

Rivaroxaban + CYP3A4-remmers

M 913

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Mueck W. Br J Clin Pharmacol 2013;76:455-66. doi: 10.1111/bcp.12075.	rivaroxaban + ketoconazol, ritonavir, erytromycine, claritromycine, fluconazol	significante toename rivaroxaban ketoconazol: ↑AUC 2.6x en Cmax 1.7x, ↓CL/F 61% ritonavir: ↑AUC 2.5x en Cmax 1.55x, ↓CL/F 60% matige toename rivaroxaban, niet klinisch relevant erytromycine: ↑AUC 1.34x en Cmax 1.4x, ↓CL/F 25% claritro: ↑AUC 1.54x en Cmax 1.4x, ↓CL/F 35% fluconazol: ↑AUC 1.42x en Cmax 1.3x, ↓CL/F 29% Regime: rivaroxaban 10 mg 1-malig, ketoconazol 400 mg 1dd 4 dagen, ritonavir 600 mg 2dd 8 dagen, claritromycine 500 mg 2dd 5 dagen, erytromycine 500 mg 3dd 5 dagen, fluconazol 400 mg 1dd 6 dagen; vrijwilligers. Auteurs: contribution of CYP3A4/3A5 approx. 18% and CYP2J2 14% of total rivaroxaban elimination. In addition to this oxidative biotransformation, non-CYP-mediated hydrolysis of the amide bonds (14%) and active, transporter-mediated (P-gp, Bcrp) renal excretion of unchanged drug (30%; total renal excretion of unchanged drug: 36%.	3A
SPC Xarelto getallen uit Mueck 2013	rivaroxaban + - ketoconazol - claritromycine - erytromycine - fluconazol	- ↑ AUC rivaroxaban 2.6x en Cmax 1.7x door ketoconazol 400 mg 1 dd Rivaroxaban wordt niet aanbevolen bij gebruik van sterke remmers van zowel CYP3A4 als Pgp, zoals systemische azolen. - ↑ AUC rivaroxaban 1.5x en Cmax 1.4x door claritromycine 500 mg 2 dd - ↑ AUC rivaroxaban 1.3x en Cmax 1.3x door erytromycine 500 mg 3 dd; bij lichte nierfunctiestoornis is de toename 1.6-1.8x, bij matige nierfunctiestoornis is dit 1.6-2x. De stijging in AUC en Cmax door claritromycine (sterke CYP3A4-remmer en matige Pgp-remmer) of door erytromycine (matig sterke remmer CYP3A4 en Pgp) bij normale nierfunctie wordt niet als klinisch relevant beschouwd. - ↑ AUC rivaroxaban 1.4x en Cmax 1.3x door fluconazol 400 mg 1dd Van fluconazol wordt verwacht dat het minder effect heeft op de blootstelling aan rivaroxaban en kan met voorzichtigheid gelijktijdig worden toegediend.	2A

Overig	Stof	Effect
SPC Xarelto	rivaroxaban + azolen	Combinatie met ketoconazol verhoogde de AUC en Cmax, met significante stijgingen van de farmacodynamische effecten, wat kan leiden tot verhoogd risico op bloedingen. Stoffen die slechts één van de eliminatieroutes van rivaroxaban, CYP3A4 of Pgp, sterk remmen, kunnen in mindere mate de plasmaconcentraties rivaroxaban verhogen. → GIC: aan fabrikant gevraagd wat significante stijgingen van farmacodynamische effecten in houden, 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: Nee, de 'farmacodynamische effecten' zijn niet waargenomen maar geëxtrapoleerd. Er is geen lineair verband; vlakke dosis-respons-curve, over 10-40 mg goed, wel meer bloedingen (in de 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%; bleeding requiring medical attention 12.9% vs 16.2%; intracranial bleeding 0.4% vs 0.7%; fatal bleeding 0.1% vs 0.4%
Fralick M. CMAJ 2016;188:669-72. doi: 10.1503/cmaj.150580.	rivaroxaban + claritromycine	casus van bloeding bij combinatie <i>niet in bezit GIC</i>
Heidbuchel H. Eur Heart J 2016 Jun 9. pii: ehw058.	rivaroxaban + remmers	EHRA (European Heart Rhythm Association) Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. - niet combineren: itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol (no data; extrapolatie grootte effect uit data ketoconazol); ritonavir - overweeg dosisverlaging bij ≥2 risicofactoren: claritromycine, erytromycine, fluconazol (no data) - geen advies: diltiazem, verapamil Los van interactie: overweeg dosisverlaging bij ≥2 risicofactoren: verminderde nierfunctie, leeftijd ≥75 jaar, gewicht ≤60 kg, en andere risicofactoren voor bloeding zoals comedatie TAR, anticoagulantia, NSAID's of corticosteroiden, GI-bloeding in anamnese, recente operatie, trombocytopenie, HAS-BLED ≥3.

Opmerkingen

Werkgroep Interacties 2-12-2019: bij fluconazol 150 mg 1-malig of 150 mg 1x per week is geen actie nodig. Hansten top 100: fluconazol 100 mg/dag geeft weinig CYP3A4-remming; bij 200-400 mg/dag is dit meer.

WFG 12-12-2017: advies 'vermijd combinatie' (was 'Vervang zo mogelijk de remmer; fabrikant ontraadt combinatie met ketoconazol, itraconazol of voriconazol.')

WFG 9-10-2012: actie wordt Ja (was Nee). Fluconazol koppelen; geen actie nodig bij fluconazol 1-malig.

De interactie is opnieuw bekeken omdat de indicatie van rivaroxaban is uitgebreid en er inmiddels informatie is over een relatie tussen dosis en bleedingsrisico (Mega 2012).

PubMed: geen aanvullende info (geraadpleegd juni 2012). Niets op posaconazol (mei 2017)

Risicofactoren	SPC/EHRA Atriumfibrilleren: verminderde nierfunctie; verhoogd bleedingsrisico: comedatie TAR, NSAID, cortico's, anticoagulantia; eerdere GI-bloeding; recente chirurgie hersenen/oog; trombocytopenie; HAS-BLED ≥3
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WG IA	Ja	Ja	2 december 2019