

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Rohr BS. Clin Pharmacokinet 2022;61:97-109.	edoxaban + ketoconazol itraconazol posaconazol isavuconazol (fluconazol)	↑edoxaban tov baseline: ketoconazol: ↑AUC 2.1x, Cmax 2.5x; ↓Cl met 47% itraconazol: ↑AUC 1.5, Cmax 1.6x; ↓Cl met 44% posaconazol: ↑AUC 2.1x, Cmax 2.15x; ↓Cl met 44% isavuconazol: ↑AUC 1.5, Cmax 1.6x; ↓Cl met 31% fluconazol: geen wijziging. Regime: 50 µg edoxaban (microdose) 1-malig, 1 uur na azolen in therapeutische dosering over 24 uur; 12 vrijwilligers.	3A
Parasrampur DA. Br J Clin Pharmacol 2016;82:1591–1600.	edoxaban + ketoconazol + erytromycine + ciclosporine	edoxaban: toename AUC 1.9x en Cmax 1.9x, t1/2 vrijwel onveranderd; afname schijnbare klaring van 38.9→20.8 l/h. M4: toename AUC 1.5x en Cmax 1.6x; zonder wijziging in ratio edoxaban:metaboliet (7.9 vs 6.3) M6&M8 (gevormd via CYP3A4): afname Regime: edoxaban 60 mg 1x op dag 4, met en zonder ketoconazol 400 mg 1dd 7 dagen; 40 vrijwilligers. edoxaban: toename AUC 1.9x en Cmax 1.7x, t1/2 vrijwel onveranderd; afname schijnbare klaring met 47% zonder wijziging in ratio edoxaban: metaboliet (11.9 vs 11.3) M4: toename AUC 1.8x en Cmax 1.8x Regime: edoxaban 60 mg 1x op dag 7, met en zonder erythromycine 500 mg 4dd 8 dagen; 33 vrijwilligers. edoxaban: toename AUC 1.7x en Cmax 1.7x, t1/2 vrijwel onveranderd M4: toename AUC 6.9x en Cmax 8.7x; toename ratio edoxaban:metaboliet 9.5 vs 35.9 Regime: edoxaban 60 mg 1x op dag 4, met en zonder ciclosporine 500 mg 1-malig; 31 vrijwilligers. Auteurs: 'extra' effect van ciclosporine op vorming M4 komt waarschijnlijk door remming OATP1B1; M4 is OATP1B1-substraat. Bij de interactie spelen, naast remming P-gp, ook 'clearance' en verdelingsvolume mee.	3A
Mendell J. Am J Cardiovasc Drugs 2013;13:331-42. doi: 10.1007/s40256-013-0029-0. GIC: toename zelf berekend, wijken af van door auteurs genoemde toenames * Salazar DE ea. Modelling and simulation of edoxaban exposure and response relationships in patients with atrial fibrillation. Thromb Haemost 2012;107:925–36.	edoxaban + kinidine + verapamil	↑AUC ₀₋₂₄ edoxaban met 1.72x, ↑Cmax 1.75x, t1/2 6.43 vs 4.97h Regime: kinidine 300 mg 1dd op dag 1+4 en 3dd op dag 2-3, edoxaban 60 mg 1x op dag 3; of edoxaban 60 mg 1dd op dag 1-4 en kinidine 300 mg 1x op dag 3; studie met 42 vrijwilligers. edoxaban ↑AUC ₀₋₂₄ 1.46x, ↑Cmax 1.42x, t1/2 7.43 vs 6.79h Regime: verapamil SR 240 mg op dag 1-11, edoxaban 60 mg 1x op dag 10; of edoxaban 60 mg 1dd dag 1-4 en verapamil SR 240 mg 1x op dag 3; studie met 32 vrijwilligers. Auteurs: on the basis of the results of the pharmacometric analysis*, verapamil and quinidine were determined to have the potential for clinically meaningful effects on the disposition of edoxaban. Therefore, a dose reduction of 50 % has been recommended.	3A

