

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
<p>Mendell J. Clin Drug Investig 2015;35:447-53. doi: 10.1007/s40261-015-0298-2.</p> <p>GIC: % zelf berekend, wijken soms af van door auteurs genoemde %</p>	edoxaban + rifampicine	<p>Edoxaban: ↓AUC met 35% (1835 →1192 ng*h/ml), Cmax vrijwel gelijk (243 → 257 ng/ml), halvering t1/2 (13.6 → 6.5 h), toename klaring 1.5x (Cl/F 35→52 l/h)</p> <p>M4: ↑AUC 2.8x (161→449 ng*h/ml); ↑Cmax 5x (23 →108 ng/ml), t1/2 van 14.3→4.2h; ratio M4:edoxaban 9→38%</p> <p>M6: ↑AUC 2.9x (91→261 ng*h/ml); ↑Cmax 4x (8.5 → 44.5 ng/ml), t1/2 van 14.3 →10h; ratio M6:edoxaban 5→ 22%.</p> <p>Antistollingseffect bij combi groter dan verwacht, mogelijk door ↑bijdrage actieve metabolieten M4+M6. Regime: edoxaban 60 mg 1x in periode 1; 6 dagen washout; rifampicine 600 mg/dag gedurende 7 dagen, en op dag 7 gelijktijdig edoxaban 60 mg 1x; 32 vrijwilligers.</p>	3A
<p>SPC + EPAR Lixiana GIC: SPC noemt % uit Mendell 2015, maar die kloppen niet altijd bij narekenen</p>	edoxaban + rifampicine	<p>AUC met 34%, Cmax vergelijkbaar, ↓t1/2 door rifampicine.</p> <p>Regime: edoxaban 60 mg single dose; rifampin 600 mg QD for 7 days; 34 vrijwilligers.</p> <p>Voorzichtigheid is geboden bij combinatie.</p>	2A

Overig	Stof	Effect
<p>Di Gennaro L. J Thromb Thrombolysis 2019;48:528-31. doi: 10.1007/s11239-019-01866-1.</p>	edoxaban + carbamazepine	<p>TIA bij man (88) op carbamazepine, 1 maand na start apixaban 5 mg 2dd, bij relatief lage Cmax apixaban (29 ng/ml 3h na inname, ondetecteerbaar 12h na inname; 3 weken later 94 ng/ml 2h na inname; vlg klinische trials Cmax normaal gem. 171 ng/ml na inname 5 mg 2dd); apixaban vervangen door edoxaban 60 mg 1dd, hiermee wel therapeutische spiegels.</p> <p>GIC: opvallend dat de interactie niet optrad met edoxaban (P-gp-substraat), carbamazepine induceert CYP3A4 en P-gp.</p>
<p>SPC + EPAR Lixiana</p>	edoxaban + P-gp-inductoren	<p>Edoxaban is substraat voor de effluxtransporter P-gp. Combinatie met P-gp-inductoren (oa carbamazepine, fenytoïne, fenobarbital of hypericum) kan leiden tot lagere plasmaconcentraties van edoxaban. Bij combinatie met P-gp-inductoren dient men voorzichtig te zijn.</p> <p>EPAR: In spite of the decrease in edoxaban total extent of exposure, the pharmacodynamic effect was not significantly influenced by the co-administration with rifampicin. This finding is likely due to the observed increase in the total exposure to active metabolites, which can be explained by the OATP1B1 inhibition and by the strong CYP3A induction produced by rifampicin. Based on these results, no dose modification is proposed by the Applicant when edoxaban is administered with rifampicin.</p> <p>The edoxaban 30 mg dose shows a trend for inferiority versus warfarin in the analysis of pure thromboembolic events (ischemic stroke/SEE as well as in MI). However, there was a trend for superiority of edoxaban 30 mg versus warfarin in the reduction of haemorrhagic stroke and CV mortality (mainly due to the reduction in fatal bleedings), which might be of interest in patients at high risk of bleeding.</p>

Heidbuchel H. Europace 2015;17:1467-507. doi: 10.1093/europace/euv309. Epub 2015 Aug 31.	edoxaban + inductoren	Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. - vermijd zo mogelijk bij rifampicine; afname met 35% maar toename actieve metabolieten compenseert mogelijk - carbamazepine, fenytoïne, fenobarbital, hypericum: the label for edoxaban mentions that co-administration is possible in these cases, despite a decreased plasma level, which are deemed not clinically relevant (blue). Since not tested prospectively, however, such concomitant use should be used with caution, and avoided when possible.
Savayasa Prescribing Information www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/206316lbl.pdf.	edoxaban + rifampicine	Rifampin: Avoid concomitant use

Opmerkingen

WFG: vermijd de combinatie, dit klopt ook met Heidbuchel 2015. De geactiveerde stollingsfactor Xa kan worden gemeten.

Dezelfde P-gp-inductoren* koppelen als bij dabigatran (rifampicine, carbamazepine, fenobarbital, fenytoïne, hypericum, primidon). Bij dabigatran destijds zo besloten, ondanks gebrek aan onderbouwing. Het is mechanistisch te onderbouwen en de gevolgen van therapiefalen zijn ernstig, en kleine therapeutische breedte dabigatran. Dit toepassen van analogie bij P-gp-inductoren is een uitzondering op de normaal gevolgde werkwijze.

* Bronnen: Hansten The Top 100 Drug interactions. A guide to Patient Management. 2013. Cytochrome P450 Enzymes and Transporters Table. + Stockley IH. Drug Interactions. + FDA-label Examples of In Vivo Inhibitors and Inducers of Selected Transporters op www.fda.gov.

PubMed: niets op carbamazepine, fenobarbital, fenytoïne, hypericum.

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

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WFG	Ja	Ja	12 december 2017