





## OVERZICHTSTABEL: TE BEWAKEN INTERACTIES MET DOAC

- In het kader van dit stageproject werd een lijst opgesteld met geneesmiddelinteracties met DOAC waarvoor het nuttig is (m.a.w. voldoende klinisch relevant) om deze vanuit de officina-apotheek mee te bewaken.
  
- Deze lijst werd opgesteld a.d.h.v. volgende methodologie
  - o Literatuurnazicht van 5 verschillende bronnen:
    - Clinical Pharmacology  Clinical Pharmacology powered by ClinicalKey
    - Stockley's Drug Interactions 
    - Commentaren Medicatiebewaking 
    - Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP's)
    - European Heart Rhythm Association (EHRA) Practical Guide 2021 
  - o Validatie door een multidisciplinair expertenpanel
  - o Aftoetsen van de praktische haalbaarheid met officina-apothekers uit de praktijk
  
- Hieronder wordt een samenvattende **overzichtstabel** weergegeven, met alle te bewaken geneesmiddelinteracties per DOAC. Er kan doorgeklikt worden naar het **specifieke afhandelplan per DOAC**.
  
- Het achterliggende mechanisme (farmacokinetisch (PK) of farmacodynamisch (PD)) en gevolg van iedere geneesmiddelinteractie wordt kort vermeld. Wanneer bekend wordt ook de mate van het farmacokinetische effect procentueel weergegeven.
  
- Specifiek voor de niet-steroïdale anti-inflammatoire middelen (NSAID's) werd bijkomend een overzichtstabel opgesteld met farmacologische alternatieven afhankelijk van de indicatie. Zie addendum vanaf pagina 21.

## OVERZICHTSTABEL: TE BEWAKEN INTERACTIES MET DOAC

INTERAGEREND GENEESMIDDEL	Apixaban Eliquis®	Dabigatran Pradaxa®	Edoxaban Lixiana®	Rivaroxaban Xarelto®
	Mechanisme & Gevolg			
<b>ANTITROMBOTICA</b>				
<b>Anticoagulantia</b> <i>(vitamine K-antagonisten, laag moleculair gewichtsheparines, fondaparinux)</i>	Farmacodynamisch: bloedingsrisico ↗			
<b>Antiaggregantia</b> <i>(acetylsalicylzuur in antiaggregerende dosis, clopidogrel, prasugrel, ticlopidine, ticagrelor, dipyridamol)</i>	Farmacodynamisch: bloedingsrisico ↗			
<b>ANTIMYCOTICA</b>				
<b>Itraconazol</b>	[apixaban] ↗	[dabigatran] ↗	[edoxaban] ↗	[rivaroxaban] ↗
<b>Ketoconazol</b> <i>(enkel orale vorm telt mee (beschikbaar als grondstof voor magistrale bereiding); ketoconazol voor uitwendig gebruik NIET)</i>	[apixaban] ↗	[dabigatran] ↗	[edoxaban] ↗	[rivaroxaban] ↗
<b>Posaconazol</b>	Farmacokinetisch: bloedingsrisico ↗ [apixaban] ↗			Farmacokinetisch: bloedingsrisico ↗ [rivaroxaban] ↗
<b>Voriconazol</b>	Farmacokinetisch: bloedingsrisico ↗ [apixaban] ↗			Farmacokinetisch: bloedingsrisico ↗ [rivaroxaban] ↗
<b>ANTIBIOTICA</b>				
<b>Clarithromycine</b>	[apixaban] ↗	[dabigatran] ↗	[edoxaban] ↗	[rivaroxaban] ↗
<b>Erythromycine</b>	[apixaban] ↗	[dabigatran] ↗	[edoxaban] ↗	[rivaroxaban] ↗
<b>Rifampicine</b>	[apixaban] ↘	[dabigatran] ↘	[edoxaban] ↘	[rivaroxaban] ↘
<b>ANTI-EPILEPTICA</b>				
<b>Carbamazepine</b>	[apixaban] ↘	[dabigatran] ↘	[edoxaban] ↘	[rivaroxaban] ↘
<b>Fenobarbital</b>	[apixaban] ↘	[dabigatran] ↘	[edoxaban] ↘	[rivaroxaban] ↘
<b>Fenytoïne</b>	[apixaban] ↘	[dabigatran] ↘	[edoxaban] ↘	[rivaroxaban] ↘
<b>Primidon</b>	[apixaban] ↘	[dabigatran] ↘	[edoxaban] ↘	[rivaroxaban] ↘
<b>DIVERS</b>				
<b>NSAID's</b> <i>(inclusief coxib's en acetylsalicylzuur in analgetische dosis; enkel systemisch toegediende NSAID's (oraal, rectaal of parenteraal); GEEN lokale NSAID's)</i>	Farmacodynamisch: bloedingsrisico ↗			
<b>SSRI's/SNRI's</b> <i>((es)citalopram, fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine, sertraline, duloxetine, venlafaxine)</i>	Farmacodynamisch: bloedingsrisico ↗			
<b>Protease inhibitoren</b> <i>(atazanavir, darunavir (+cobicistat), fosamprenavir, lopinavir, ritonavir, saquinavir, tipranavir)</i>	[apixaban] ↗	[dabigatran] ↗	[edoxaban] ↗	[rivaroxaban] ↗
<b>Sint-janskruid</b>	[apixaban] ↘	[dabigatran] ↘	[edoxaban] ↘	[rivaroxaban] ↘
<b>Ginkgo biloba</b>	Farmacodynamisch: bloedingsrisico ↗			
<b>Ciclosporine</b>			Farmacokinetisch: bloedingsrisico ↗ [dabigatran] ↗	[edoxaban] ↗
<b>Verapamil</b>			Farmacokinetisch: bloedingsrisico ↗ [dabigatran] ↗	