vervolg Mendell J. Am J Cardiovasc Drugs 2013;13:331-42. doi: 10.1007/s40256-013-0029-0. GIC: toename zelf berekend, wijken af van door auteurs genoemde toenames	edoxaban + amiodaron	edoxaban ↑AUC_{0-∞} 1.4x, ↑C_{max} 1.6x; ↓ t_{1/2} 12.25 vs 10.81h Regime: edoxaban 60 mg 1x op dag 1+7, amiodaron 400 mg 1dd op dag 4-7; studie met 30 vrijwilligers. Auteurs: Although amiodarone has been shown to have strong P-gp inhibitory effects with other P-gp substrates, the increased edoxaban exposure was modest. Based on the pharmacometric analyses*, the increased edoxaban exposure associated with amiodarone did not result in significant bleeding based on these model predictions and, therefore, no dose adjustment was recommended. WFG 2015: grote variabiliteit in edoxaban t_{1/2} tussen de personen bij de placebogroep.	3A
SPC + EPAR Lixiana EPAR p.31 → getallen uit Parasrampur 2016 en Mendell 2013.	edoxaban + ciclosporine erytromycine ketoconazol kinidine verapamil amiodaron	edoxaban AUC en C_{max} met: - ciclosporine: ↑ AUC en C_{max} 1.7x - erytromycine: ↑AUC 1.85x en C_{max} 1.7x - ketoconazol: ↑AUC en C_{max} 1.9x Regime: edoxaban 60 mg 1x, met ciclosporine 500 mg 1x, of erytromycine 500 mg 4dd gedurende 8 dagen (edox op dag 7), of ketoconazol 400 mg 1dd gedurende 7 dagen (edox op dag 4). Advies: bij combinatie edoxaban 30 mg 1dd. - kinidine: ↑ AUC 1.8x en C_{max} 1.9x - verapamil: ↑ AUC en C_{max} 1.5x - amiodaron: ↑ AUC 1.4x en C_{max} 1.7x, dit werd niet beschouwd als klinisch significant. Regime: edoxaban 60 mg 1x, met kinidine 300 mg 1dd op dag 1+4 en 300 mg 3dd op dag 2+3 (edoxaban op dag 3), of verapamil 240 mg 1dd gedurende 11 dagen (edoxaban op dag 10), of amiodaron 400 mg 1dd. Advies: dosisverlaging niet nodig. Andersom: edoxaban verlaagt C_{max} en AUC verapamil respectievelijk met 14% en 16%. Edoxaban had geen effect op de C_{max} en AUC van kinidine.	2A

Overig	Stof	Effect
Mendell J. Am J Cardiovasc Drugs 2013;13:331-42.	edoxaban	transporter studies: is P-gp-substraat, niet voor andere transporters zoals OAT1.
SPC + EPAR Lixiana	edoxaban + P-gp-remmers	Edoxaban is substraat voor de effluxtransporter P-gp. Combinatie met andere P-gp-remmers, inclusief HIV-proteaseremmers, is niet onderzocht.
SPC + EPAR Lixiana vervolg	edoxaban + amiodaron, kinidine, verapamil	Amiodaron: in het ENGAGE AF-TIMI 48 onderzoek bij nvAF, kwamen de werkzaamheids- en veiligheidsresultaten overeen voor proefpersonen met en zonder gelijktijdig gebruik van amiodaron. In respect to the clinical efficacy and safety data gained with verapamil or amiodarone co-medication and the similarity of the influence of verapamil, amiodarone and quinidine on edoxaban PK, it was considered appropriate to administer edoxaban at a dose of 60 mg once daily when these drugs are a concomitant medication unless additional factors such as impaired renal function or low body weight have to be taken into account. In general, the PK interactions profile is characterised properly. Though amiodarone and verapamil show comparable modifications of edoxaban PK, a dose reduction of edoxaban by 50% was initially suggested if co-administered with verapamil but not when co-administered with amiodarone, a decision mainly based on Cmin calculations. However, clinical phase III data indicate that efficacy of edoxaban was unsatisfactory with dose reduction by 50 % in patients receiving verapamil or quinidine. In ENGAGE AF-TIMI 48, subgroup analyses for these patients indicated a numerically better efficacy of warfarin. The concern is supported by the POP PK analyses. Cmin ss values were 28.13 ng/ml for the 60 mg qd dose and 16.24 ng/ml for the 30 mg qd dose in the presence of a P-gp inhibitor.
	edoxaban	EPAR: subjects treated with 30 mg qd and 60 mg qd regimens had lower bleeding incidences than those treated with the 30 mg bid or 60 mg bid regimens. Overall, the 30 mg and 60 mg 1dd regimes were safe and well tolerated by subjects with AF treated for 3 months in this Phase 2 study. There was a higher bleeding risk with 2dd administration. The 60 mg 2dd regimen was considered unsafe due to an unfavourable benefit/risk ratio, and had to be terminated early as a consequence.
Heidbuchel H. Eur Heart J 2016 Jun 9. pii: ehw058.	edoxaban + P-gp-remmers	EHRA (European Heart Rhythm Association) Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. - Verlaag dosering bij erytromycine, ketoconazol, ciclosporine - Overweeg dosisverlaging bij ≥2 risicofactoren* bij amiodaron, kinidine, verapamil * ≤ 60 kg of Clcr 15-50 ml/min sowieso dosis halveren; verhoogd bloedingsrisico: comedatie TAR, NSAID, cortico, anticoagulantia; eerdere GI-bloeding; recente chirurgie hersenen/oog; trombocytopenie; HAS-BLED ≥3

