

Dabigatran + P-gp-remmers

(p)VTE: (profylaxe) veneuze trombo-embolie AF: atriumfibrilleren

MFB 1112

DE: dabigatranetexilaat

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
zie afzonderlijke onderdelen			

Overig	Stof	Effect												
<p>EPAR Pradaxa Doc.Ref.: EMA/174363/2008</p>	dabigatran	<p>p.34 ev The rate of major bleeding events in the trials with pre-operative randomisation was 1.3% in DAB 150 mg, 1.8% in DAB 220 mg. Any bleeding event was seen in 13.8% in DAB 150mg, 13.8% in DAB 220 mg.</p> <p>Efficacy and safety results in the EU studies show a clear dose-effect of DAB for anticoagulation. The objective of non-inferiority of DAB on total VTE and all-cause mortality was met in comparison with enoxaparin for both dosages 220 mg and 150 mg.</p> <p>There is a trend to higher efficacy of DAB 220 mg compared with enoxaparin, associated with an increased bleeding risk. On the opposite, with DAB 150 mg, there is a trend to lower efficacy compared with enoxaparin, associated with a lower bleeding risk, which might be useful for some at risk populations (patients with moderate renal impairment, elderly) which have increased DAB exposure. It is important to underline that the PK characteristics of DAB i.e low bio-availability (6.5%) with a very large interindividual variability, the concentration-effect relationship and the bleeding risks strongly suggest that drug monitoring is needed.</p> <p>Er bestaat relatie tussen de dabigatranspiegel en APTT. Bepaling van APTT geeft een kwalitatieve indicatie van het anticoagulerende effect, maar is niet geschikt om het effect te kwantificeren.</p>												
<p>Heidbuechel H. Eur Heart J 2016 Jun 9. pii: ehw058. [Epub ahead of print].</p> <p>EHRA: European Heart Rhythm Association</p>	dabigatran + P-gp-remmers	<p>EHRA Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Vermijd/CI: ketoconazol, itraconazol, posa, voriconazol - Niet aanbevolen (no data): ciclosporine, tacrolimus, ritonavir - Verlaag dosering bij verapamil 150→110 mg 2dd - Overweeg dosisverlaging bij ≥2 risicofactoren* bij combi met amiodaron, kinidine, erytromycine, claritromycine, * verminderde nierfunctie, ≤ 60 kg, ≥ 75j; verhoogd bloedingsrisico: comediatie TAR, NSAID, cortico, anticoagulantia; eerdere GI-bloeding; recente chirurgie hersenen/oog; trombocytopenie; HAS-BLED ≥3 												
<p>www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DevelopmentResources/DrugInteractionsLabeling/ucm093664.htm#PgTransport</p>	P-gp-remming	<p>Dabigatran staat op de FDA-lijst van P-gp-substraten. P-gp-remmer IC50-waarden obv digoxine als modelsubstraat:</p> <table border="0"> <tr> <td>Ketoconazole</td> <td>1.2 µM</td> <td>Cyclosporin A</td> <td>1.3 µM</td> </tr> <tr> <td>Quinidine</td> <td>2.2 µM</td> <td>Tacrolimus</td> <td>0.74 µM</td> </tr> <tr> <td>Verapamil</td> <td>2.1 µM</td> <td></td> <td></td> </tr> </table>	Ketoconazole	1.2 µM	Cyclosporin A	1.3 µM	Quinidine	2.2 µM	Tacrolimus	0.74 µM	Verapamil	2.1 µM		
Ketoconazole	1.2 µM	Cyclosporin A	1.3 µM											
Quinidine	2.2 µM	Tacrolimus	0.74 µM											
Verapamil	2.1 µM													
<p>Eriksson BI. J Thromb Haemost 2004;2:1573-80</p>	dabigatran	<p>geen 'major bleeding events' in dose escalating safety studie met 314 patiënten die dabigatran 2 dd (12.5, 25, 50, 100, 150, 200 en 300 mg) of 1 dd (150 and 300 mg) kregen. Conclusie auteurs: dabigatran heeft een acceptabel veiligheidsprofiel met een therapeutisch venster boven 12.5 mg en onder 300 mg 2dd. → WFG: een dose escalating-studie is niet gepowerd om bijwerkingen aan te tonen</p>												
<p>Stangier J. Br J Clin Pharmacol 2007;64:292-303</p>	dabigatran	<p>studie met vrijwilligers die dabigatran 10-400 mg 1-malig of 50-400 mg 3dd gedurende 6 dagen kregen. Tijdcures voor APTT, INR, TT en ECT ('ecarin clotting time') liepen parallel met plasmaconcentratie-tijdcures, en was dosis-afhankelijk. Bij 400 mg 3dd werden verhoogde waardes gezien tov uitgangswaardes: APTT 3.1x, INR 3.5x, TT 29x en ECT 9.5x.</p>												

