

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Broos N. Eur J Clin Pharmacol 2010;66:1171-2.	acenocoumarol + miconazol cutaan fenprocoumonl + miconazol cutaan	- toename INR naar 12.1, 1 week na start miconazol crème bij vrouw (69) op acenocoumarol - toename INR van 3-4 naar 5.9, 2 weken na start miconazol crème bij man (59) op acenocoumarol - toename INR van 1.7-4.8 naar 10.8, 13 dagen na start miconazol crème bij vrouw (80) op fenprocoumon - toename INR van 2.5-4 naar 20, 12 dagen na start miconazol crème bij vrouw (77) op fenprocoumon	1D
Visser LE. Clin Pharmacol Ther 2002;71:496-502.	acenocoumarol fenprocoumon + miconazol oraal	population-based cohort (Rotterdam) Study: oraal miconazol verhoogt risico op overcoagulatie (INR>6 of dood). Bij combinatie met acenocoumarol is het aangepast relatief risico van 35.1, bij fenprocoumon 16.5. NB. voor vaginaal en cutaan gebruik was het relatieve risico lager: respectievelijk 4.3 en 1.4 (statistisch niet splitsbaar per VKA)	4C
Lansdorp D. Br J Clin Pharmacol 1999;47:225-6.	acenocoumarol + miconazol vaginaal	- toename INR van 2.5-4 naar 7.4, geen symptomen, 1 dag na voltooiën 3 daagse kuur vaginaal miconazol 400 mg/dag. Acenocoumarol enkele dagen gestaakt, en ingesteld op geleide van INR. Na 3 weken werd patiënt weer stabiel ingesteld. - toename INR van 2.5-4.0 naar 8.3, geen symptomen, 6 dagen na voltooiën 3-daagse kuur vaginaal miconazol 400 mg/dag. Acenocoumarol tijdelijk verlaagd.	1D 1D
Ortín M. Ann Pharmacother 1999;33:175-7.	acenocoumarol + miconazol oraal	- toename INR van 2.5-3.5 naar 13.7, geen symptomen, 15 dagen na start miconazol orale gel 100 mg 4dd. Beide middelen gestaakt, vit K toegevoegd, INR 3.9 na 48 uur; acenocoumarol weer gestart. - toename INR van 2-3 naar 12, geen symptomen, 15 dagen na start miconazol 100 mg 4dd. Beide middelen gestaakt, vit K toegevoegd, INR 1.88 na 48 uur; acenocoumarol weer gestart. - toename INR van 2.0-3.0 naar 6.88, geen symptomen, 5 dagen na start miconazol orale gel 100 mg 4dd. Beide middelen gestaakt, INR 2.28 na 48 uur; acenocoumarol weer gestart.	1D 1D 1D
Ducroix JP. Rev Med Interne 1989;10:557-9.	acenocoumarol + miconazol oraal	afname PT-waarde van 27 naar 10% en retrosternale pijn met koorts zonder symptomen van uitwendige bloeding, zes dagen na start miconazol orale gel 180 mg/dag. Bij endoscopie bleek hematoom in slokdarm. Beide middelen gestaakt en vit K toegediend: binnen 3 dagen koorts weg en na 25 dagen bleek hematoom geheel genezen.	1D
Loupi E. Therapie 1982;37:437-41.	acenocoumarol + miconazol oraal	- gastroïntestinale bloeding, hematurie, PT-waarde 12%, 13 dagen na start miconazol 500 mg/dag bij patiënt 7 jaar op acenocoumarol. Herstel na staken. - patiënt >4 jaar op acenocoumarol; hematoom, PT-waarde 5%, na onbekende tijd blootstelling aan miconazol (dosis onbekend).	1E 1B-C

Ponge T. Therapie 1982;37:221-2.	acenocoum + miconazol oraal	- ernstige onderbuikpijnen en hemorrhagisch syndroom (macroscopische hematurie, hematoom op de bil, ecchymoses), PT-waarde 5%, 3 dagen na start miconazol 375 mg/dag bij patiënte 3 maanden op acenocoumarol. Snel herstel na staken. - abdominale ecchymoses, hematoom, dyspnoe en stemverlies door volumineus hematoom in de mond, PT-waarde niet berekenbaar, 6 dagen na start miconazol 750 mg/dag bij patiënte 11 jaar op acenocoumarol. Stabilisatie na infuus stollingsfactor.	1C-D 1C-D
-------------------------------------	--------------------------------	--	------------------

Overig	Stof	Effect
SPC Marcoumar, Sintrom		werking kan versterkt worden zelfs bij cutaan miconazol

Opmerkingen

De WFG is verantwoordelijk voor de alfanumerieke code. De Commissie Interacterende medicatie VKA's is verantwoordelijk voor de beoordeling van de te ondernemen actie.

