

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
SPC + EPARXarelto	rivaroxaban + rifampicine	afname AUC rivaroxaban met 50% door rifampicine 150-600 mg 6 dagen en rivaroxaban 20 mg éénmalig bij 18 personen	2A
Altena R. Haematologica 2014;99:e26-7. doi: 10.3324/haematol.2013.097287.	rivaroxaban + rifampicine	opname in zkh vanwege thoraxpijn en dyspneu, 3 weken na switch naar rivaroxaban (van acenocoumarol) bij vrouw (67) op rifampicine en ciprofloxacine gedurende 3 maanden vanwege een wondinfectie met S.aureus. Patiënt is overleden 12h na opname. Autopsie: uitgebreid centrale longembolie. Retrospectieve analyse van eerder opgeslagen bloedmonster, genomen 2h na inname rivaroxaban: 178 ng/ml; deze Cmax is net onder de 5th percentiel van wat je zou verwachten obv farmacokinetische/dynamische studies. Medicatie bij opname: rivaroxaban 20 mg 1dd, rifampicine 150 mg 2dd en ciprofloxacine 750 mg 2dd.	2F
Stöllberger C. Neurol Neurochir Pol 2017;51:194-196. doi: 10.1016/j.pjnns.2017.01.010.	rivaroxaban + carbamazepine	pijn, zwelling en trombose in been, bij man (55) op carbamazepine 900 mg/dag en sinds 4 maanden op rivaroxaban 20 mg/dag; anti-Xa activity <20 ng/ml, 23h na inname laatste dosis rivaroxaban. Rivaroxaban vervangen door LMWH/fenprocoumon. De man heeft historie van kanker (melanoom 2 jaar eerder), hemicastatie vanwege benigne fibrosing testicular tumour (7 jaar eerder), hernia, poliomyelitis en epilepsie. →WFG 12-12-17: alleen onderbouwend voor 'kinetisch effect op anti-Xa-activiteit'; waarschijnlijk "oud trombose-been", niet alle trombose lost op in 4 maanden. Kan ook posttrombotisch syndroom zijn.	1A
Becerra AF. Case Rep Hematol 2017;2017:4760612. doi: 10.1155/2017/4760612.	rivaroxaban + fenytoïne	te lage Cmax anti-factor Xa, 70 ng/ml (ref. 100-300 ng/ml) na 2e dosis rivaroxaban 15 mg 2dd bij vrouw met darmkanker (48) op fenytoïne 100 mg 3dd; ook na week rivaroxaban te lage Cmax anti-factor Xa, 90 ng/ml; rivaroxaban vervangen door dabigatran, dit ging goed → GIC: dabigatran heeft ook interactie met fenytoïne.	1A

Overig	Stof	Effect
SPC Xarelto	rivaroxaban + inductoren	rifampicine verlaagt de AUC van rivaroxaban, met overeenkomstige afname van de farmacodynamische effecten. Combinatie met andere sterke CYP3A4-inductoren (bijv. fenytoïne, carbamazepine, fenobarbital of hypericum) kan ook leiden tot lagere plasmaconcentraties rivaroxaban; vermijden tenzij de patiënt nauwlettend wordt geobserveerd op het optreden van klachten/symptomen van trombose. → GIC: aan fabrikant gevraagd wat deze afname van farmacodynamische effecten inhoudt, en of deze zijn waargenomen bij de interactiestudie. Ook gevraagd naar relatie tussen farmacodynamische effecten en het effect (bloeding dan wel uitblijven effect rivaroxaban). Fabrikant tel.med 2009: Nee, de 'farmacodynamische effecten' zijn <u>niet waargenomen</u> maar geëxtrapolerd. Er is geen lineair verband; vlakke dosis-respons-curve, over 10-40 mg goed, wel meer bloedingen (in ruime zin des woords) bij 40 mg maar nog altijd acceptabel. Ook 5 mg is nog effectief gegarandeerd. Gekozen voor 10 mg 1dd puur op basis van afwegingsveiligheid/effectiviteit.
Mega JL. N Engl J Med 2012;366:9-19.	rivaroxaban	studie bij patiënten met acuut coronair syndroom: rivaroxaban 2.5 mg 2dd (n=5115) geeft minder bloeding dan 5 mg 2dd (n=5114) 2.5 mg 2dd vs 5 mg 2dd (tabel 2 in artikel): minor bleeding 0.9% vs 1.6%; major bleeding 1.8% vs 2.4%; bleedingrequiringmedical attention 12.9% vs 16.2%; intracranialbleeding 0.4% vs 0.7%; fatalbleeding 0.1% vs 0.4%
Lareb. Safetyreport 152132. www.lareb.nl/Databank/Zoek-op-geneesmiddel. Geraadpleegd 10-9-2013.	rivaroxaban + carbamazepine	longembolie, dag na start rivaroxaban 10 mg 1dd na knieoperatie (1 dag gebruikt) bij man op carbamazepine sinds 7 jaar; rondom de operatie dalteparine. → WFG 24-9-2013: casus is niet onderbouwend. Stolsels ontstaan tijdens de ingreep. Je hebt nooit 100% bescherming met een LMWH (in dit geval dalteparine), dus ook geen bewijs dat effect gevolg is van interactie. Carbamazepine voorsnog niet koppelen.

