

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
SPC Pradaxa (rev.28) 20-5-2019 (deze informatie eerder al ontvangen van fabrikant email 24-3-2014)	dabigatran + ticagrelor	Dabibatranetexilaat 110 mg in steady state (studie 1160.142): - ticagrelor 180 mg 1-malig (oplaaddosis) tegelijk: ↑ dabigatran Cmax 1.65x en AUC 1.49x - ticagrelor 180 mg 1-malig 2 uur NA dabigatran: ↑ dabigatran Cmax 1.24x en AUC 1.27x - ticagrelor 90 mg 2dd (onderhoud) tegelijk: ↑ dabigatran Cmax 1.29x en AUC 1.26x Dabibatranetexilaat 75 mg 1-malig (studie 1160.141): - ticagrelor 180 mg 1-malig (oplaaddosis): ↑ dabigatran Cmax 1.95x en AUC 1.73x - ticagrelor 90 mg 2dd (onderhoud) meermalig: ↑ dabigatran Cmax 1.56x en AUC 1.46x	1A
Pradaxa - EPAR Procedural steps taken and scientific information after the authorisation 17-12-2013 http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000829/human_med_000981.jsp&mid=WC0b01ac058001d124 Geraadpleegd 11-3-2014. DE: dabigatranetexilaat	dabigatran + ticagrelor	The study 1160.141 was investigating the concomitant intake of ticagrelor and Pradaxa in healthy volunteers. A pharmacokinetic interaction between ticagrelor and DE has been shown. Ticagrelor increased dabigatran exposure which is consistent with the hypothesis of P-gp inhibition by ticagrelor at the intestinal wall. The increases in gMean AUC _{0-∞} and Cmax were less than 2-fold in the loading situation and around 1.5-fold under steady state conditions of ticagrelor. Administration of single doses of 75 mg DE and the coadministration of single doses of 75 mg dabigatran with the ticagrelor loading dose and the multiple-dose regimen of ticagrelor was safe, i.e. it did not cause bleeding, in the healthy subjects. The increase in AUC is larger than 1.5-fold and warranted a warning in the SmPC.	1A

Overig	Stof	Effect
SPC Pradaxa	dabigatran + ticagrelor	geen advies verder, wordt alleen genoemd in rubriek Waarschuwingen: combinatie met ticagrelor verhoogt de blootstelling aan dabigatran en kan een farmacodynamische interactie laten zien, die tot een verhoogd risico op bloedingen kan leiden. p.26 VTE preventie: dosering verlagen tot 150 mg 1dd combinatie met lichte tot matig sterke P-gp-remmers, zoals amiodaron, kinidine of verapamil → GIC: ticagrelor wordt hier <u>niet</u> genoemd. p.30 CVA preventie: dosisaanpassing voor gelijktijdig gebruik van amiodaron en kinidine is niet nodig → GIC: ticagrelor wordt hier <u>niet</u> genoemd. p.37 De volgende sterke P-glycoproteïneremmers zijn gecontra-indiceerd: ketoconazol, ciclosporine, itraconazol, tacrolimus. Voorzichtigheid is geboden bij lichte tot matig sterke P-gp-remmers (bv. amiodaron, kinidine, verapamil en ticagrelor).

informatie van fabrikant email 24-3-2014	dabigatran + ticagrelor	<p>Based on the results of studies BI trials 1160.141 and 1160.142 no dose adjustment or dose frequency adjustment is required when Pradaxa is co-administered with ticagrelor.</p> <p>Under steady state ticagrelor conditions of dabigatran and ticagrelor (study 1160.142), the plasma level increase of dabigatran was in the range of clarithromycin which is considered of no clinical relevance. Similar increases can be seen when the loading dose of ticagrelor is given 2 hours after dabigatran etexilate intake. The interaction was also even lower under the maintenance dose of ticagrelor or after a staggered intake of the ticagrelor loading dose (given 2 hours after dabigatran etexilate). When the loading dose of ticagrelor is given at the same time as dabigatran etexilate, the increase of dabigatran was in the range (approx. +50-65%). Risks due to the application of the loading dose of ticagrelor (which is a clinically rather unlikely situation of simultaneous initiation of the two medications), are transient and would occur under controlled clinical conditions.</p> <p>Similar to the concomitant chronic administration of dabigatran etexilate with clarithromycin, a dose adjustment of Pradaxa® is considered not necessary when ticagrelor treatment is given. → GIC: met claritromycine is Ja/Nee (geen actie nodig)</p> <p>The above results do not warrant a standard dose reduction if Pradaxa is taken concomitantly with Ticagrelor. However, as the decision to treat a patient with ticagrelor concomitantly to Pradaxa is dependent upon an assessment of the benefits and risks for each individual patient and the following SPC section must be considered: special warnings and precautions: Haemorrhagic risk: The concomitant use of ticagrelor increases the exposure to dabigatran and may show pharmacodynamic interaction, which may result in an increased risk of bleeding.”</p>
SPC Brilique	ticagrelor	ticagrelor is substraat voor en remmer van CYP3A4 en P-gp ia met dabigatran niet genoemd
www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DevelopmentResources/DrugInteractionsLabeling/ucm093664.htm#PgpTransport	P-gp-remming	ticagrelor staat niet op de lijst P-gp-remmers
Härtter S ea. Eur J Clin Pharmacol 2013;69:327-39.	dabigatran + clopidogrel	<p>To evaluate the pharmacokinetic and pharmacodynamic effects of concomitant administration of single loading doses of clopidogrel or multiple doses of clopidogrel with multiple doses of dabigatran etexilate.</p> <p>CONCLUSIONS: When given concomitantly, dabigatran etexilate and clopidogrel at clinically relevant doses did not appear to have significant effects on the pharmacokinetic and pharmacodynamic profiles of either agent.</p>

Opmerkingen

WG IA 19-9-2019: geen onderbouwing voor kinetische interactie tussen overige DOAC's met overige TAR's (trombocytenuitstroomingsremmers). Toevoegen in advies: overweeg een andere DOAC of een andere TAR.

WFG 25-3-14: Actie: overweeg of de combinatie is gerechtvaardigd. Er is sprake van een kinetische en een farmacodynamische component. Risicofactoren zoals ondergewicht en verminderde nierfunctie kunnen een rol spelen. Er wordt op 2 mechanismen in de stolling ingegrepen. In een acute fase weegt het risico op stollen zwaarder dan het risico op bloeding. Dit geldt niet voor de chronische fase.

De fabrikant adviseert op basis van een studie bij combinatie met ticagrelor de dosering dabigatran niet aan te passen (zie email van fabrikant). In deze studie is gekeken naar steady-state dabigatran.

Stockley: haalt prod.info aan.

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WG IA	Ja	Ja	19 september 2019