Opmerkingen

Werkgroep Interacties & MFB's 16-2-2023: standaardlijst 'krachtige' P-gp-remmers koppelen (amiodaron, ciclosporine, erytromycine, itraconazol, ketoconazol, kinidine, verapamil en ritonavir). De meeste remmers waren al gekoppeld. Erytromycine komt er dus bij. Bij bewijs voor 1 remmer uit de standaardlijst, worden ook de overige stoffen van de lijst gekoppeld; voorwaarde is dat de stof een puur P-gp-substraat is. Ritonavir loop via M 1010.

Amiodaron bovendien: Periode na staken Remmer alleen bij remmer met lange t_{1/2} (zoals amiodaron) en dan pragmatisch 3x t_{1/2} aanhouden; dit betekent voor amiodaron (3x 53 dagen) 160 dagen (Werkgroep Interacties & MFB's 19-9-2019).

Tacrolimus wordt verwijderd, want was gebaseerd op extrapolatie op extrapolatie en derhalve te indirecte onderbouwing (was destijds gekoppeld omdat het spc Pradaxa tacrolimus 'vergelijkbaar vond met ciclosporine obv in vitro data', en ciclosporine weer 'vergelijkbaar vond met ketoconazol obv in vitro data').

WFG 12-12-17: advies 'vermijd combinatie' (ipv fabrikant ontraadt of adviseert dosisverlaging) plus toevoeging "Als de combinatie toch wordt voorgeschreven, wordt verlagen van de dosering niet aanbevolen omdat dit kan leiden tot onderbehandeling en dus meer risico op trombose."

GIC 2012: een toename AUC dabigatran met factor 2.5 leidt in geval van pVTE (= 220 mg 1dd) tot een fictieve dosis van = '550 mg' 1dd en in geval van AF (= 150 mg 2dd) tot een fictieve dosis van = '375 mg' 2dd.

GIC 2018: de WFG hanteert geen standaardlijst krachtige P-gp-remmers. Stoffen die worden aangemerkt als zijnde P-gp-remmer, zonder onderbouwing voor de interactie in de literatuur, worden niet gekoppeld.

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WG IA	Ja	Ja	16 februari 2023

Dabigatran + Ketoconazol

A

(p)VTE: (profylaxe) veneuze trombo-embolie

AF: atriumfibrilleren

DE: dabigatranetexilaat

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
SPC Pradaxa + EPAR (p.28)	dabigatran + ketoconazol	↑ AUC dabigatran 2.53x en C _{max} 2.5x Regime: ketoconazol 400 mg 1dd gedurende 16 dagen en 1-malig dabigatran 150 mg bij 24 vrijwil. Combinatie is gecontraïndiceerd.	1A

Overig	Stof	Effect
-		

Opmerkingen

Stockley: interactie met ketoconazol lijkt 'established'; de mate van remming verschilt nogal per P-gp-remmer. Voor alle P-gp-remmers lijkt monitoring op bloeding/anemie zinvol. PubMed: geen gegevens.

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WFG	Ja	Ja	12 december 2017

Dabigatran + Amiodaron

B

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
SPC Pradaxa + informatie fabrikant	dabigatran + amiodaron	toename AUC dabigatran met 60% en Cmax met 50% bij combinatie met amiodaron in vrijwilligers. 2 groepen met elk 12 vrijwilligers: 1 groep 4 dagen dabigatran en op dag 4 amiodaron 600 mg, 1 groep alleen dabigatran.	1A

Overig	Stof	Effect
SPC Pradaxa	dabigatran + amiodaron	<p>profylaxe VTE: 75 mg binnen 1-4 uur na de operatie, vervolgens 150 mg 1x per dag</p> <p>AF/VTE: dosisaanpassing dabigatran is niet nodig →Vraag aan fabrikant: hoe is dit verschil te verklaren? zie verder bij Opmerkingen.</p> <p>mechanisme niet volledig opgehelderd. Amiodaron is een P-gp-remmer, dabigatran is substraat voor P-gp. Gezien de lange t_{1/2} van amiodaron, kan de interactie nog weken na stoppen amiodaron bestaan. Dosering dabigatran bij pVTE verlagen tot 150 mg 1x per dag.</p>