<p>Risselada AJ. NedTijdschrGeneeskd 2013;158:261-3.</p> <p>Reactie naar NTvG gestuurd (www.ntvg.nl) op 4-3-2014.</p>	<p>rivaroxaban + carbamazepine</p>	<p>Zelfde casus als Safetyreport 152132 (zie hierboven). De auteurs schrijven de longembolie toe aan vermoedelijk falen van rivaroxaban, omdat de patiënt al langdurig carbamazepine gebruikte. → WFG 28-1-2014: er kunnen ook andere oorzaken zijn. De trombus is waarschijnlijk ontstaan rondom de operatie, een paar dagen vóór de start van rivaroxaban. Wellicht heeft mobilisatie van de patiënt (mede) geleid tot de longembolie. Ook kan trombose voorkomen ondanks profylaxe met dalteparine. Volgens de DIPS is de casus twijfelachtig (score 1). Kanttekeningen bij DIPS zijn er ook, zo wordt de score negatief beïnvloed als er geen eerdere geloofwaardige casus of studie is gepubliceerd, zoals hier het geval is. Reactie naar NTvG gestuurd (www.ntvg.nl) op 4-3-2014. Casus voorgelegd aan een van de opstellers van DIPS. Zijn reactie, gebaseerd op de engelstalige abstract (which I would never consider adequate to actually assess causation): "I do not think this is a DDI. The time course is not too clear. I am assuming that the surgery was done and the patient sent home on day 3. On day 3 he was switched from dalteparin to rivarox. On day 4 he gets readmitted for c/o chest pain and SOB. It seems unlikely that a clot would have formed, grown and then dislodged and caused a pulmonary emboli all in one day. I suspect the patient only received one or two doses of rivarox before the pulmonary symptoms. This is unlikely to be enough to produce a full anticoag effect, with or without concurrent carbamazepine (CBZ). I think the authors should have considered the event to simply be a failure of the dalteparin to prevent a clot. Yes, CBZ does induce 3A4 which is responsible for about 50% of rivarox elimination. Oddly the abstract did not mention the P-gp dependency of rivarox and that CBZ could also induce that pathway of elimination. In summary, while an interaction between CBZ and rivarox most likely occurs, this is not a very robust case report due to what appears to my limited review to be an adverse event (clot formation) that likely occurred prior to the DDI exposure."</p>
---	--	---

Opmerkingen

Per 1-9-2023 is apalutamide toegevoegd aan Standaardlijst CYP3A4-inductoren, en per maart-april lumacaftor.

WFG 12-12-17: standaardlijst CYP3A4-inductoren herzien. De herziene standaardlijst CYP3A4-inductoren bestaat uit: carbamazepine, efavirenz, enzalutamide, fenobarbital, fenytoïne, hypericum, mitotaan, nevirapine, primidon, rifabutine, rifampicine.

WFG 27-1-2015: uitbreiden met standaardlijst CYP3A4-inductoren en hypericum ondanks gebrek aan onderbouwing. Het is mechanistisch te onderbouwen en de gevolgen van therapiefalen zijn ernstig, kleine therapeutische breedte. Het punt is besproken naar aanleiding van herhaaldelijke vragen/verzoeken vanuit de praktijk. * Bronnen: Hansten The Top 100 Drug interactions. A guide to Patient Management. 2013. Cytochrome P450 Enzymes and Transporters Table / Stockley. Stockley IH. Drug Interactions. Ed 10:5-10 / www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DevelopmentResources/DrugInteractionsLabeling/ucm093664.htm#PgpTransport. Table 12. Examples of In Vivo Inhibitors and Inducers of Selected Transporters.

WFG 9-10-2012: actie wordt Ja (was Nee). De interactie is opnieuw bekeken omdat de indicatie van rivaroxaban is uitgebreid en er inmiddels informatie is over een relatie tussen dosis en effect (zie Mega 2012).

Hansten, Stockley: -

PubMed: geen aanvullende info (geraadpleegd december 2014), behalve Altena 2014.

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WFG	Ja	Ja	12 december 2017