

VKA's + INR-verlagers (Inductoren ex. Rifampicine) M 6994

Acenocoumarol/fenprocoumon + Rifabutine/rifaximine A

Protrombinetijd = PT

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
-			

Overig	Stof	Effect
SPC Marcoumar, Sintrom	fenprocoumon, acenocoumarol	werking kan verzwakt worden door rifampicine
SPC Rifabutine	rifabutine	kan werking van anticoagulantia verminderen (via CYP3A).
SPC Xifaxan	rifaximine	in-vitro zwakke inductor van CYP3A4. Bij gezonde personen geen significante invloed op farmacokinetiek CYP3A4-substraten. Bij leverfunctiestoornis kan niet worden uitgesloten dat rifaximine de blootstelling aan CYP3A4-substraten (bijv. warfarine) kan verminderen, vanwege de grotere systemische blootstelling in vergelijking met gezonde vrijw.
FNT. VKA-interacties. www.fnt.nl/kwaliteit/VKA-interacties	VKA + rifabutine, rifaximine	↓↓↓ zeer sterke interactie, maar niet onder alle omstandigheden te vermijden.

Opmerkingen

Werkgroep Interacties en MFB's 6-7-2020: rifampicine hier verwijderen en (weer) als aparte interactie opnemen. Aanleiding: vanuit ziekenhuizen kwam het commentaar dat men nu meer signalen krijgt en rifampicine 'ondersneeuwt'. Kennelijk hadden ziekenhuizen lokaal instellingen gewijzigd bij de aparte interacties om zodoende signalen te onderdrukken of om juist extra te benadrukken. Onduidelijk is op basis waarvan men die instellingen lokaal heeft aangepast, waarschijnlijk op basis van de 'pijltes' die de FNT aangeeft.

Interactie verfijnen naar MFB:

1e lijn: altijd signaal

2e lijn: geen signaal bij start VKA, alleen bij start INR-verhoger/verlager. Na 3, 7 & 10 dagen signaal bij geen recente INR bekend/prikafspraak. Termijn voor recente INR na 7 en 10 dagen verruimen naar 48 uur (het gaat er om dat er gemonitord wordt rondom deze dag, de range van 24 uur is te krap/niet werkbaar). Zelfde termijn aanhouden bij prikafspraak.

De Commissie Interacterende medicatie VKA's is verantwoordelijk voor de beoordeling van de te ondernemen actie.

Rifabutine: Commissie Interacterende medicatie VKA's 18-6-2003: trombosediensten hebben geen ervaring met rifabutine, maar willen toch bewaken omdat geschat wordt dat rifabutine invloed kan hebben op de INR.

Stockley: volgens fabrikant rifabutine kan interactie verwacht worden. Hansten, Medline: -

Rifaximine: toegevoegd per bestand van 1 december 2014. Commissie Interacterende Medicatie VKA's 11-6-2014: rifaximine toevoegen, n.a.v. Hoffman JT. Ann Pharmacotherapy 2011;45:e25.

Stockley: the clinical relevance of the isolated case report (Hoffman 2011) is unclear, as the patient's clinical condition could have increased rifaximin systemic exposure, and therefore contributed to the interaction.

Nevertheless, until more is known, it would seem prudent to bear the possibility of an interaction in mind and consider increasing INR monitoring if rifaximin is started or stopped in a patient also taking warfarin.

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WG IA	Ja	Ja	6 juli 2020

Ter informatie: Warfarine

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Hoffman JT. Ann Pharmacother 2011;45:e25. doi: 10.1345/aph.1P578.	warfarine + rifaximine	afname INR van 2.0-3.5 naar 1.2, 5 dagen na start rifaximine 400 mg 3dd bij vrouw (49) gedurende 5 maanden stabiel op warfarine. INR bleef laag tijdens gebruik rifaximine, ondanks dosisverhoging warfarine supratherapeutische INR 4.2, 12 dagen na voltooiën rifaximinekuur; dosis warfarine weer verlaagd naar oorspronkelijke dosis om streef-INR te halen. Hetzelfde trad op bij rechallenge met rifaximine.	(2B)

