

# Ticagrelor + CYP3A4-inductoren

# M1077

AR-C124910XX: actieve metaboliet, equipotent aan ticagrelor

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Weeks P. Ann Pharmacother 2014;48:644-7.  PRU: P2Y12 Reaction Units	ticagrelor + fenytoïne	verbetering effect ticagrelor <u>na staken</u> fenytoïne bij man (71) na plaatsing twee drug-eluting stents. Fenytoïne werd na ingreep herstart → GIC: onbekend wanneer fenytoïne is gestaakt voor de ingreep. Start ticagrelor (oplaad 180 mg, daarna 90 mg 2 dd). Op dag 2 van ticagrelor is fenytoïne vervangen door levetiracetam. Dag 3 na ingreep: plaatjesaggregatie 228 PRU, absolute platelet count 215000, fenytoïnespiegel 1.28 µg/ml. Dag 5 na ingreep: plaatjesaggregatie 155 PRU, absolute platelet count 279000, fenytoïnespiegel 0.41 µg/ml (normaal plaatjesaggregatie <100 PRU gedurende ticagrelor vanaf 2 uur na eerste dosis). Auteurs: DIPS score 7 (interaction probable). → WFG: PRU is zwakke surrogaatparameter.	1A
Teng R. Eur J Clin Pharmacol 2013;69:877-83.  IPA: inhibition of platelet aggregation AUEC: area under the effect-time curve	ticagrelor + rifampicine	<u>ticagrelor</u> afname AUC 86% (van 6225 naar 864 ng.h/ml) afname Cmax 73% (van 1091 naar 297.8 ng/ml) afname 1/2 van 8.4 naar 2.8 h  <u>AR-C124910XX</u> afname AUC 46% (van 3378 naar 1816 ng.h/ml) Cmax ongewijzigd afname t1/2 van 10.2 naar 5.1 h  <u>(IPA) en AUEC, zonder vs met rifampicine</u> IPA <sub>12h</sub> : 87% vs 63% IPA <sub>24h</sub> : 70% vs 15% IPA <sub>max</sub> : geen wijziging (96.2 vs 97.9%) AUEC <sub>(0-12)</sub> : geen wijziging (1010 vs 957.3 %*h) AUEC <sub>(0-24)</sub> : afname 27% (van 1955 naar 1421 %*h) → Auteurs: the lack of an effect can be explained by the high plasma concentrations following 180 mg ticagrelor. At such concentrations the IPA achieved will be on the plateau of the sigmoidal plasma concentration-IPA response curve.  Regime: ticagrelor 180 mg 1x op dag 1 en 15, rifampicine 600 mg 1 dd op dag 4-17; 14 gezonde personen. → Auteurs: co-administration of strong CYP3A/P-glycoprotein inducers should be discouraged.	3A
SPC Brilique rev.6 09/10/2014	ticagrelor + rifampicine	afname Cmax en AUC ticagrelor met 73% resp. 86% afname AUC actieve metaboliet met 46%, Cmax onveranderd. → GIC: zelfde getallen als Teng 2013.	1A

Overig	Stof	Effect
SPC Brilique rev.6 09/10/2014	ticagrelor	ticagrelor is substraat voor CYP3A4 en P-gp. Bij combinatie met sterke CYP3A4-inductoren* wordt mogelijk de blootstelling en werkzaamheid van ticagrelor verminderd. * zoals fenytoïne, carbamazepine, fenobarbital.
EPAR Brilique p. 22 07/01/2011	ticagrelor + krachtige inductoren (niet gespecificeerd)	toename 'primary efficacy events' van 8.8% naar 12.5% bij combinatie ticagrelor met krachtige CYP3A4 inductoren in vergelijking met ticagrelor alleen → GIC: niet bekend wat/hoe men gemeten heeft en om welke inductoren het gaat.

Brilique - Procedural steps taken and scientific information after the authorisation 09/10/2014 www.ema.europa.eu. Geraadpleegd 12-1-2015	ticagrelor + dexametason	Based on the provided references on the potential for interaction with dexamethasone it is agreed that dexamethasone should not be classified as a strong inducer of CYP3A4 as the inducing effect of dexamethasone seems to be less pronounced than the effect of rifampicin. This conclusion is mainly based on the study by Hellmann et al. Although it is still not clear whether dexamethasone should be classified as a weak or a moderate 3A4 inducer, the deletion of dexamethasone from the list of strong inhibitors is sufficiently justified.
Teng R. Eur J Clin Pharmacol 2010;66:487-96	ticagrelor	lineaire toename (regressiecoëfficiënt >0.99) tussen dosis ticagrelor en AUC / Cmax ticagrelor en actieve metaboliet. Bij dosis 0.1 en 0.3 mg ticagrelor waren plasmaconcentraties niet detecteerbaar. Inhibitie plaatjesaggregatie was dosisafhankelijk, geen duidelijke inhibitie plaatjesaggregatie gezien bij dosis <30 mg. Toename bloedingstijd na toediening ticagrelor, maar geen duidelijke dosis-respons relatie. Bij dosis tot 10 mg was geen verschil in bloedingstijd in vergelijking met placebo. Regime: studie 1: single-dose ticagrelor 0.1-30 mg onder 25 gezonde personen; studie 2: single-dose ticagrelor 30-400 mg onder 13 gezonde personen.
Butler K. Br J Clin Pharmacol 2010;70:65-77	ticagrelor	toename AUC ticagrelor en actieve metaboliet met factor 2.37 resp. 2.32 bij verdubbelen dosering ticagrelor. Geen duidelijke relatie tussen dosis of plasmaconcentratie met bloedingstijd. Onderzoek onder 32 gezonde personen, ticagrelor 50-600 mg 1 dd of 50-300 mg 2 dd.
Teng R. Drug Metabol Dispos 2010;38:1514-21.	ticagrelor	verondersteld wordt dat belangrijkste effect op plaatjes van ticagrelor komt, aangezien AR-C124910XX in concentratie van ongeveer 40% van ticagrelor aanwezig is.

### Opmerkingen

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](http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DevelopmentResources/DrugInteractionsLabeling/ucm093664.htm#PgpTransport). Table 12. Examples of In Vivo Inhibitors and Inducers of Selected Transporters.

Stockley (rifampicine): information is limited but is in line with the known disposition of these drugs. Concurrent use can reduce ticagrelor exposure, and as the effect is marked, this would be expected to result in decreased ticagrelor efficacy.

SPC Tegretol, Tracleer, Primidon, fenobarbital, Rifadin, Diphantoïne, Rifabutin: ticagrelor niet genoemd.

Pubmed dec 2014: niets op carbamazepine, rifabutine, fenobarbital, bosentan, hypericum.

WFG 01-11-2011: volgens EPAR toename primary efficacy events, dus mogelijk meer trombotische complicaties. Bij een dergelijk middel kan men zich nauwelijks veroorloven dat het niet werkt.

Alleen rifampicine koppelen. Dit is conform de standaardlijst CYP3A4-inductoren, vastgesteld in WFG 27-10-2009.

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WFG	Ja	Ja	12 december 2017