

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Härtter S. Br J Clin Pharmacol 2012;74:490-500. doi: 10.1111/j.1365- 2125.2012.04218.x.  Zie commentaar + antwoord bij tabel Overig.	dabigatran + rifampicine	- na 7 dagen rifampicine: ↓ AUC met 67% (van 899 naar 297 ng*h/ml) en Cmax met 65.5% (van 110 naar 37.9 ng/ml); geen wijziging t1/2 - na 7 dagen washout (rifampicine 7 dagen gestaakt): ↓ AUC met 18% en Cmax met 20% tov dag 1 - na 14 dagen washout: ↓ AUC met 15% en Cmax met 20% tov dag 1. Regime: dabigatran 150 mg 1x op dag 1; rifampicine 600 mg 1dd op dag 2-8, en dabigatran 150 mg 1x op dag 9, 16 en 23; 22 vrijwilligers, open-label, fixed-sequence, four-period study. Auteurs: combinatie vermijden.	3A
SPC Pradaxa + EPAR	dabigatran + rifampicine	→ getallen uit Härtter 2012. ↓ Cmax dabigatran met 65.5% en AUC met 67% Regime: dabigatran 150 mg, al dan niet met rifampicine 600 mg/dag gedurende 7 dagen; 24 vrijwilligers; studieduur 23 dagen. Combinatie vermijden.	1A
Wiggins BS. Pharmacotherapy 2016;36:e5-7. doi: 10.1002/phar.1698.	dabigatran + fenytoïne	casus: niet-detecteerbare spiegel dabigatran, 10 uur na inname dabigatran bij man op fenytoïne. De man (45) werd gecontroleerd ivm defibrillaties van zijn ICD. Bij review van zijn medicatie werd gebruik van dabigatran 150 mg 2dd en fenytoïne 100 mg 3dd ontdekt, en is naar de spiegel dabigatran gekeken of er een effect was van fenytoïne. Auteurs: patiënt loopt risico op stroke. Volgens de Re-LY studie is het risico op stroke 1.5x zo hoog bij Cmin 28 ng/ml in vergelijking met een gemiddelde Cmin 59 ng/ml (gemeten 10-16h na inname). WFG 14-2-17: alleen kinetisch bewijs en geen dynamisch bewijs.	1A
Laureano M. Am J Med 2016;129:e247-8. doi: 10.1016/j.amjmed.2016.06.017.	dabigatran + carbamazepine	#1 start dabigatran 150 mg 2dd vanwege AF bij man (53) op carbamazepine; bij steady state bleek Cmin 24 ng/mL, activated partial thromboplastin time 31 sec en thrombin clotting time 39 sec. Dosis verhoogd naar 150 mg 3dd. #2 switch van warfarine naar dabigatran bij vrouw (66) op carbamazepine met VTE in anamnese; na 1 week Cmin dabigatran <20 ng/mL en Cmax 41 ng/mL; switch terug naar warfarine. Auteurs: Although no therapeutic range has been established, patients with Cmin <30-50 ng/mL may be at increased risk for thromboembolic events. Both patients had Cmin < 30 ng/mL, despite taking the highest approved dose of dabigatran.	1A

Overig	Stof	Effect
Chin PKL. Br J Clin Pharmacol 2013;75:554-5. +AntwoordHärtter S ea. Br J Clin Pharmacol 2013;75:556.	dabigatran + rifampicine	Chin: waarom combinatie vermijden? Je kunt ook labwaarden meten en dabigatrandosis aanpassen. Härtter: gezien de afname met 67% (dus 1/3 blijft over) zou je de dosis met een factor 3 moeten verhogen naar 450 mg 2dd, dat is nooit uitgeprobeerd. Bovendien een probleem als je rifampicine staakt. Vermijden is beter.
SPC Pradaxa	dabigatran + inductoren	Verwacht wordt dat ook hypericum, carbamazepine en fenytoïne de dabigatranspiegel verlagen. Combinatie vermijden.

EPAR Pradaxa	dabigatran	p. 33-4: PETRO and PETRO-EX studie: DE doses of 600 mg per day produced unacceptable bleeding. Doses of DE below 150 mg per day had high rates of thromboembolic events. It was agreed by the CHMP that the most appropriate daily dose of DE should be above 150mg but below 600mg daily.
Manso G Basic Clin Pharmacol Toxicol 2012;111(suppl.s1):27. [poster abstract]. <i>niet in bezit GIC</i>	dabigatran + inductoren	Geciteerd door Hagen 2016: Manso 2012 reported a patient who experienced a vertebral cardioembolic stroke while receiving dabigatran, amiodarone, phenytoin, phenobarbital, and carbamazepine.
Hager N. Can J Cardiol 2017;33:554.e13-554.e14. doi: 10.1016/j.cjca.2016.10.022.  Chin PK. Drugs R D 2014;14:113-23.	dabigatran + fenytoïne	casus: left atrial thrombus, 4 weken na (her)start fenytoïne 300 mg/dag, bij man (70) op dabigatran 150 mg 2dd sinds een jaar; activated partial thromboplastin time 36 sec, INR 1.1 (GIC: wat moet je met INR bij een DOAC?) Dabigatran gedurende 6 weken vervangen door enoxaparine; fenytoïne afgebouwd en vervangen door leviracetam. Auteurs: 'possible' vlg. DIPS. Chin 2014 published data from a patient receiving dabigatran, phenytoin, and phenobarbital who had a dose-corrected dabigatran C <sub>min</sub> > 3 standard deviations below the cohort mean. The clinical significance was not clear. WFG 14-2-17: niet onderbouwend; dikke man, trombose (in verleden al recidiverende trombus), met vena cava filter; dit maakt het onwaarschijnlijk dat trombus gevolg is van interactie; bovendien geen spiegel dabigatran gemeten.

### Opmerkingen

WFG 27-1-2015: uitbreiden met P-gp-inductoren\* (carbamazepine, fenobarbital, fenytoïne, hypericum) ondanks gebrek aan onderbouwing. Het is mechanistisch te onderbouwen en de gevolgen van therapiefalen zijn ernstig, en kleine therapeutische breedte dabigatran. 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.

[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.

WFG 27-3-2012: een afname AUC dabigatran met 66% leidt in geval van VTE (= 220 mg 1dd) tot een fictieve dosis van = '75 mg' 1dd en in geval van AF (= 150 mg 2dd) tot een fictieve dosis van = '50 mg' 2dd.

In klinische studies zijn met doseringen dabigatran lager dan 150 mg per dag meer gevallen van tromboembolie waargenomen

PubMed: geen gegevens, Stockley verwijst naar productinformatie.

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WFG	Ja	Ja	12 december 2017