Giugliano RP. N Engl J Med 2013;369:2093-104. doi: 10.1056/NEJMoa1310907. ENGAGE AF-TIMI 48 Steffel J. Eur Heart J 2015;36:2239-45. doi: 10.1093/eurheartj/ehv201. subgroep analyse HDE: higher-dose edoxaban, 60 mg LDE: lower-dose regimen, 30 mg	edoxaban + amiodaron	- ENGAGE AF-TIMI 48 trial: non-inferiority van edoxaban LD/HD tov warfarine bij atriumfibrilleren vastgesteld qua preventie van beroerte/embolie. LDE wel geassocieerd met meer ischemische beroertes (41%). - Subgroep analyse ENGAGE AF-TIMI 48 trial bij patiënten op amiodaron, to determine the effect of amiodarone on the relative efficacy and safety profile of edoxaban. The primary efficacy endpoint of stroke or systemic embolic event was significantly lower with LDE compared with warfarin in amiodarone treated patients vs. patients not on amiodarone. In patients randomized to HDE, no such interaction for efficacy was observed. Major bleeding was similar in patients on LDE and HDE when compared with warfarin, independent of amiodarone use. Cmin edoxaban met vs zonder amiodaron - LDE: 27.3 vs 21.9 ng/ml en HDE: 58.5 vs 43.2 ng/ml CONCLUSIONS: patients on LDE+amiodarone demonstrated a significant reduction in ischaemic events vs. warfarin when compared with those not on amiodarone, while preserving a favourable bleeding profile. In contrast, amiodarone had no effect on the relative efficacy and safety of HDE. → WFG 2015: RCT met hard eindpunt, geen interactiestudie. De statistiek kan hierop niet worden toegepast. Er wordt vergeleken met warfarine; de situatie in Amerika is niet te vergelijken met die in Nederland (met trombosediensten). Reactie fabrikant: de LDE-arm (30 mg) is niet ingediend voor registratie, de HD wel (60 mg). Binnen HD konden patiënten een verlaagde dosis van 30 mg krijgen op basis van een aantal criteria: laag gewicht, P-gp remmers, verminderde nierfunctie. Patiënten die 30 mg kregen in LD-arm waren dus andere patiënten dan degene die de 30 mg kregen in de HD-arm.
Salazar DE. Thromb Haemost 2012;107:925–36. PPK = population pharmacokinetics	edoxaban	Exposure-response analysis found that in patients with NVAf, the incidence of bleeding events increased significantly with increasing edoxaban exposure, with steady-state minimum concentration (Cmin,ss) showing the strongest association. Clinical trial simulations of bleeding incidence were used to select 30 mg and 60 mg once-daily edoxaban with 50% dose reductions for patients with moderate renal impairment or receiving concomitant strong P-gp inhibitors as the treatment regimens in the ENGAGE AF-TIMI 48 (NCT00781391) trial.
Savayasa Prescribing Information www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/206316lbl.pdf.	edoxaban + P-gp-remmers	The recommended dose is 30 mg once daily in patients who are taking certain concomitant P-gp inhibitor medications based on clinical study data in this indication. Treatment of NVAf - Based on clinical experience from the ENGAGE AF-TIMI 48 study, dose reduction in patients concomitantly receiving P-gp inhibitors resulted in edoxaban blood levels that were lower than in patients who were given the full dose. Consequently, no dose reduction is recommended for concomitant P-gp inhibitor use.