TE BEWAKEN INTERACTIES MET **APIXABAN (ELIQUIS®)** + AFHANDELPLAN

APIXABAN (ELIQUIS®)		
Interagerend geneesmiddel	Mechanisme & Gevolg	Afhandelplan
<b>ANTITROMBOTICA</b>		
<b>Anticoagulantia</b> (vitamine K-antagonisten, laag moleculair gewichtsheparines, fondaparinux)	Farmacodynamisch Bloedingsrisico ↗	1° Gelijktijdig gebruik van apixaban met andere anticoagulantia is absoluut gecontra-indiceerd, tenzij bij switch van apixaban naar vitamine K-antagonist (daarbij worden apixaban en vitamine K-antagonist gecombineerd tot therapeutisch INR bereikt is, waarna apixaban kan gestopt worden). 2° In alle andere gevallen: stop één van beide anticoagulantia in overleg met voorschrijver.
<b>Antiaggregantia</b> (acetylsalicylzuur in antiaggregerende dosis, clopidogrel, prasugrel, ticlopidine, ticagrelor, dipyridamol)	Farmacodynamisch Bloedingsrisico ↗	1° Overleg met voorschrijver of antiaggregans gestopt kan worden. 2° Indien antiaggregans noodzakelijk blijkt: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Wees waakzaam en informeer de patiënt over symptomen van bloedingen (sneller bloeduitstortingen, blauwe plekken, bloedneus; bij grote blauwe plekken, bloed in de ontlasting of urine, of ineens zware hoofdpijn: onmiddellijk arts contacteren) maar benadruk tevens de gunstige effecten van de medicatie en het belang van goede therapietrouw.</li> <li>- Overweeg bij patiënten met een hoog gastro-intestinaal (GI) risico (bv. GI-bloeding/perforatie/ulcer in de voorgeschiedenis, ouderen) de opstart van een protonpompinhibitor (PPI) in standaarddosering in overleg met arts. Vergeet daarbij niet te screenen op interacties tussen de PPI en de comedatie. Vergeet ook niet om de PPI te stoppen bij stoppen van het antiaggregans.</li> </ul>
<b>ANTIMYCOTICA</b>		
<b>Itraconazol</b>	Farmacokinetisch [apixaban] ↗ (via P-gp/CYP3A4 inhibitie) Bloedingsrisico ↗	1° Overleg met voorschrijver of itraconazol gestopt kan worden, of ander antimycoticum (bv. terbinafine, fluconazol) kan voorgeschreven worden. 2° Indien itraconazol noodzakelijk blijkt, voorstel tot switch apixaban naar laag moleculair gewichtsheparine of vitamine K-antagonist (op geleide van INR) gedurende therapie met itraconazol (zie SKP voor dosering).
<b>Ketoconazol</b> <i>Enkel orale vorm telt mee (beschikbaar als grondstof voor magistrale bereiding); ketoconazol voor uitwendig gebruik NIET</i>	Farmacokinetisch [apixaban] ↗ met +100% AUC en +64% C <sub>max</sub> (via P-gp/CYP3A4 inhibitie) Bloedingsrisico ↗	1° Overleg met voorschrijver of ketoconazol gestopt kan worden, of ander geneesmiddel kan voorgeschreven worden. 2° Indien ketoconazol noodzakelijk blijkt, voorstel tot switch apixaban naar laag moleculair gewichtsheparine of vitamine K-antagonist (op geleide van INR) gedurende therapie met ketoconazol (zie SKP voor dosering).