Opmerkingen

WFG 27-3-2012: na veel discussie pragmatisch toch gekozen voor actie Ja (was actie Nee), en dan duidelijk maken in het advies dat dit van de fabrikant afkomt. Het blijft vreemd dat de fabrikant niet duidelijk kan maken/weet te onderbouwen waarom bij AF geen actie nodig is, en bij pVTE wel terwijl dat theoretisch is. Er zijn alternatieven voor dabigatran, nl een laag-moleculairgewicht heparine bij pVTE en een VKA bij AF. → GIC: een toename AUC dabigatran met factor 1.6 leidt in geval van AF (dosering 150 mg 2dd) tot een fictieve dosis van '240 mg' 2dd.

Vraag aan fabrikant: hoe is dit verschil te verklaren?

Antwoord: bij pVTE is deze dosisaanpassing op basis van theoretische overwegingen genomen aangezien er weinig patiënten met deze medicijnen in de pVTE preventie onderzoeken zaten en het gelijktijdig gebruik maximaal 35 dagen. Bij de AF-studies was de patiënten populatie veel groter en de studieduur langer (patiënten gebruikten minimaal 1 jaar dabigatran). Alhoewel deze middelen de plasmaconcentraties verhogen werd er daar geen klinisch relevante interactie gezien (bv meer bloedingen) met amiodaron in de RELY studie (N Engl J Med 2009;361:1139-51). Deze middelen worden dus genoemd als factoren die plasmaconcentraties verhogen en een arts zou kunnen besluiten daarom de dosis te verlagen (bv bij patiënten met laag tromboembolische risico en combinatie van risicofactoren voor bloedingen (SPC 150 mg, tabel 1) en paragraaf 4.2 Patiënten met risico op bloedingen).

PubMed oktober 2011: geen gegevens.

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WFG	als A		

Dabigatran + Kinidine

C

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
SPC Pradaxa	dabigatran + kinidine	↑ AUC dabigatran met 53% en Cmax met 56% Regime: dabigatran x mg 2dd gedurende 3 dagen en kinidine 200 mg elke 2 uur tot een totale dosis van 1000 mg; → GIC: sterkte dabigatran niet vermeld.	1A

Overig	Stof	Effect
SPC Pradaxa	dabigatran + kinidine	bij pVTE: dabigatranverlagen naar 150 mg/dag bij AF/VTE: dosisaanpassing dabigatran is niet nodig → Vraag aan fabrikant: hoe is dit verschil te verklaren? zie verder bij Opmerkingen bij Dabigatran + amiodaron.
George S. Blood Coagul Fibrinolysis 2019;30:42-46.	dabigatran + kinidine	casus: ongecontroleerde bloeding, nierschade en aanhoudende coagulopathie ondanks multiple idarucizumab doses en transfusie; men kwam er achteraf achter dat ook kinidine werd gebruikt. De auteurs schrijven daar mogelijk de symptomen aan toe.

Opmerkingen

WFG 27-3-2012: na veel discussie pragmatisch toch gekozen voor actie Ja (was actie Nee), en dan duidelijk maken in het advies dat dit van de fabrikant afkomt. Het blijft vreemd dat de fabrikant niet duidelijk kan maken/weet te onderbouwen waarom bij AF geen actie nodig is, en bij pVTE wel terwijl dat theoretisch is. Er zijn alternatieven voor dabigatran, nl een laag-moleculairgewicht heparine bij pVTE en een VKA bij AF. → Zie verder bij Opmerkingen bij Dabigatran + Amiodaron.

GIC: een toename AUC dabigatran met factor 1.6 leidt in geval van AF (dosering 150 mg 2dd) tot een fictieve dosis van '240 mg' 2dd.

WFG januari 2009: beoordeeld als Nee/Nee, op basis van informatie fabrikant, een cross-over studie met vrijwilligers. Op dag 1 en 2 dabigatran 150 mg 2x per dag, op dag 3 dabigatran 150 mg plus kinidine 600 mg. De vergelijkende arm kreeg alleen dabigatran. Deze studie is gestaakt vanwege bijwerkingen die bekend zijn van kinidine. → WFG: is geen onderbouwing, want niet bekend wat effect van alleen kinidine zou zijn. Zegt eigenlijk niets over een interactie. Volgens het destijds SPC Pradaxa was gelijktijdige behandeling met kinidine gecontraïndiceerd.