Acenocoumarol/fenprocoumon + Carbamazepine/ barbituraten

B

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Böttcher T. Eur Neurol 1997;38:132-3.	fenprocoumon + carbamazepine	patiënt op carbamazepine bleek moeilijk in te stellen op fenprocoumon ondanks dosis van 8 mg/dag. Na stapsgewijze reductie cbz-dosis nam de PT bij dezelfde dosis fenprocoumon toe tot waarden binnen de therapeutische range van 30-40% bij een dosis fenprocoumon van 1.5 mg	1C
Kroon C. Proceedings of the BPS, 3-5 January 1990, 643P. <i>abstract symposium</i>	acenocoumarol + pentobarbital	afname AUC acenocoumarol 37%, afname AUC TT-waardes 9.7% bij 9 vrijwilligers na 7 dagen pentobarbital 100 mg/dag en 1-malig acenocoumarol 10 mg	0A
MacDonald MG. JAMA 1968;204:97-100.	acenocoumarol + heptabarbital	afname piekPT ong. 4 sec bij 3 vrijwilligers (van 27 naar 22, van 22 naar 19 en van 30 naar 25 sec) en afname spiegel	3B
Antlitz AM. Curr Ther Res Clin Exp 1968;10:70-3.	fenprocoumon + butabarbital	dosisverhoging fenprocoumon nodig (van 19.2 naar 27.0 mg/dag) om gemiddelde PT binnen grens (20-30 sec) te houden. 1e effect binnen 2 weken, duurt tot langer dan 6 weken na staken (7 patiënten).	3B

Overig	Stof	Effect
SPC Marcoumar, Sintrom	fenprocoumon, acenocoumarol	barbituraten kunnen de werking verzwakken; carbamazepine niet genoemd.
FNT. VKA-interacties. www.fnt.nl/kwaliteit/VKA- interacties	VKA + carbamazepine, barbituraten	↓↓↓ zeer sterke interactie, maar niet onder alle omstandigheden te vermijden.

Opmerkingen

Stockley (carbamazepine): voor warfarine moderately well documented, established and clinically important.
Stockley (barbituraten): clinically important and very well documented.

Oxcarbazepine: niet koppelen

SPC Oxcarbazepine: de resultaten met warfarine geven geen bewijs voor interacties met enkelvoudige of herhaalde doses oxcarbazepine.

Krämer G. Epilepsia 1992;33:1145-8: geen effect van oxcarbazepine 600 mg 1x of van 450 mg 2x per dag gedurende 1 week op effect warfarine. INR-waarden bleven binnen range 2.15-1.75 van normaal.

SPC Marcoumar, Acenocoumarol: oxcarbazepine NIET genoemd.

PubMed: geen andere publicaties gevonden.

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WG IA	als a		

Ter informatie: Warfarine

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
--------------	------	--------	------