TE BEWAKEN INTERACTIES MET **APIXABAN (ELIQUIS®)** + AFHANDELPLAN

<b>Posaconazol</b>	Farmacokinetisch [apixaban] ↗ (via P-gp/CYP3A4 inhibitie) Bloedingsrisico ↗	1° Overleg met voorschrijver of posaconazol gestopt kan worden, of ander antimycoticum kan voorgeschreven worden. 2° Indien posaconazol noodzakelijk blijkt, voorstel tot switch apixaban naar laag moleculair gewichtsheparine of vitamine K-antagonist (op geleide van INR) gedurende therapie met posaconazol (zie SKP voor dosering).
<b>Voriconazol</b>	Farmacokinetisch [apixaban] ↗ (via CYP3A4 inhibitie) Bloedingsrisico ↗	1° Overleg met voorschrijver of voriconazol gestopt kan worden, of ander antimycoticum kan voorgeschreven worden. 2° Indien voriconazol noodzakelijk blijkt, voorstel tot switch apixaban naar laag moleculair gewichtsheparine of vitamine K-antagonist (op geleide van INR) gedurende therapie met voriconazol (zie SKP voor dosering).
<b>ANTIBIOTICA</b>		
<b>Clarithromycine</b>	Farmacokinetisch [apixaban] ↗ met +60% AUC en +30% C <sub>max</sub> (via P-gp/CYP3A4 inhibitie) Bloedingsrisico ↗	1° Overleg met voorschrijver of clarithromycine gestopt kan worden, of ander antibioticum kan voorgeschreven worden (bv. azithromycine of alternatief eradicateschema bij <i>Helicobacter pylori</i> (protonpompinhibitor + bismut + tetracycline + metronidazol)). 2° Indien clarithromycine noodzakelijk blijkt, wees waakzaam en informeer de patiënt over symptomen van bloedingen (sneller bloeduitstortingen, blauwe plekken, bloedneus; bij grote blauwe plekken, bloed in de ontlasting of urine, of ineens zware hoofdpijn: onmiddellijk arts contacteren) maar benadruk tevens de gunstige effecten van de medicatie en het belang van goede therapietrouw.
<b>Erythromycine</b>	Farmacokinetisch [apixaban] ↗ (via P-gp/CYP3A4 inhibitie) Bloedingsrisico ↗	1° Overleg met voorschrijver of erythromycine gestopt kan worden, of ander gastroprokineticum kan voorgeschreven worden. 2° Indien erythromycine noodzakelijk blijkt, wees waakzaam en informeer de patiënt over symptomen van bloedingen (sneller bloeduitstortingen, blauwe plekken, bloedneus; bij grote blauwe plekken, bloed in de ontlasting of urine, of ineens zware hoofdpijn: onmiddellijk arts contacteren) maar benadruk tevens de gunstige effecten van de medicatie en het belang van goede therapietrouw.
<b>Rifampicine</b>	Farmacokinetisch [apixaban] ↘ met -54% AUC en -42% C <sub>max</sub> (via P-gp/CYP3A4 inductie) Trombo-embolisch risico ↗	1° Overleg met voorschrijver of rifampicine gestopt kan worden, of ander antibioticum kan voorgeschreven worden. 2° Indien rifampicine noodzakelijk blijkt, voorstel tot switch apixaban naar laag moleculair gewichtsheparine of vitamine K-antagonist (op geleide van INR) gedurende therapie met rifampicine (zie SKP voor dosering).

TE BEWAKEN INTERACTIES MET **APIXABAN (ELIQUIS®)** + AFHANDELPLAN

ANTI-EPILEPTICA		
<b>Carbamazepine</b>	Farmacokinetisch [apixaban] ∩ (via P-gp/CYP3A4 inductie) Trombo-embolisch risico ↗	1° Overleg met voorschrijver of ander geneesmiddel kan voorgeschreven worden (bv. levetiracetam/lamotrigine bij epilepsie of gabapentine/pregabaline bij neuropathische pijn). 2° Indien carbamazepine noodzakelijk blijkt, voorstel tot switch apixaban naar vitamine K-antagonist (op geleide van INR) (zie SKP voor dosering).
<b>Fenobarbital</b>	Farmacokinetisch [apixaban] ∩ (via P-gp/CYP3A4 inductie) Trombo-embolisch risico ↗	1° Overleg met neuroloog of ander anti-epilepticum (bv. levetiracetam, lamotrigine) kan voorgeschreven worden. 2° Indien fenobarbital noodzakelijk blijkt, voorstel tot switch apixaban naar vitamine K-antagonist (op geleide van INR) (zie SKP voor dosering).
<b>Fenytoïne</b>	Farmacokinetisch [apixaban] ∩ (via P-gp/CYP3A4 inductie) Trombo-embolisch risico ↗	1° Overleg met neuroloog of ander anti-epilepticum (bv. levetiracetam, lamotrigine) kan voorgeschreven worden. 2° Indien fenytoïne noodzakelijk blijkt, voorstel tot switch apixaban naar vitamine K-antagonist (op geleide van INR) (zie SKP voor dosering).
<b>Primidon</b>	Farmacokinetisch [apixaban] ∩ (via P-gp/CYP3A4 inductie) Trombo-embolisch risico ↗	1° Overleg met voorschrijver of primidon kan gestopt worden, of ander geneesmiddel kan voorgeschreven worden. 2° Indien primidon noodzakelijk blijkt, voorstel tot switch apixaban naar vitamine K-antagonist (op geleide van INR) (zie SKP voor dosering).

