

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Greenblatt DJ. J Clin Pharmacol 2018;58:533-40.	rivaroxaban + verapamil	AUC rivaroxaban zonder vs met verapamil: normale nierfunctie (Clcr > 90 ml/min, n=13): 2644 vs 3670 ng.h/ml (= 1.39x hoger) licht verminderde nierfunctie (Clcr 50-79 ml/min, (n=14): 2998 vs 4246 ng.h/ml (= 1.42x hoger) Regime: rivaroxaban 20 mg op dag 1 en 15, verapamil 120 mg dag 8, 240 mg dag 9 en 360 mg dag 10-17; 10 personen met normale nierfunctie. → GIC: studie naar effect van de combinatie bij personen met verminderde nierfunctie. De groep met normale nierfunctie was de controle groep.	2A

Overig	Stof	Effect
SPC Xarelto		Noemt verapamil niet
Ismail M. J Clin Pharmacol 2018;58:541-8.	rivaroxaban + verapamil	Simulaties met een minimal-PBPK-model: bij personen met verminderde nierfunctie neemt de blootstelling rivaroxaban synergistisch toe door verapamil; toename waarschijnlijk zelfs hoger dan bij combinatie van rivaroxaban met sterke CYP3A4-remmer. Auteurs: verlaag dosering rivaroxaban naar 10-15 mg/dag bij normale tot licht verminderde nierfunctie en naar 10 mg/dag bij matig tot ernstig verminderde nierfunctie → GIC: het minimal-PBPK-model is gebaseerd op data van Greenblatt 2018. → Werkgroep Interacties en MFB's: niet onderbouwend; rivaroxaban heeft veel interindividuele variatie, en de 1.4x hogere AUC valt hierbinnen. Zie ook studies in real life (Gulilat 2017, Sennesael 2018, Lim 2020).
Bartlett. JW. Ann Pharmacother 2019;53:21-7.	rivaroxaban + diltiazem	retrospectieve cohort studie, patiënten met NVAf op rivaroxaban + diltiazem vs controles op alleen rivaroxaban: na 12-16 maanden geen significant verschil in aantal bloedingen (major en/of klinisch relevante non-major) tussen beide groepen. → GIC: geen kinetische gegevens bekend. 134 patiënten per groep, aantal te klein om een uitspraak te doen op basis van aantal bloedingen.
Gulilat M. Can J Cardiol 2017;33:1036-43. doi: 10.1016/j.cjca.2017.04.008.	rivaroxaban spiegels	We determined rivaroxaban plasma concentrations in 94 patients with AF during routine clinic visits: a 60-fold interpatient variation in plasma concentration was observed for rivaroxaban. Approximately 12% of patients exceeded the 95th percentile for predicted Cmax observed in clinical trials. Conclusions: In this routine-care setting, rivaroxaban plasma concentrations tended to be more variable than those observed in clinical trials.
Sennesael A-L. Thromb J 2018;16:28. doi: 10.1186/s12959-018-0183-3.	rivaroxaban spiegels	patients admitted to the emergency department (ED) for bleeding events showed highly variable rivaroxaban plasma concentrations. This analysis was part of an observational study. Plasma samples from 10 rivaroxaban-treated patients were collected and extrapolated at trough using a published population pharmacokinetic (PopPK) model, and compared to on-therapy ranges observed in large clinical trials.

<p>Shin-Yi Lin. Clin Pharmacol Ther 2020;107:278-86. doi: 10.1002/cpt.1601.</p>	<p>rivaroxaban spiegels</p>	<p>Aim: measure the plasma levels of rivaroxaban among 73 Asian patients with atrial fibrillation and compare the results with expected drug levels from clinical studies. The percentage of those with drug levels within the expected range reported in clinical studies was 64.4% for Cmin and 33.8% for Cmax (for apixaban this was 84.8% resp. 76.9%). Our real-world data suggests that Asian patients taking rivaroxaban are more likely to have out-of-expected drug levels than those taking apixaban.</p>
---	---------------------------------	---

Opmerkingen

Stockley: noemt verapamil en diltiazem niet.

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WG IA	Ja	Nee	26 november 2020