

Protrombinetijd = PT

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
-			

Overig	Stof	Effect
SPC Marcoumar, Sintrom		SSRI's niet genoemd.
SPC Prozac		verandering van antistollingseffecten, zelden met verhevigde bloeding; voorzichtig bij VKA's
Case reports van versterkte bloedingsneiging bij gebruik fluoxetine alleen:		
Aranth J. Am J Psychiatry 1992;149:412.	fluoxetine	casus van heviger menstruatie dan gebruikelijk, 1 maand na start fluoxetine. Na 3 maanden: spontane ecchymoses op rechterdij (15 bij 4 cm); PT 12.5 sec, partiële tromboplastinetijd 31.3 sec. Stop fluoxetine, na 4 dagen: vervaging ecchymose, bloedingstijd 6.5 min. Herstel fluoxetine voor 3 dagen: wederom uitgebreide ecchymoses van knie tot heup. Hierna stop fluoxetine en herstel symptomen.
Yaryura-Tobias JA. Am J Psychiatry 1991;148:949.	fluoxetine	8 casus van bloeding op fluoxetine: melaena (1), rectale bloedingen (4), blauwe plekken en verhoogde leverenzymen (1).
Alderman CP. Ann Pharmacother 1992;26:1517-9.	fluoxetine	casus van 'release-type defect in plaatjesfunctie' 4 dagen na start fluoxetine. Stop fluoxetine en na 2 dagen is defect grotendeels verdwenen.

### Opmerkingen

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

Stockley (warfarine): 'normally no clinically relevant interaction occurs but occasionally and unpredictably a few individuals develop raised INRs and possibly bleeding'.

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WFG	Ja	Ja	28 juni 2005

# Acenocoumarol/fenprocoumon + SSRI's overig

B

Protrombinetijd = PT

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Borrás-Blasco J. Ann Pharmacother 2002;36:345.	acenocoumarol + citalopram	gingivorrhagie, toename INR van 1.8 naar >15 en protrombine-index <10%, 10 dagen na start citalopram 20 mg/dag. Toegediend fresh frozen blood waarna toename protrombine-index tot 100%. Stop citalopram en vervolg acenocoumarol in dezelfde dosis als voorheen met INR 1.95.	1D

Overig	Stof	Effect
SPC Marcoumar, Sintrom		SSRI's niet genoemd.
SPC Fevarin, Seroxat		risico op bloedingen kan verhoogd zijn
SPC Zolof, Cipramil		combinatie met warfarine kan leiden tot geringe verlenging PT, klinische betekenis onbekend resp. voorzichtig

## Opmerkingen

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

Commissie Interacterende medicatie VKA's sept. 2015: + venlafaxine/duloxetine/trazodon.

WFG 24-9-2013: + dapoxetine, obv farmacodynamisch mechanisme.

Stockley: very occasionally and unpredictably a warfarin/fluvoxamine interaction occurs.

Paroxetine: increased bleeding tendency has been seen with warfarin (possibly also with acenocoumarol).

Citalopram, sertraline: normally no clinically relevant interaction occurs but occasionally and unpredictably a few individuals develop raised INRs and possibly bleeding'.

In tegenstelling tot de andere SSRI's remt fluvoxamine CYP2C9 waardoor VKA's met fluvoxamine een farmacokinetische interactie hebben. Daarnaast beïnvloedt fluvoxamine de plaatjesfunctie zoals alle SSRI's. Voor alle SSRI's zijn er case reports met verhoogde bloedingsneiging en ook verhoogde INR-waarden.

