

Ticagrelor + CYP3A4-remmers

M1078

AR-C124910XX; actieve metaboliet, equipotent aan ticagrelor

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
SPC Brilique	ticagrelor + ketoconazol	toename Cmax en AUC ticagrelor met factor 2.4 resp. 7.3 na toevoeging van ketoconazol; afname Cmax en AUC actieve metaboliet met 89% resp 56%.	1A

Overig	Stof	Effect
SPC Brilique	ticagrelor + andere CYP3A4-remmers ticagrelor	van andere sterke CYP3A4-remmers* wordt soortgelijk effect verwacht als van ketoconazol, gelijktijdig gebruik is gecontra-indiceerd. * vlg SPC claritromycine, ritonavir, atazanavir. Erytromycine: niet gecontraïndiceerd ticagrelor wordt goed verdragen in enkelvoudige doseringen tot 900 mg. Gastro-intestinale toxiciteit was dosisbeperkende factor tijdens enkelvoudige oplopende dosisstudie. Overige klinisch relevante bijwerkingen na overdosering: dyspnoe en ventriculaire pauzes. Het te verwachten effect van overdosering is verlengde duur van het risico op bloedingen. → WFG: bij patiënten in acute fase myocardinfarct is vaak sprake van bradycardie; niet bekend of bijwerkingen door ticagrelor en/of de metaboliet komen.
Teng R. Eur J Clin Pharmacol 2010;66:487-96	ticagrelor	lineaire toename ($r^2 > 0.99$) tussen dosis ticagrelor en AUC / Cmax ticagrelor en actieve metaboliet. Inhibitie plaatjesaggregatie was dosisafhankelijk, bij doses 100-400 mg was inhibitie bijna volledig 2h na toediening en bleef zo tot 4h na toediening, vermindering inhibitie zichtbaar na 12-24h. Inhibitie plaatjesaggregatie (IPA) steeg met toenemende AUC, met plateau nadat 100% was bereikt. Toename bloedingstijd na toediening ticagrelor, maar geen duidelijke dosis-respons relatie. Geen van de personen met 400 mg ticagrelor had bloedingstijd >30 min. 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 01-11-2011: na veel discussie toch actie Ja, ook al is de dosis-effect-relatie niet bekend. Ticagrelor heeft echter bij overdosering een aantal ernstige bijwerkingen zoals bradycardie en dyspnoe (bij 10% gebruikers). Niet bekend of bijwerkingen dosisgebonden en/of metabolietgebonden zijn en dus ook niet of risico hierop toeneemt of juist afneemt. Bij patiënten in de acute fase van een myocardinfarct is vaak sprake van bradycardie.

SPC's Nizoral, Trisporal, Klacid, Erytrocine en Vfend noemen de interactie met ticagrelor niet. Stockley, Hansten, Pubmed, clinicaltrials.gov, Fabrikant Brilique: geen aanvullende informatie.

Risicogroep	
-------------	--

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WFG	Ja	Ja	1 november 2011