TE BEWAKEN INTERACTIES MET **APIXABAN (ELIQUIS®)** + AFHANDELPLAN

DIVERS		
<p><b>NSAID's</b> (inclusief coxib's en acetylsalicylzuur in analgetische dosis)</p> <p><i>Enkel systemisch toegediende NSAID's (oraal, rectaal of parenteraal); GEEN lokale NSAID's</i></p>	<p>Farmacodynamisch Bloedingsrisico ↗</p>	<p>1° Overleg met voorschrijver of NSAID gestopt kan worden, of ander geneesmiddel kan voorgeschreven worden afhankelijk van indicatie (zie hiervoor <a href="#">“Addendum: overzichtstabel farmacologische alternatieven voor NSAID” vanaf pagina 21</a>).</p> <p>Systemisch toegediende NSAID's worden best vermeden bij patiënten met volgende risicofactoren: (i) GI-bloeding of GI-perforatie in de voorgeschiedenis; (ii) een peptisch ulcer in de voorgeschiedenis; (iii) leeftijd ≥60 jaar; (iv) hoge dosis NSAID (ibuprofen &gt;1,2 g, diclofenac &gt;100 mg, naproxen &gt;500 mg p.d.); (v) gelijktijdig gebruik van antitrombotica, systemische corticosteroïden, of SSRI/SNRI.</p> <p>2° Indien na het overlopen van hoger genoemde overzichtstabel, het NSAID noodzakelijk blijkt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Houd de dosis van het NSAID zo laag mogelijk en de behandelduur zo kort mogelijk.</li> <li>- Geef voorkeur aan naproxen (=NSAID met de laagste cardiotoxiciteit, maar wel hoge GI-toxiciteit) of laaggedoseerd (&lt;1,2 g per dag) ibuprofen (echter niet bij patiënten op acetylsalicylzuur in antiaggregerende dosis, daar ibuprofen wellicht het cardioprotectief effect van acetylsalicylzuur vermindert). Echter, in welke mate NSAID's onderling verschillen qua GI-risico blijft onderwerp voor discussie.</li> <li>- Overweeg bij patiënten met hoger genoemde risicofactoren de opstart van een protonpompinhibitor (PPI) in standaarddosering in overleg met arts. Vergeet daarbij niet te screenen op interacties tussen de PPI en de comedicatie. Vergeet ook niet om de PPI te stoppen bij stoppen van het NSAID.</li> <li>- Wees waakzaam en informeer de patiënt over symptomen van bloedingen (sneller bloeduitstortingen, blauwe plekken, bloedneus; bij grote blauwe plekken, bloed in de ontlasting of urine, of ineens zware hoofdpijn: onmiddellijk arts contacteren).</li> </ul>
<p><b>SSRI's/SNRI's</b> (<i>(es)citalopram, fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine, sertraline, duloxetine, venlafaxine</i>)</p>	<p>Farmacodynamisch Bloedingsrisico ↗</p>	<p>1° Overleg met voorschrijver of SSRI/SNRI gestopt kan worden en bespreek desgevallend het afbouwschema (raadpleeg hiervoor <a href="#">Folia Pharmacotherapeutica April 2019</a>).</p> <p>2° Indien het SSRI/SNRI noodzakelijk blijkt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Wees waakzaam en informeer de patiënt over symptomen van bloedingen (sneller bloeduitstortingen, blauwe plekken, bloedneus; bij grote blauwe plekken, bloed in de ontlasting of urine, of ineens zware hoofdpijn: onmiddellijk arts contacteren) maar benadruk tevens de gunstige effecten van de medicatie en het belang van goede therapietrouw.</li> <li>- Overweeg bij patiënten met een hoog gastro-intestinaal (GI) risico (bv. GI-bloeding/perforatie/ulcer in de voorgeschiedenis, ouderen) de opstart van een protonpompinhibitor (PPI) in standaarddosering in overleg met arts. Vergeet daarbij niet te screenen op interacties tussen de PPI en de comedicatie. Vergeet ook niet om de PPI te stoppen bij stoppen van het SSRI/SNRI.</li> </ul>