Stockley: 'well established, potentially serious interaction of clinical importance (oral miconazole). Can also occur with oral gel because much of it is swallowed.'

Miconazol cutaan

Miconazol cutaan is toegevoegd per september 2009. Uit een retrospectieve analyse van een aantal op acenocoumarol of fenprocoumon ingestelde patiënten bij diverse Nederlandse trombosediensten bleek starten met miconazolcrème in een aantal gevallen gepaard te gaan met de noodzaak tot dosisverlaging van de VKA en in sommige gevallen met te hoge INR-waarden. Op grond van deze praktijkervaring heeft de Commissie besloten (juni 2009) om cutaan miconazol op te nemen in de Standaard.

De interactie geldt niet voor oordruppel/nagellak met miconazol.

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WFG	Ja	Ja	22 maart 2005

Ter informatie: Warfarine

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Watson PG. Br Med J (Clin Res Ed) 1982;285:1045-6.	warfarine + miconazol orale gel	2 patiënten (hartklep) op warfarine met PT-ratio 2.0-3.0 (therapeutisch gebied): - toename PT-ratio naar 16.0, bloedblaren en blauwe plekken, 12 dagen na start miconazol orale gel 250 mg 4dd gedurende 2 weken. Beide middelen gestaakt, na herstel PT-ratio herstart warfarine. - toename PT-ratio naar 23.4, 11 dagen na start miconazol 250 mg 4dd gedurende 5 dagen. Beide middelen gestaakt; echter 2 hematomen voor de PT-ratio tot therapeutische waarde was gedaald. Patiënt werd succesvol opnieuw ingesteld op warfarine.	(1C)
Ariyaratnam S. BMJ 1997;314:349.	warfarine + miconazol orale gel	toename INR van 1.5 naar >10, 2 weken na start miconazol orale gel 125 mg 4dd. Beide middelen gestaakt, na 2 weken was INR 3. Herstart warf, geen problemen.	(1D)
O'Reilly RA. Clin Pharmacol Ther 1992;51:656-67.	warfarine + miconazol oraal	studie in 6 vrijwilligers, inname warfarine met of zonder miconazol 125 mg/dag 3 dagen: oxidatie S-warfarine werd sterker geremd door miconazol dan die van R-warfarine; afname totale klaring S- en R-warfarine met 68%; toename gemiddelde t _{1/2} van 40 naar 112 uur; toename AUC _{PT} van 54 naar 247 eenheden. Verdelingsvolume warfarine ongewijzigd.	(3A)

Devaraj A. BMJ 2002;325:77.	warfarine + miconazol cutaan	toename INR van 2.2-3.1 naar 21.4 bij man (80) op warfarine die 2 weken miconazolcreme in de liesstreek smeerde. Beide middelen gestaakt. Bij INR 3.2 herstart warfarine zonder problemen.	(1D)
Thirion DJ. Pharmacotherapy 2000;20:98-9.	warfarine + miconazol vaginaal	ecchymoses op armen en benen, INR van gem. 2.69 naar 9.77, op 3e dag van 3-daagse kuur vaginaal miconazol (ovule). Warfarine 2 dagen gestopt. Later dezelfde week start 7-daagse kuur miconazol 100 mg vaginale zetpillen gestart, warfarinedosis verlaagd met 28%. Na 6 dagen: INR 3.27. Na de kuur gebruikte de vrouw weer de originele warfarinedosis. Een jaar later nogmaals 7-daagse kuur miconazol vag. zetpillen. Warfarinedosis op voorhand met 19% verlaagd. Na 5 dagen: INR = 7.13. Warf. 2 dagen gestopt en weer op schema gestart. Na 6 dagen: INR = 3.72.	(1-2D)