PubMed: geen gegevens.

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WFG	als A		

Dabigatran + Verapamil

D

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
SPC Pradaxa + info fabrikant	dabigatran + verapamil	<p>toename AUC en Cmax dabigatran: -dabigatran 1 uur na verapamil: ↑ AUC 50% en Cmax 60%; bij een dubbele dosis verapamil (120 mg 4dd) is dit lager, 30% resp. 40%; -dabigatran 2 uur vóór verapamil: ↑ AUC 20% en Cmax 10% (klinisch niet relevant). Regime: dabigatran 150 mg 1-malig en verapamil 120 mg 2dd 13 dagen gewoon preparaat (steady state)</p> <p>-dabigatran 1 uur ná verapamil: ↑ AUC 150% en Cmax 180%; Regime: dabigatran 150 mg 1-malig en verapamil 120 mg 1-malig gewoon preparaat</p> <p>- verapamil met gereguleerde afgifte: ↑ AUC 70% en Cmax 90% Regime: dabigatran 150 mg 1-malig en verapamil 240 mg 1-malig.</p> <p>→ GIC: effect op dabigatran bij steady state verapamil is veel kleiner dan bij 1-malig verapamil</p>	1A

Overig	Stof	Effect
SPC Pradaxa	dabigatran + verapamil	<p>bij pVTE: dabigatran verlagen naar 150 mg/dag bij normale nierfunctie; overweeg doseringsverlaging tot 75 mg/dag bij creatinineklaring 30-50 ml/min bij AF/VTE: dabigatran verlagen naar 110 mg 2dd; geen uitspraak over extra dosisverlaging bij verminderde nierfunctie. →Vraag aan fabrikant: doet verminderde nierfunctie er niet toe bij atriumfibrilleren? zie verder bij Opmerkingen.</p>
Pham P. JAMA Netw Open 2020;3(4):e203593.	dabigatran + verapamil, diltiazem	<p>comparative effectiveness active comparator cohort study Dabigatran: overall bleeding rate 52% resp. 43% higher with verapamil or diltiazem vs amlodipine resp. metoprolol. Bleeding rates for dabigatran with verapamil or diltiazem were higher overall for other bleeding types (244.9 vs 158.4 per 1000 person-years; adjusted hazard ratios of overall GI bleeding 2.16; minor bleeding 1.56; minor GI bleeding 2.16). Methods: comparative effectiveness active comparator cohort study; patients on Dabigatran + verapamil or diltiazem (n=750-764) were compared with patients on Dabigatran + amlodipine (n=1316) or Dabigatran + metoprolol (n=1334). Conclusions: we found increased bleeding risk associated with dabigatran when used concomitantly with the P-gp inhibitors verapamil and diltiazem in individuals with normal kidney function.</p>

Opmerkingen

Werkgroep Interacties & MFB's 16-2-2023: diltiazem komt niet op de standaardlijst P-gp-remmers en wordt niet gekoppeld aan dabigatran. De studie van Pham 2020 biedt geen onderbouwing, er is geen subanalyse obv diltiazem OF verapamil gedaan dus je weet het effect van diltiazem niet; wellicht confounding?

WFG 27-3-2012: na veel discussie pragmatisch toch gekozen voor actie Ja (was actie Nee), en dan duidelijk maken in het advies dat dit van de fabrikant afkomt. Het blijft vreemd dat de fabrikant niet duidelijk kan maken/weet te onderbouwen waarom bij combinatie met verapamil bij AF wel dosisverlaging nodig is, terwijl dat bij combinatie met amiodaron of kinidine niet hoeft en het om dezelfde orde van grootte gaat (↑ 1.5x). Het effect met verapamil bij 1-malige toediening van verapamil is groter dan bij steady state (↑ 2.5-2.8x vs 1.5x).

GIC: een toename AUC dabigatran met factor 1.6 (= verapamil steady state) leidt bij AF (dosering 150 mg 2dd) tot een fictieve dosis van '240 mg' 2dd. Een toename AUC dabigatran met factor 2.5 (= 1-malig verapamil) leidt bij AF tot een fictieve dosis van '375 mg' 2dd.