TE BEWAKEN INTERACTIES MET **APIXABAN (ELIQUIS®)** + AFHANDELPLAN

<b>Protease inhibitoren</b> (atazanavir, darunavir (+cobicistat), fosamprenavir, lopinavir, ritonavir, saquinavir, tipranavir)	Farmacokinetisch [apixaban] ↗ (via P-gp/CYP3A4 inhibitie) Bloedingsrisico ↗	1° Raadpleeg "IA 501-534 antiretrovirale middelen – geneesmiddelen" uit Commentaren Medicatiebewaking en bespreek de gesuggereerde afhandeling met de voorschrijver.
<b>Sint-janskruid</b>	Farmacokinetisch [apixaban] ↘ (via P-gp/CYP3A4 inductie) Trombo-embolisch risico ↗	Stop Sint-janskruid gezien negatieve risicobatenverhouding en adviseer patiënt om arts te contacteren die evalueert of alternatief geneesmiddel noodzakelijk is.
<b>Ginkgo biloba</b>	Farmacodynamisch Bloedingsrisico ↗	Stop Ginkgo biloba gezien negatieve risicobatenverhouding en adviseer patiënt om arts te contacteren die evalueert of alternatief geneesmiddel noodzakelijk is.

TE BEWAKEN INTERACTIES MET **DABIGATRAN (PRADAXA®)** + AFHANDELPLAN

<b>DABIGATRAN (PRADAXA®)</b>		
<b>Interagerend geneesmiddel</b>	<b>Mechanisme &amp; Gevolg</b>	<b>Afhandelplan</b>
<b>ANTITROMBOTICA</b>		
<b>Anticoagulantia</b> (vitamine K-antagonisten, laag moleculair gewichtsheparines, fondaparinux)	Farmacodynamisch Bloedingsrisico ↗	1° Gelijktijdig gebruik van dabigatran met andere anticoagulantia is absoluut gecontra-indiceerd, tenzij bij switch van dabigatran naar vitamine K-antagonist (daarbij worden dabigatran en vitamine K-antagonist gecombineerd tot therapeutisch INR bereikt is, waarna dabigatran kan gestopt worden). 2° In alle andere gevallen: stop één van beide anticoagulantia in overleg met voorschrijver.
<b>Antiaggregantia</b> (acetylsalicylzuur in antiaggregerende dosis, clopidogrel, prasugrel, ticlopidine, ticagrelor, dipyridamol)	Farmacodynamisch Bloedingsrisico ↗	1° Overleg met voorschrijver of antiaggregans gestopt kan worden. 2° Indien antiaggregans noodzakelijk blijkt: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Wees waakzaam en informeer de patiënt over symptomen van bloedingen (sneller bloeduitstortingen, blauwe plekken, bloedneus; bij grote blauwe plekken, bloed in de ontlasting of urine, of ineens zware hoofdpijn: onmiddellijk arts contacteren) maar benadruk tevens de gunstige effecten van de medicatie en het belang van goede therapietrouw.</li> <li>- Overweeg bij patiënten met een hoog gastro-intestinaal (GI) risico (bv. GI-bloeding/perforatie/ulcer in de voorgeschiedenis, ouderen) de opstart van een protonpompinhibitor (PPI) in standaarddosering in overleg met arts. Vergeet daarbij niet te screenen op interacties tussen de PPI en de comedatie. Vergeet ook niet om de PPI te stoppen bij stoppen van het antiaggregans.</li> </ul>
<b>ANTIMYCOTICA</b>		
<b>Itraconazol</b>	Farmacokinetisch [dabigatran] ↗ (via P-gp inhibitie) Bloedingsrisico ↗	1° Overleg met voorschrijver of itraconazol gestopt kan worden, of ander antimycoticum (bv. terbinafine, fluconazol) kan voorgeschreven worden. 2° Indien itraconazol noodzakelijk blijkt, voorstel tot switch dabigatran naar laag moleculair gewichtsheparine of vitamine K-antagonist (op geleide van INR) gedurende therapie met itraconazol (zie SKP voor dosering).
<b>Ketoconazol</b> <i>Enkel orale vorm telt mee (beschikbaar als grondstof voor magistrale bereiding); ketoconazol voor uitwendig gebruik NIET</i>	Farmacokinetisch [dabigatran] ↗ met +140-150% AUC (via P-gp inhibitie) Bloedingsrisico ↗	1° Overleg met voorschrijver of ketoconazol gestopt kan worden, of ander geneesmiddel kan voorgeschreven worden. 2° Indien ketoconazol noodzakelijk blijkt, voorstel tot switch dabigatran naar laag moleculair gewichtsheparine of vitamine K-antagonist (op geleide van INR) gedurende therapie met ketoconazol (zie SKP voor dosering).