Hansen JM. Clin Pharmacol Ther 1971;12:539-43.	warfarine + carbamazepine	afname t1/2 warfarine met ong. 50% en toename PP (protrombin-proconvertin in %) met meer dan 50% bij 3 patienten. 2 weken na staken cbz nog steeds effect op warfarine halfwaardetijd en PP in %.	(2C)
Kendall AG. Ann Intern Med 1981;94:280.	warfarine + carbamazepine	teniet doen effect warfarine door cbz 200 mg 2dd. Na stoppen cbz binnen 6 weken stijgt PT tot therapeutische waarden. Na herstart cbz 200 mg 2dd is 1.8x zoveel warfarine nodig.	(1D)
Denbow CE. South Med J 1990;83:981.	warfarine + carbamazepine	patiënt op digoxine, furosemide, spironolacton, warfarine (12-15 mg/dag) en carbamazepine (300 mg). 1 week <u>na staken cbz</u> : ecchymosen en PT 70 sec. Na staken warfarine herstel en afname PT tot normaal. Later starten warfarine leverde bij de dosis van 7.5 mg 5x per week therapeutische PT	(1D)
O'Reilly RA. Clin Pharmacol Ther 1980;28:187-95.	secobarbital	toename klaring S- en R-warfarine (max 12-24 uur na combinatie). Toename PT-activiteit (max effect 48-96 uur na combinatie) bij 6 vrijwilligers na 7 dagen secobarbital 100 mg/dag	(3A)
Udall JA. Am J Cardiol 1975;35:67-71.	fenobarbital, secobarbital	- fenobarbital: afname PT van 21 naar 16 sec; 4 weken na staken fenobarb startwaarde niet bereikt - secobarbital: afname PT van 20 naar 17 sec; 4 wkn na staken secobarb startwaarde niet bereikt	(3B)
Antlitz AM. Curr Ther Res Clin Exp 1968;10:70-3.	butabarbital	dosisverhoging warfarine nodig (van 38 tot 56 mg) om gemiddelde PT binnen grens (20-30 sec) te houden. 1 ^e effect binnen 2 weken, duurt tot langer dan 6 weken na staken (5 patiënten).	(3B)
MacDonald MG. JAMA 1968;204:97-100.	fenobarbital	- 3x bloedingsincidenten <u>na staken</u> fenobarbital zonder aanpassing dosis (analyse bloedingsincidenten tijdens anticoagulans-therapie). NB. Er wordt dood gemeld, maar dit is niet duidelijk aan bepaalde gevallen toe te wijzen. Is niet verwerkt. - 40 van 52 patienten gebruikten fenobarbital; bij deze 40: 526 PT-bepalingen waarvan er 47 waardes (9%) boven 40% activiteit. Gemiddeld was dosisverhoging anti-coagulans nodig. - 12 geen fenobarbital: 159 PT-bepalingen waarvan 5 (3%) boven 40% activiteit.	(3B)
MacDonald MG. Clin Pharmacol Ther 1969;10:80-4.	fenobarbital	afname t1/2 warfarine (1-malige gift) van 54.3 naar 29.1 uur, PT van 20.7 naar 18.9 sec.	(3B)
Robinson DS. J Pharmac Exp Ther 1966;153:250-3.	fenobarbital	afname PT tot onder 20 sec (controle-waarde vaak > 20 sec) binnen 3 weken, begint al na 1e week. Dosisverhoging warfarine nodig (van gem. 5.7 naar 7.1 mg/dag) om benodigde PT te bereiken. Herstel na ten minste 2 weken staken	(3B)

Acenocoumarol/fenprocoumon + Hypericum

C

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Bon S. Schweizer Apothekerzeitung 1999;16:535-6.	fenprocoumon + hypericum	toename Quick-waarde, dosisaanpassing nodig. Dechallenge positief. Haalt aan: "placebogecontroleerde interactiestudie die laat vermoeden dat er mogelijk een inducerende werking is door hypericum" (bron: Abstract of the First Joint Meeting of the German Clinical Pharmacologists, 10-12 june 1999, Berlin. Deze is niet verkrijgbaar via IDIS of Medline).	1B
Maurer A. Eur J Clin Pharmacol 1999;55:A22 <i>abstract</i>	fenprocoumon + hypericum	10 vrijwilligers: afname AUC vrije fractie fenprocoumon van 219 naar 181 ug.h/l na 11 dagen hypericum 900 mg/dag	0A

Overig	Stof	Effect
SPC Marcoumar	fenprocoumon, acenocoumarol	afname werkzaamheid, geen St Janskruid gebruiken. Effect nog tot 2 weken na staken StJ. Controle INR.
SPC Sintrom		Sintrom noemt hypericum niet.
Ernst E. Lancet 1999;354:2014-6. Correctie Lancet 2000;355:580. Jobst KA. Lancet 2000;355:575. Reactie. Correctie p. 1104.	hypericum	Editorial " Second thoughts about safety of St John's wort."
FNT. VKA-interacties. www.fnt.nl/kwaliteit/VKA-interacties	VKA + hypericum	↓↓↓ zeer sterke interactie, maar niet onder alle omstandigheden te vermijden.

Opmerkingen

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WG IA	als a		

Ter informatie: Warfarine

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Yue QY. Lancet 2000;355:576-7.	warfarine + hypericum	7 casus: afname INR van gem. 2.5-3 naar 1-1.5 (significant). Dechallenge positief.	(1C)

Acenocoumarol/fenprocoumon + Bosentan

D

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Hooper MM. Eur Respir J 2003;22:330-4.	fenprocoumon + bosentan	studie naar veiligheid en effectiviteit bosentan bij 20 patiënten die al iloprost of beraprost krijgen. Gemeten zijn leverenzymen, bilirubine, INR, Hb (elke 2-4 weken). Observatie: afname INR bij 17 van 20 patiënten, dosisverhoging fenprocoumon nodig. Verder geen details	2B
Lareb mei 2005	acenocoumarol + bosentan	2 meldingen van afname INR bij acenocoumarol en fenprocoumon icm bosentan. Verder geen details	1B

