

Apixaban + CYP3A4-remmers	MFB 1111
----------------------------------	-----------------

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Frost CE. Br J Clin Pharmacol 2015;79:838-46. doi: 10.1111/bcp.12541.	apixaban + ketoconazol	↑apixaban Cmax 1.6x, AUC 2x, t1/2 1.2x (met 2.5h) Regime: apixaban 10 mg op dag 1+7, ketoconazol 400 mg 1dd op dag 4-9; 18 vrijwilligers Auteurs: kleine toename t1/2 door ketoconazol suggereert dat de toename AUC/Cmax niet alleen door wijziging klaring komt, maar ook door remming intestinaal/hepatisch CYP3A4 en P-gp-mediated intestinal efflux.	3A
SPC Eliquis	apixaban + ketoconazol	GIC: getallen uit Frost 2015. toename AUC apixaban 2x en Cmax 1.6x door ketoconazol 400 mg 1dd	1A

Overig	Stof	Effect	
SPC Eliquis	apixaban + - itraconazol - voriconazol - posaconazol - ritonavir	Apixaban niet aangeraden bij combinatie met sterke remmers van CYP3A4/P-gp (ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol, ritonavir). Geen dosisaanpassing nodig bij minder krachtige remmers. Bij gecontroleerde klinische onderzoeken had apixaban 50 mg/dag (10x de max. aanbevolen dosering) ged. 3-7dagen bij vrijwilligers geen klinisch relevante negatieve effecten. → WFG 2012: 3-7 dagen is te kort om iets te zeggen over het risico op bloeding; dit gebeurt pas bij langer gebruik.	
EPAREliquis	apixaban	dose-response study CV185010: apixaban5 and 10 QD and and BID, 2.5 mg BID and 20mg QD were compared to enoxa- parin 30 mg BID or warfarin in patients undergoing knee surgery. Results: no significant dose response can be observed in the incidence of VTE/death, contrary to an obviousdose response for bleeding incidence. The dose choice appears to be limited to 2.5 bid and 5 mg QD, the onlydoses associated with lower bleeding incidences than enoxaparin. The incidence of death, orsymptomatic PE appears sporadic, with one case of symptomatic PE each in the apixaban 20 mg QDand 10 mg BID and 2 in the enoxaparin group, and one case of death in the apixaban 2.5 mg BID.2.5 mg BID appears to be associated with a trend of better efficacy andlesser major bleeding events (0% vs 2.6% with the once daily administration of 5 mg) whenexposure (AUC)-response is taken into account. → GIC: zie staafdiagram aan het eind Risicoanalyse.	
Heidbuchel H. Eur Heart J 2016 Jun 9. pii: ehw058.	apixaban + 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 (no data) - geen advies: kinidine, verapamil, ciclosporine, tacrolimus, claritromycine, erytromycine, fluconazol (no data) - los van interactie: overweeg dosisverlaging bij ≥2 risico- factoren: verminderde nierfunctie, leeftijd ≥75 jaar, gewicht ≤60 kg, en andere risicofactoren voor bloeding zoals comedicatie TAR, anticoagulantia, NSAID's of cortico- steroïden, GI-bloeding in anamnese, recente operatie, trombocytopenie, HAS-BLED ≥3.	
Zhang D. Drug Metab Dispos 2013;41:827-35.	apixaban	in vitro: apixaban is substraat voor de effluxtransporters P-gp en breast cancer resistance protein (BCRP).	

<p>Flaker G. J Am CollCardiol 2014;64:1541-50. doi: 10.1016/j.jacc.2014.07.967.</p> <p>ARISTOTLE trial (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation).</p>	<p>apixaban, warfarine, amiodaron</p>	<p>Patients on <u>warfarin and amiodarone</u> had time in the therapeutic range that was lower than patients not on amiodarone (56.5% vs 63.0%). More amiodarone-treated patients had a stroke or a systemic embolism (1.58 vs 1.19%/year). Overall mortality and major bleeding rates were elevated, but were not significantly different in amiodarone-treated patients and patients not on amiodarone.</p> <p>When comparing <u>apixaban</u> with warfarin, patients who received amiodarone had a stroke or a systemic embolism rate of 1.24 vs 1.85%/year, death of 4.15 vs 5.65%/year, and major bleeding of 1.86 vs 3.06%/year. In patients who did not receive amiodarone, the stroke or systemic embolism rate was 1.29 vs 1.57%/year, death was 3.43 vs 3.68%/year, and major bleeding was 2.18 vs 3.03%/year. The interaction p values for amiodarone use by apixaban treatment effects were not significant.</p> <p>CONCLUSIONS: Amiodarone use was associated with significantly increased stroke and systemic embolism risk and a lower time in the therapeutic range when used with warfarin. Apixaban consistently reduced the rate of stroke and systemic embolism, death, and major bleeding compared with warfarin in amiodarone-treated patients and patients who were not on amiodarone.</p>
---	---	---

Opmerkingen

WFG 12-12-2017: advies 'vermijd combinatie' (was 'Vervang zo mogelijk de remmer; combinatie met krachtige remmers wordt ontraden door de fabrikant en EHRA-richtlijn Atriumfibrilleren; dosisaanpassing is niet nodig bij claritromycine en erytromycine.')

WFG 12-7-16: Apixaban is substraat CP3A4 en P-gp; analogie toepassen, dus standaardlijst CYP3A4-remmers koppelen (ipv alleen ketoconazol). Van de P-gp-remmers alleen posaconazol koppelen, want die wordt ontraden door zowel de EHRA-richtlijn als het SPC.

De overige P-gp-remmers amiodaron, kinidine, verapamil, fluconazol, ciclosporine en tacrolimus, niet koppelen (want 'no data' volgens ESC-richtlijn, of geen dosisaanpassing nodig volgens SPC).

Interactie met claritromycine of erytromycine mechanistisch gezien aanneembaar is. Maar een DOAC wordt lang gebruikt, terwijl erytromycine vaak een kuurtje is; het bloedingsrisico is cumulatief.

Stockley, Hansten, PubMed mei 2016: niets op overige remmers. Niets op posaconazol/fluconazol (mei 2017)

WFG 27-3-2012: risico op bloeding neemt toe met de dosis (2.5% bij 5 mg/dag - 6% bij 10 mg/dag - 10% bij 20 mg/dag), dat is een stevige verschuiving (bij een cumarine wil je hiervoor ook gewaarschuwd worden).

Apixaban grijpt diep in op de stollingscascade, het kan niet anders dat dosisverhoging het bloedingrisico verhoogt. Apixaban kan niet worden gecoupeerd. Koppelen: ketoconazol en diltiazem want bewijs voor, rest niet koppelen want het mechanisme loopt via P-gp en CYP3A. Naproxen loopt via IA 11002, DOAC+NSAID.

Risicofactoren	SPC/EHRA Atriumfibrilleren: ≥80 jaar, ≤60 kg, Clcr 10-30 ml/min; verhoogd bloedingsrisico: comediatie TAR, NSAID, cortico's, anticoagulantia; eerdere GI-bloeding; recente chirurgie hersenen/oog; trombocytopenie; HAS-BLED ≥3
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WFG	Ja	Ja	12 december 2017