TE BEWAKEN INTERACTIES MET **DABIGATRAN (PRADAXA®)** + AFHANDELPLAN

ANTIBIOTICA		
<b>Clarithromycine</b>	Farmacokinetisch [dabigatran] ↗ met +19% AUC en +15% C <sub>max</sub> (via P-gp inhibitie) Bloedingsrisico ↗	1° Overleg met voorschrijver of clarithromycine gestopt kan worden, of ander antibioticum kan voorgeschreven worden (bv. azithromycine of alternatief eradicateschema bij <i>Helicobacter pylori</i> (protonpompinhibitor + bismut + tetracycline + metronidazol)). 2° Indien clarithromycine noodzakelijk blijkt, wees waakzaam en informeer de patiënt over symptomen van bloedingen (sneller bloeduitstortingen, blauwe plekken, bloedneus; bij grote blauwe plekken, bloed in de ontlasting of urine, of ineens zware hoofdpijn: onmiddellijk arts contacteren) maar benadruk tevens de gunstige effecten van de medicatie en het belang van goede therapietrouw.
<b>Erythromycine</b>	Farmacokinetisch [dabigatran] ↗ (via P-gp inhibitie) Bloedingsrisico ↗	1° Overleg met voorschrijver of erythromycine gestopt kan worden, of ander gastroprokineticum kan voorgeschreven worden. 2° Indien erythromycine noodzakelijk blijkt, wees waakzaam en informeer de patiënt over symptomen van bloedingen (sneller bloeduitstortingen, blauwe plekken, bloedneus; bij grote blauwe plekken, bloed in de ontlasting of urine, of ineens zware hoofdpijn: onmiddellijk arts contacteren) maar benadruk tevens de gunstige effecten van de medicatie en het belang van goede therapietrouw.
<b>Rifampicine</b>	Farmacokinetisch [dabigatran] ↘ met -66% AUC en -67% C <sub>max</sub> (via P-gp inductie) Trombo-embolisch risico ↗	1° Overleg met voorschrijver of rifampicine gestopt kan worden, of ander antibioticum kan voorgeschreven worden. 2° Indien rifampicine noodzakelijk blijkt, voorstel tot switch dabigatran naar laag moleculair gewichtsheparine of vitamine K-antagonist (op geleide van INR) gedurende therapie met rifampicine (zie SKP voor dosering).
ANTI-EPILEPTICA		
<b>Carbamazepine</b>	Farmacokinetisch [dabigatran] ↘ (via P-gp inductie) Trombo-embolisch risico ↗	1° Overleg met voorschrijver of ander geneesmiddel kan voorgeschreven worden (bv. levetiracetam/lamotrigine bij epilepsie of gabapentine/pregabaline bij neuropathische pijn). 2° Indien carbamazepine noodzakelijk blijkt, voorstel tot switch dabigatran naar vitamine K-antagonist (op geleide van INR) (zie SKP voor dosering).
<b>Fenobarbital</b>	Farmacokinetisch [dabigatran] ↘ (via P-gp inductie) Trombo-embolisch risico ↗	1° Overleg met neuroloog of ander anti-epilepticum (bv. levetiracetam, lamotrigine) kan voorgeschreven worden. 2° Indien fenobarbital noodzakelijk blijkt, voorstel tot switch dabigatran naar vitamine K-antagonist (op geleide van INR) (zie SKP voor dosering).