Opmerkingen

Werkgroep Interacties & MFB's 16-2-2023: standaardlijst 'krachtige' P-gp-remmers koppelen (amiodaron, ciclosporine, erytromycine, itraconazol, ketoconazol, kinidine, verapamil, ritonavir). De meeste remmers waren al gekoppeld. Itraconazol 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 (dit zijn er weinig, nl dabigatran, digoxine, edoxaban). Ritonavir loop via M 486.

Amiodaron: Periode na staken Remmer alleen bij remmer met lange t1/2 (zoals amiodaron) en dan pragmatisch 3x t1/2 aanhouden; dit betekent voor amiodaron (3x 53 dagen) 160 dagen (Werkgroep Interacties & MFB's 19-9-2019).

Isavuconazol en posaconazol komen niet op de standaardlijst 'krachtige' P-gp-remmers, maar worden wel gekoppeld op basis van Rohr 2022. Bij bewijs voor een remmer die niet op de standaardlijst staat, wordt gekoppeld op basis van individuele bewijslast.

WFG 12-12-17: kleine toevoeging bij advies - Als de combinatie toch nodig is, wordt verlagen van de dosering niet aanbevolen omdat dit kan leiden tot onderbehandeling en dus meer risico op trombose.

WFG 10-10-17: advies blijft: vermijd combinatie (ook al is dit niet conform het SPC en maakt de fabrikant bezwaar). Dosisverlaging niet adviseren gezien risico van trombose (dit risico gaat voor bleedingsrisico), hooguit benoemen 'volgens fabrikant'. Argumenten WFG:

- amiodaron/kinidine/verapamil: bij combi bleek dosishalvering te leiden tot onvoldoende effect edoxaban, daarom wordt dosisverlaging niet aanbevolen in het SPC.

- ciclosporine/erytromycine/ketoconazol: bij combi is dosishalvering niet uitgezocht maar gaat het SPC er vanuit dat dosishalvering wel kan. Dit lijkt vreemd omdat de orde van grootte van het effect vrijwel gelijk is. De fabrikant weet onvoldoende duidelijk te maken waarom dosishalvering bij deze combi wel zou kunnen zonder risico van onvoldoende effect van edoxaban. Er zijn alternatieven beschikbaar.

WFG: het effect van de interactie op populatie-nivo is een gemiddelde, maar kan individueel meer zijn dan factor 2. In feite ben je met halveren blind bezig. Voor bijvoorbeeld dabigatran is in een sub-analyse (Lancet 2014) aangetoond dat na verlagen dosering meer CVA en TIA optrad.

-

WFG 24-11-15: advies vermijd de combinatie (ook al zegt het SPC dat niet). Halveren van de dosering kan leiden tot onderbehandeling en dus trombose.

Voor amiodaron is niet bekend wat het effect is bij langer gebruik, gezien de lange $t_{1/2}$ van amiodaron.

Te koppelen P-gp-remmers: amiodaron, ciclosporine, erytromycine, ketoconazol, kinidine, verapamil.

PubMed: niets op ciclosporine, erytromycine, ketoconazol, itraconazol, tacrolimus, cobicistat, ritonavir.

Semin Thromb Hemost 2014;40:756-65: review over monitoring labwaarden bij combinatie van DOAC's met antibiotica.

Risicofactoren bron: EHRA guideline Atriumfibrilleren	≤ 60 kg, Clcr 15-50 ml/min; verhoogd bleedingsrisico: comedatie TAR, NSAID, cortico, anticoagulantia; eerdere GI-bleeding; recente chirurgie hersenen/ oog; trombocytopenie; HAS-BLED ≥ 3
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WG IA	Ja	Ja	16 februari 2023

Salazar 2012 - Exposure-response analysis in patients with NVAF: significante toename incidentie bloedingen bij toenemende edoxaban exposure; de associate is het sterkst met steady-state C_{min} .

Clinical trial simulations of bleeding incidence were used to select 30 mg and 60 mg 1dd edoxaban as the treatment regimens in the ENGAGE AF-TIMI 48 trial.

Figure 1: Bleeding (major, non-major clinically relevant and minor) rates by dosing regimen relative to warfarin bleeding rate observed in the phase II study in patients with atrial fibrillation. For the same total daily dose of 60 mg edoxaban, higher bleeding incidence was observed for the 30 mg bid compared with the 60 mg od dose regimen.