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WFG	Ja	Ja	28 juni 2005

**Ter informatie: Warfarine + Fluoxetine**

Bron	Pagina	ref.nr.	Effect	code
Stockley ed. 6	263	2	dierstudie: 60 ratten op fys.zout of fluoxetine; dan warfarine via GI-tube. Toename t1/2 warfarine van 8 naar 22.8 uur. studie met 3 vrijwilligers. Warfarine 3 uur na 1x fluoxetine; toename t1/2 warfarine van 33 naar 36.4 uur. Geen toename PT. Warfarine 3 uur na 7 dagen fluoxetine: geen verdere toename t1/2 (33.2 uur). Geen toename PT.	(0A)  (1-2A)
	263	9	patiënt met blauwe plekken onderste extremiteiten (geen verdere omschrijving van de casus). Vermeld wordt dat warfarine en fluoxetine binden aan hetzelfde plasmaeiwit. Vervolgens retrospectieve analyse van 6 patiënten op de combinatie: geen dosisaanpassing warfarine nodig.	(0-1B-C)
	263	6	patiënt (83 jaar, atriumfibrilleren) op warfarine 30 mg/wk, INR 2-3. Start fluoxetine 10 mg/dag en diazepam 3-4 dd 2.5 mg. Na 8 dagen toename INR naar 4.8; warfarine is 1x overgeslagen en daarna verlaagd naar 27.5 mg/week. Na 8 dagen delirium (tgv diazepam), INR 3.64; fluoxetine gestaakt. Dag later zwakte links, inter-parenchymale bloeding rechter temporale regio, INR 3 Weer een dag later: overleden, cerebrale bloeding. Co-medicatie: furosemide, K, digoxine, lisinopril, paracetamol.	(1E-F?)
	263	4	- toename INR van 1.8-2.3 naar max. 14.9, 5 dagen na start fluoxetine 20 mg/dag. Herstel na staken fluox. Comedicatie: amiodaron, digoxine, thyroxine, furosemide, ciprofloxacine - toename INR van 2.5-3.5 naar 15.5, en microscopisch hematurie, 2 weken na start fluoxetine 20 mg/dag opgemerkt. Herstel na staken fluoxetine. Patiënt overleed 8 dagen later tgv prostaatkanker. Comedicatie: dexamethason, bisacodyl, lactulose	(1A)  (1B-C)
	263	5	- toename INR naar 8.0, 10 dagen na start fluoxetine; herstel na staken fluoxetine. Comedicatie: diazepam. - toename INR naar 6.9, 10 dagen na start fluoxetine 20 mg/dag en lormetazepam; herstel na staken. Comedicatie: prochloorperazine, furosemide, K, ijzer, temazepam. Van beiden is de uitgangs-INR niet gegeven, maar was 'normaal ingesteld'.	(1A)
	263	3	7 patiënten stabiel op warfarine, toegevoegd fluoxetine 20 mg/dag gedurende 21 dagen; 1 patiënt viel uit wegens bijwerkingen fluoxetine. Geen significant verschil in PT voor en tijdens fluoxetine; bij 1 patiënt bleek de toename PT max. 3.5 sec (19%). Tijdens de studie was de INR max. 3.	-

**Ter informatie: Warfarine + Overige SSRI's**

<b>Bron</b>	<b>Pagina</b>	<b>ref.nr.</b>	<b>Effect</b>	<b>code</b>
Stockley ed. 6	828-9	1	review eigenschappen fluvoxamine: toename spiegel warfarine 65% bij gebruik fluvoxamine gedurende 2 weken; ook toename PT (niet nader beschreven). bron: data on file fabrikant	(0A)
	828-9	2	safety-update interacties fluvoxamine t/m 1994. Totaal 73 interacties, waarvan 11 met warfarine. Bloeding bij 3 casus. De cases worden niet verder beschreven.	(1-2B)
	832-3	5	- A (10 vrijw.): 14 dagen paroxetine 30 mg/dag; dag 15-28 idem + warfarine 5 mg/dag; dag 29-42 alleen warfarine 5 mg/dag - B: (14 vrijw.): 14 dagen warfarine 5 mg/dag; dag 15-28 idem + paroxetine 30 mg/dag; dag 29-42 alleen paroxetine 30 mg/dag Farmacokinetische analyse op dag 14, 28 en 42: geen verandering in paroxetine- of warfarine-dispositie; geen significante verandering PT bij toevoegen paroxetine aan warfarine. 5 van 27 personen ondervonden lichte bloedingen. 3 personen uit studie gehaald, 2 ivm toename PT en 1 ivm hematurie.	(3C)
	837-8	18	poster: 12 vrijwilligers: 2x enkelvoudige dosis warfarine op dag 1 en 23 (na 22 dagen voorbehandeling met sertraline 50-200 mg/dag of placebo).	(0A)
	822-3	14	Toename AUC PT met 145 s.h. (statistisch significant). Er leek een kleine vertraging te zijn in normalisatie PT bij de sertralinegroep. Wijziging plasma-eiwitbinding warfarine bij sertralinegroep. Geen klinische effecten beschreven.	(3A)
Limke KK. Ann Pharmacother 2002;36:1890-2.			patiënt op oa warfarine 3 dagen/week 2.5 mg en citalopram. Vervanging citalopram door fluvoxamine 50 mg/dag. Toename INR naar INR 3.7 op dag 9. Op dag 9 stop fluvoxamine, op dag 10 warfarine overgeslagen en start venlafaxine, waarna afname INR Bij herstart warfarine toename INR tot 3.8 op dag 14. Opnieuw ingesteld, dosering warfarine 5 mg/dag.	(1B)
Hemeryck A. Eur J Clin Pharmacol 1999;54:947-51.			in vitro studie: SSRI's met S-warfarine (en tolbutamide) Kijkt naar vorming 7-OH-warfarine uit S-warfarine en 4-Me-hydroxylering tolbutamide als functie van SSRI-concentratie's. Alleen fluvoxamine remt beide reacties (CYP2C9).	(0A)