TE BEWAKEN INTERACTIES MET **DABIGATRAN (PRADAXA®)** + AFHANDELPLAN

<b>Fenytoïne</b>	Farmacokinetisch [dabigatran] ↓ (via P-gp inductie) Trombo-embolisch risico ↗	1° Overleg met neuroloog of ander anti-epilepticum (bv. levetiracetam, lamotrigine) kan voorgeschreven worden. 2° Indien fenytoïne noodzakelijk blijkt, voorstel tot switch dabigatran naar vitamine K-antagonist (op geleide van INR) (zie SKP voor dosering).
<b>Primidon</b>	Farmacokinetisch [dabigatran] ↓ (via P-gp inductie) Trombo-embolisch risico ↗	1° Overleg met voorschrijver of primidon kan gestopt worden, of ander geneesmiddel kan voorgeschreven worden. 2° Indien primidon noodzakelijk blijkt, voorstel tot switch dabigatran naar vitamine K-antagonist (op geleide van INR) (zie SKP voor dosering).
<b>DIVERS</b>		
<b>NSAID's</b> (inclusief coxib's en acetylsalicylzuur in analgetische dosis)  <i>Enkel systemisch toegediende NSAID's (oraal, rectaal of parenteraal); GEEN lokale NSAID's</i>	Farmacodynamisch Bloedingsrisico ↗	1° Overleg met voorschrijver of NSAID gestopt kan worden, of ander geneesmiddel kan voorgeschreven worden afhankelijk van indicatie (zie hiervoor <a href="#">“Addendum: overzichtstabel farmacologische alternatieven voor NSAID” vanaf pagina 21</a> ). Systemisch toegediende NSAID's worden best vermeden bij patiënten met volgende risicofactoren: (i) GI-bloeding of GI-perforatie in de voorgeschiedenis; (ii) een peptisch ulcer in de voorgeschiedenis; (iii) leeftijd ≥60 jaar; (iv) hoge dosis NSAID (ibuprofen >1,2 g, diclofenac >100 mg, naproxen >500 mg p.d.); (v) gelijktijdig gebruik van antitrombotica, systemische corticosteroiden, of SSRI/SNRI. 2° Indien na het overlopen van hoger genoemde overzichtstabel, het NSAID noodzakelijk blijkt: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Houd de dosis van het NSAID zo laag mogelijk en de behandelduur zo kort mogelijk.</li> <li>- Geef voorkeur aan naproxen (=NSAID met de laagste cardiotoxiciteit, maar wel hoge GI-toxiciteit) of laaggedoseerd (&lt;1,2 g per dag) ibuprofen (echter niet bij patiënten op acetylsalicylzuur in antiaggregerende dosis, daar ibuprofen wellicht het cardioprotectief effect van acetylsalicylzuur vermindert). Echter, in welke mate NSAID's onderling verschillen qua GI-risico blijft onderwerp voor discussie.</li> <li>- Overweeg bij patiënten met hoger genoemde risicofactoren de opstart van een protonpompinhibitor (PPI) in standaarddosering in overleg met arts. Vergeet daarbij niet te screenen op interacties tussen de PPI en de comedatie. Vergeet ook niet om de PPI te stoppen bij stoppen van het NSAID.</li> <li>- Wees waakzaam en informeer de patiënt over symptomen van bloedingen (sneller bloeduitstortingen, blauwe plekken, bloedneus; bij grote blauwe plekken, bloed in de ontlasting of urine, of ineens zware hoofdpijn: onmiddellijk arts contacteren).</li> </ul>

