werking versterken:

allopurinol, anabole steroïden, androgene steroïden, antiarrhythmica (b.v. amiodaron, kinidine), antibiotica (b.v. erythromycine, tetracyclines, neomycine, chlooramfenicol), clofibrat, disulfiram, etacrynezuur, glucagon, histamine H2-receptor antagonisten (cimetidine), imidazolderivaten (b.v. metronidazol en, zelfs bij lokale toediening, miconazol), langwerkende sulfonamiden (met inbegrip van co-trimoxazol), orale antidiabetica, thyreoïd hormoon (inclusief dextrothyroxine), sulfinpyrazon, tricyclische antidepressiva.

Geneesmiddelen die de werking verminderen:

aminoglutethimide, barbituraten, colestyramine, griseofulvine, rifampicine en thiazidediuretica. Gelijktijdig gebruik van Sint Janskruid (*Hypericum perforatum*) kan de werkzaamheid van fenprocoumon verminderen als gevolg van (lever)enzyminductie.

Zijn er belangrijke geneesmiddel-ziekte interacties?

Stollingsstoornissen, hersenbloedingen (CVA), ulcus pepticum, porfyrie, hypertensie.

Farmacokinetiek

Vrij fenprocoumon wordt in de lever tot vrijwel inactieve metabolieten gehydroxyleerd. Fenprocoumon wordt gemetaboliseerd voornamelijk door CYP2C9 gemetaboliseerd en kan worden beschouwd als een P-gp substraat.

De plasma-eliminatie halfwaardetijd van fenprocoumon bedraagt ongeveer 160 uur.

Is er een single-dose PK studie bij ouderen >65 verricht?

Nee.

Is er een multiple-dose PK studie bij ouderen >65 verricht?

Nee.

Is drug accumulatie te verwachten, zo ja in welke mate?

Nee.

Wordt het geneesmiddel gemetaboliseerd met een hoge extractieratio?

Nee.

Heeft het geneesmiddel een nauwe therapeutische breedte?

Ja.

Dosis

Er wordt een oplaaddosis aanbevolen. Omdat fenprocoumon een lange halfwaardetijd heeft, duurt het zonder oplaaddosis lang voordat de concentratie is bereikt waarbij de absorptie en eliminatie gelijk zijn aan elkaar.

Zijn er leeftijd gerelateerde verschillen in dosis respons?

Niet bekend.

Doseringsaanpassing bij nierinsufficiëntie:

Milde tot matige nierinsufficiëntie: geen dosisaanpassing.

Ernstige nierinsufficiëntie: Gebruik van fenprocoumon gecontra-indiceerd.

Doseringsaanpassing bij leverinsufficiëntie:

Startdosering verlagen. Bij ernstige leverparenchymbeschadigingen is fenprocoumon gecontra-indiceerd.

Gebruiksgemak

Doseringsfrequentie en toediening

1 keer per dag, iedere dag op hetzelfde tijdstip (dus met tussenpozen van 24 uur). De in te nemen dosis kan echter per dag verschillen. De tabletten moeten zonder te kauwen met vloeistof worden ingenomen, ze mogen niet worden opgelost.

Is de geneesmiddel inname bestudeerd bij ouderen?

Nee.

Patiënten informatie in de bijsluiter

Is er specifieke informatie voor ouderen in de patiënten bijsluiter?

Nee.

Stop informatie

Is er informatie over stoppen van de medicatie bij ouderen?

Fenprocoumon kan abrupt worden gestopt. Rebound activiteit met risico op trombose is beschreven voor warfarine.(7,8) Als antidotum kan vitamine K of vierfactorenconcentraat worden gegeven. Huidnecrose (in de meeste gevallen cutane infarcering) kan optreden bij het starten met de antistollingsbehandeling. De behandeling met fenprocoumon moet dan gestopt worden.

Referenties

1. <http://www.ephor.nl/media/1348/antistolling-vka-en-noacs-versie-2-ephor-augustus-2016.pdf>
2. Geneesmiddeleninformatiebank SmPC en patiëntenbijsluiter fenprocoumon:
https://db.cbg-meb.nl/ords/f?p=111:2:0:SEARCH:NO:RP%2C2:P0_DOMAIN%2CP0_LANG%2CP2_QS%2CP2_AS_PROD%2CP2_AS_RVGNR%2CP2_AS_EU1%2CP2_AS_EU2%2CP2_AS_ACTSUB%2CP2_AS_INACTSUB%2CP2_AS_NOTINACT%2CP2_AS_ADDM%2CP2_AS_ARMM%2CP2_AS_APPDATE%2CP2_AS_APPDATS%2CP2_AS_ATC%2CP2_AS_PHARM%2CP2_AS_MAH%2CP2_AS_ROUTE%2CP2_AS_AUTHS%2CP2_AS_TG

