

Clopidogrel + Ketoconazol/Erytromycine

M941

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Farid NA. Clin Pharmacol Ther 2007;81:735-41. IPA = inhibition of platelet aggregation; gemeten 'in response tot 20 µmol/l ADP'.	clopidogrel + ketoconazol	bij combinatie met ketoconazol: - afname AUC actieve clopidogrelmetaboliet met 22% na clopidogrel oplaaddosis, en met 29% na laatste clopidogreldosis; afname Cmax met 48% resp. 61%; - afname IPA van 43% naar 15% na clopidogrel oplaaddosis, en van 50% naar 17% 24 uur na de laatste clopidogreldosis. Regime: 18 vrijwilligers krijgen clopidogrel oplaaddosis 300 mg op dag 1, gevolgd door 75 mg/dag op dag 2-6. Na 2 weken washout zelfde regime met ketoconazol 300 mg/dag op dag -3 t/m dag 7.	3A
Lau WC. Circulation 2003;107:32-7.	clopidogrel + erytromycine	plaatjesaggregatie: baseline 93% alleen clopidogrel 42% clopidogrel+erytromycine 55% Regime: 9 vrijwilligers op clopidogrel 75 mg/dag gedurende 6 dagen, na 14 dagen washout gevolgd door erytromycine 250 mg 4x per dag gedurende 4 dagen, gevolgd door clopidogrel+erytromycine gedurende 6 dagen. Stockley commentaar op Lau: note that non-randomised comparisons like Lau cannot account for all differences between patients, and the smaller they are, the more likely that differences could bias the result.	3A

Overig	Stof	Effect
SPC Plavix	clopidogrel	ketoconazol/erytromycine/andere krachtige CYP3A4-remmers niet genoemd. Clopi wordt gedeeltelijk door CYP2C19 gemetaboliseerd; ontraadt combi met matige-krachtige CYP2C19-remmers.
Suh JW. CMAJ 2006;174:1715-22.	clopidogrel + itraconazol	weinig effect itraconazol op remming plaatjesaggregatie na 4 uur, 24 uur en 6 dagen bij 16 vrijwilligers van het CYP3A5 expressor genotype. Bij 16 vrijwilligers met CYP3A5 non-expressor genotype was remming plaatjesaggregatie alleen significant op dag 7. Regime: clopidogrel oplaad 300 mg, gevolgd door 75 mg/dag gedurende 6 dagen. Na 28 dagen washout zelfde regime met voorbehandeling itraconazol 200 mg/dag gedurende 4 dagen. → WFG: niet onderbouwend, gekeken naar effect van combi bij CYP3A5-polymorfisme.

Opmerkingen

WFG: geen analogie 'sterke' CYP3A4-remmers toepassen; metabolisme verloopt via meerdere CYP-enzymen.

PubMed 2009: geen aanvullende gegevens, ook niet voor claritromycine, voriconazol, ritonavir.

Stockley - ketoconazol: the clinical relevance of the pharmacokinetic interaction with ketoconazole is unclear and platelet reactivity studies may not be directly relevant to clinical outcomes, but the level of inhibition of platelet aggregation in about three-quarters of healthy subjects taking ketoconazole with clopidogrel was below the level at which patients are classed as non-responders to clopidogrel, suggesting it may be important.

Stockley - erytromycine: the evidence is limited to Lau, and is not established.

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WFG	Ja	Nee	23 juni 2009