Overig	Stof	Effect
SPC Marcoumar, Sintrom	fenprocoumon, acenocoumarol	bosentan niet genoemd
SPC Bosentan		een dosisaanpassing van warfarine en gelijksoortige orale bloedverduunningsmiddelen wanneer met de behandeling van bosentan wordt begonnen, is niet nodig maar een intensievere controle van de INR wordt aanbevolen vooral tijdens het begin van de behandeling en na de verhoging tot de onderhoudsdosis.
FNT. VKA-interacties. www.fnt.nl/kwaliteit/VKA-interacties		↓↓ sterke interactie, voorkeur voor vermijden

Opmerkingen

Stockley: bosentan is mogelijk inductor van CYP3A4 en CYP2C9.

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WG IA	als a		

Ter informatie: Warfarine

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Kurimura T. Kobe J Med Sci 2025;70:E125-E129. doi: 10.24546/0100492951.	warfarine + bosentan	Casus: prolonged Prothrombin Time due to Drug-Drug Interaction of warfarin after the change from bosentan to macitentan; woman in her 70s on warfarin 3.75 mg/day had a prothrombin time-international normalized ratio (PT-INR) within the therapeutic range. Her medication for pulmonary hypertension was changed from bosentan to macitentan. After 40 days, she developed respiratory distress, anorexia, and vomiting caused by common cold. The pharmacist suspected that bosentan discontinuation, which cancelled CYP2C9 and 3A4 enzyme induction, and decreased vitamin K intake due to appetite loss had enhanced warfarin effect, causing PT-INR prolongation. Her PT-INR was >7. Hence, she was urgently hospitalized. Warfarin and macitentan were discontinued, and the patient's PT-INR decreased to 1.77 after the i.v. vitamin K. Her appetite improved, and warfarin 2 mg/day was resumed. Bosentan was restarted and increase the warfarin dose to 3.75 mg since the bosentan and warfarin interaction could lower PT-INR. Thereafter, the patient's PT-INR was controlled within the therapeutic range.	(2D)

Murphey LM. Ann Pharmacother 2003;37:1028-31.	warfarine + bosentan	vrouw (35) op warfarine 27.5 mg/week: afname INR van 2-3 naar 1.7, 10 dagen na start bosentan 62.5 mg 2dd; INR bleef subtherapeutisch ondanks dosisverhoging warfarine naar 57.5 mg/week. Dosisverhoging bosentan naar onderhoudsdosis 125 mg 2dd. Uiteindelijk suprathérapeutische INR gedurende 3 weken, en dosis warfarine naar 45 mg/week.	(1-2D)
Weber C. J Clin Pharmacol 1999;39:847-54.	warfarine + bosentan	12 vrijwilligers 10 dagen op bosentan 500 mg 2dd of placebo krijgen warfarine op dag 6: - afname AUC S-warfarine 29% en R-warfarine 38%; Cmax onveranderd - afname PTmax 23%, AUC van PT 38%, AUC van factor VII met 30%; grote interindividuele variatie	(3B)
Pincus M. Poster.	warfarine + bosentan	retrospectief observationeel 31 patiënten met PPH op warfarine. Na 1 maand bosentan 62.5 mg 2dd toename warfarinedosis van 4.3 naar 4.7 mg/dag. Na 1 maand bosentan 125-250 mg 2dd was de warfarinedosis 5.1 mg/dag.	(0B)
SPC Bosentan	warfarine + bosentan	afname S-warfarine 29% en R-warfarine 38% na bosentan 500 mg 2dd gedurende 6 dagen. = getallen uit Weber 1999. Klinische praktijkervaring van combi met warfarine bij patiënten met pulmonale arteriële hypertensie had geen klinisch relevante veranderingen tot gevolg voor de INR of de warfarine-dosering (baseline versus einde van de klinische studies). Bovendien was de frequentie van veranderingen in de dosering van warfarine tijdens de studies door veranderingen in INR of door bijwerkingen gelijk bij patiënten die behandeld werden met bosentan of met placebo.	(1-2A)

Acenocoumarol/fenprocoumon + Griseofulvine E

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
--			

Overig	Stof	Effect
SPC Marcoumar, Sintrom	fenprocoumon, acenocoumarol	griseofulvine kan de werking verzwakken
FNT. VKA-interacties. www.fnt.nl/kwaliteit/VKA-interacties		↓↓ sterke interactie, voorkeur voor vermijden.