Vraag aan fabrikant: waarom wordt dosisverlaging wel geadviseerd bij verapamil en niet bij amiodaron en kinidine (ook toename AUC 1.6x)? Antwoord: waarschijnlijk heeft de EMA ook de interactiestudies meegewogen waarin verapamil 1-malig is gegeven en daarna een soort midden positie ingenomen: niet ontraden en niet niets doen, maar een dosisaanpassing naar 110mg.

Vraag aan fabrikant: doet verminderde nierfunctie er niet toe bij atriumfibrilleren? Antwoord: ook nierfunctie is gerelateerd aan verhoogde plasmaconcentraties maar leidde in RELY niet tot meer bloedingen. Staat ook vermeld in tabel 1 SPC 150mg en kan dus leiden tot dosisverlaging. Creatinineklaring <30ml/min is contraïndicatie aangezien deze patiënten niet in RELY of pVTE studies zijn meegenomen.

SPC Pradaxa (bij pVTE): verapamil is remmer van P-gp, dabigatranetexilaat is substraat voor P-gp.

Stockley: verwijst naar productinformatie.

PubMed: geen gegevens.

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WFG	als A		

Dabigatran + Ciclosporine, Itraconazol

E

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
--			

Overig	Stof	Effect
SPC Pradaxa	dabigatran + ciclosporine, itraconazol	Op basis van in-vitro resultaten kan een vergelijkbaar effect als bij ketoconazol worden verwacht. Combinatie is gecontraïndiceerd, want sterke P-gp-remmers.
Data on file van fabrikant april 2013 Boehringer Ingelheim Nonclinical Report PK0736T, PK0927T U07-3554-02	P-gp-remming	The apparent IC50 values of the P-gp modulators were as follows: Amiodarone >10 µM Cyclosporin A 0.686 µM Ketoconazole 3.38 µM Itraconazole 0.470 µM Quinidine 32.5 µM Tacrolimus 0.662 µM Verapamil 32.1 µM Clarithromycin 28.3 µM "Van ketoconazol is bekend dat dit in vrijwilligers leidt tot toename van dabigatran plasmaconcentraties. Bijgevoegd in vitro onderzoek (data on file) waarin is onderzocht in hoeverre de verschillende medicijnen P-gp transport remmen. Itraconazol, ciclosporine en tacrolimus doet dit in vitro bij lagere concentraties dan ketoconazol. Op basis van deze resultaten heeft de EMA besloten ook voor deze middelen een contra indicatie te definiëren."

Opmerkingen

Werkgroep Interacties & MFB's 16-2-2023: tacrolimus wordt verwijderd, want was gebaseerd op extrapolatie op extrapolatie en derhalve te indirecte onderbouwing (was destijds gekoppeld omdat het spc Pradaxa tacrolimus 'vergelijkbaar vond met ciclosporine obv in vitro data', en ciclosporine weer 'vergelijkbaar vond met ketoconazol obv in vitro data').

WFG 14-5-2013: toevoegen ciclosporine, itraconazol, tacrolimus obv mechanisme 'P-gp-remming'. Bij advies de mogelijke alternatieven verwijderen (VKA bij atriumfibrilleren en LMWH bij pVTE), omdat je ook dabigatran zou kunnen vervangen door een andere DOAC.

Over een jaar de interactie evalueren. De getallen voor IC50-waarden kunnen niet worden vertaald naar in vivo. GIC: volgens onze criteria zouden we de interactie met ciclosporine, itraconazol, tacrolimus niet beoordelen omdat er geen bewijs is. Anderzijds betreft het een nieuw middel met (potentieel) ernstig bloedingsrisico waarop men slecht kan monitoren dan wel couperen. Ook lijkt een toename van dabigatran aannemelijk, gezien het mechanisme van P-gp-remming.

Stockley: interactie met ketoconazol lijkt 'established'; de mate van remming verschilt nogal per P-gp-remmer. Voor alle P-gp-remmers lijkt monitoring op bloeding/anemie zinvol.

SPC Pradaxa: dronedaron verhoogt Cmax/AUC met een factor 2.3-2.4, gecontraïndiceerd.

GIC: dronedaron is nog steeds niet in de handel in Nederland. De WFG beoordeelt uitsluitend middelen die in de handel zijn.

PubMed: itraconazol en ciclosporine: geen gegevens.

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WFG	als A		