Opmerkingen

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WG IA	als A		

Ter informatie: Warfarine

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Okino K. Drug Intell Clin Pharm 1986;20:291-3.	warfarine + griseofulvine	verhoging dosis warfarine (41% over 12 weken) nodig voor handhaven therapeutisch effect na start griseofulvine 250 mg 2 dd. Dosis warfarine van 8.5 naar 10 mg/dag in 3 weken om PT op 1.7-2.0 te houden; op week 13 moest dosis warfarine naar 12 mg/dag. Na verlaging dosis griseo naar 250 mg/dag bleef PT op 1.8-1.9 gedurende 9 weken, daarna toename PT tot 2.3 maal de controle-waarde.	(1B)
McQueen EG. N Z Med J 1980;91:226-9.	warfarine + griseofulvine	New Zealand committee on adverse drug reactions: fourteenth annual report 1979: 1 casus van 'coagulation defect' (geen details).	(1A)
Cullen SI. JAMA 1967;199:582-3.	warfarine + griseofulvine	afname effect warfarine bij 3 patienten. In 1 geval positieve de- en rechallenges. Waardes uitgedrukt als plasma activiteit (% van normaal) van 15-20% naar 70-100%). Bij 1 vrijwilliger geen effect griseofulvine 4 g/dag	(2C)

Acenocoumarol/fenprocoumon + (fos)Aprepitant

F

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
--			

Overig	Stof	Effect
SPC Emend	aprepitant	aprepitant is inductor van CYP3A4 en CYP2C9 (en substraat en matige remmer CYP3A4).
FNT. VKA-interacties. www.fnt.nl/kwaliteit/VKA-interacties		↓ matig of nog onduidelijk effect, controle wel nodig.

Opmerkingen

De Commissie Interacterende medicatie VKA's is verantwoordelijk voor de beoordeling van de te ondernemen actie.

Commissie Interacterende medicatie VKA's 13-9-19: deze behouden. Inductor (CYP2C9) kan nog langer dan 3 dagen doorwerken.

Commissie Interacterende medicatie VKA's 8-6-2008: fosaprepitant toevoegen.

WFG 24-5-2005: de onderbouwing is nihil, de in het SPC genoemde INR-verlaging van 14% valt weg in je ruis. De WFG is van mening dat deze moet vervallen! Echter de Commissie Interacterende medicatie VKA's (8-6-2005 & 13-9-19) wil blijven bewaken op deze interactie, gezien het mechanisme.

WFG: de rest van het standaardadvies is niet zinnig omdat aprepitant zo kort (2-3 dagen) wordt gebruikt.

Hansten top 100 (ed. 2004): aprepitant is een zwakke inductor van CYP2C9.

PubMed levert verder niets op; fabrikant ook niet.

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WG IA	als a		

Ter informatie: Warfarine

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Depré M. Eur J Clin Pharmacol 2005;61:341-6.	warfarine + aprepitant	vrijwilligers: aprepitant 125 mg op dag 1 en 80 mg op dag 2 + 3. Afname dalspiegel S-warfarine 34% en afname INR 14% op dag 8 (= 5 dagen na voltooiing)	(1A)
SPC Emend/Ivemend	(fos)aprepitant	vrijwilligers: aprepitant 125 mg op dag 1 en 80 mg op dag 2 + 3. Afname dalspiegel S-warfarine 34% en afname INR 14% op dag 8 (= 5 dagen na voltooiing)	(1A)

Overig	Stof	Effect
SPC Emend	aprepitant	"Bij patiënten op warfarine moet de INR gedurende 2 weken na instelling van elke 3-daagse kuur met EMEND worden gecontroleerd. Als een eenmalige dosis EMEND 125 mg op dag 1 werd toegediend en 80 mg/dag op de dagen 2 en 3 aan gezonde proefpersonen - stabiel op warfarine - werd er op dag 3 geen effect van EMEND op de plasma-AUC van R(+) of S(-) warfarine vastgesteld; 5 dagen na voltooiing van de toediening van EMEND was er echter een verlaging van 34% van de dalconcentratie van S(-) warfarine (een CYP2C9-substraat) vergezeld van een verlaging van de INR van 14%." De EPAR bevat geen extra informatie.