TE BEWAKEN INTERACTIES MET **DABIGATRAN (PRADAXA®)** + AFHANDELPLAN

<p><b>SSRI's/SNRI's</b> (es)citalopram, fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine, sertraline, duloxetine, venlafaxine)</p>	<p>Farmacodynamisch Bloedingsrisico ↗</p>	<p>1° Overleg met voorschrijver of SSRI/SNRI gestopt kan worden en bespreek desgevallend het afbouwschema (raadpleeg hiervoor <a href="#">Folia Pharmacotherapeutica April 2019</a>).</p> <p>2° Indien het SSRI/SNRI noodzakelijk blijkt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Wees waakzaam en informeer de patiënt over symptomen van bloedingen (sneller bloeduitstortingen, blauwe plekken, bloedneus; bij grote blauwe plekken, bloed in de ontlasting of urine, of ineens zware hoofdpijn: onmiddellijk arts contacteren) maar benadruk tevens de gunstige effecten van de medicatie en het belang van goede therapietrouw.</li> <li>- Overweeg bij patiënten met een hoog gastro-intestinaal (GI) risico (bv. GI-bloeding/perforatie/ulcer in de voorgeschiedenis, ouderen) de opstart van een protonpompinhibitor (PPI) in standaarddosering in overleg met arts. Vergeet daarbij niet te screenen op interacties tussen de PPI en de comedicatie. Vergeet ook niet om de PPI te stoppen bij stoppen van het SSRI/SNRI.</li> </ul>
<p><b>Protease inhibitoren</b> (atazanavir, darunavir (+cobicistat), fosamprenavir, lopinavir, ritonavir, saquinavir, tipranavir)</p>	<p>Farmacokinetisch [dabigatran] ↗ (via P-gp inhibitie) Bloedingsrisico ↗</p>	<p>1° Raadpleeg "IA 501-534 antiretrovirale middelen – geneesmiddelen" uit Commentaren Medicatiebewaking en bespreek de gesuggereerde afhandeling met de voorschrijver.</p>
<p><b>Sint-janskruid</b></p>	<p>Farmacokinetisch [dabigatran] ↘ (via P-gp inductie) Trombo-embolisch risico ↗</p>	<p>Stop Sint-janskruid gezien negatieve risicobatenverhouding en adviseer patiënt om arts te contacteren die evalueert of alternatief geneesmiddel noodzakelijk is.</p>
<p><b>Ginkgo biloba</b></p>	<p>Farmacodynamisch Bloedingsrisico ↗</p>	<p>Stop Ginkgo biloba gezien negatieve risicobatenverhouding en adviseer patiënt om arts te contacteren die evalueert of alternatief geneesmiddel noodzakelijk is.</p>
<p><b>Ciclosporine</b></p>	<p>Farmacokinetisch [dabigatran] ↗ (via P-gp inhibitie) Bloedingsrisico ↗</p>	<p>1° Overleg met voorschrijver om dabigatran te switchen naar vitamine K-antagonist (op geleide van INR) of, indien specifieke voorkeur voor DOAC, naar apixaban of rivaroxaban (wees desgevallend waakzaam en informeer de patiënt over symptomen van bloedingen (sneller bloeduitstortingen, blauwe plekken, bloedneus; bij grote blauwe plekken, bloed in de ontlasting of urine, of ineens zware hoofdpijn: onmiddellijk arts contacteren) maar benadruk tevens de gunstige effecten van de medicatie en het belang van goede therapietrouw).</p>
<p><b>Verapamil</b></p>	<p>Farmacokinetisch [dabigatran] ↗ met +12-180% AUC (via P-gp inhibitie) Bloedingsrisico ↗</p>	<p>1° Overleg met voorschrijver of verapamil gestopt kan worden, of ander geneesmiddel kan voorgeschreven worden.</p> <p>2° Indien verapamil noodzakelijk blijkt, reduceer dosis dabigatran naar 2 x 110 mg (voor alle indicaties, met uitzondering van primaire preventie van veneuze trombo-embolie na knie/heupvervanging waar gereduceerde dosis 1 x 150 mg (= 2 capsules van 75 mg) is).</p>

TE BEWAKEN INTERACTIES MET **EDOXABAN (LIXIANA®)** + AFHANDELPLAN

EDOXABAN (LIXIANA®)		
Interagerend geneesmiddel	Mechanisme & Gevolg	Afhandelplan
<b>ANTITROMBOTICA</b>		
<b>Anticoagulantia</b> (vitamine K-antagonisten, laag moleculair gewichtsheparines, fondaparinux)	Farmacodynamisch Bloedingsrisico ↗	1° Gelijktijdig gebruik van edoxaban met andere anticoagulantia is absoluut gecontra-indiceerd, tenzij bij switch van edoxaban naar vitamine K-antagonist (daarbij worden edoxaban en vitamine K-antagonist gecombineerd tot therapeutisch INR bereikt is, waarna edoxaban kan gestopt worden). 2° In alle andere gevallen: stop één van beide anticoagulantia in overleg met voorschrijver.
<b>Antiaggregantia</b> (acetylsalicylzuur in antiaggregerende dosis, clopidogrel, prasugrel, ticlopidine, ticagrelor, dipyridamol)	Farmacodynamisch Bloedingsrisico ↗	1° Overleg met voorschrijver of antiaggregans gestopt kan worden. 2° Indien antiaggregans noodzakelijk blijkt: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Wees waakzaam en informeer de patiënt over symptomen van bloedingen (sneller bloeduitstortingen, blauwe plekken, bloedneus; bij grote blauwe plekken, bloed in de ontlasting of urine, of ineens zware hoofdpijn: onmiddellijk arts contacteren) maar benadruk tevens de gunstige effecten van de medicatie en het belang van goede therapietrouw.</li> <li>- Overweeg bij patiënten met een hoog gastro-intestinaal (GI) risico (bv. GI-bloeding/perforatie/ulcer in de voorgeschiedenis, ouderen) de opstart van een protonpompinhibitor (PPI) in standaarddosering in overleg met arts. Vergeet daarbij niet te screenen op interacties tussen de PPI en de comedatie. Vergeet ook niet om de PPI te stoppen bij stoppen van het antiaggregans.</li> </ul>
<b>ANTIMYCOTICA</b>		
<b>Itraconazol</b>	Farmacokinetisch [edoxaban] ↗ (via P-gp inhibitie) Bloedingsrisico ↗	1° Overleg met voorschrijver of itraconazol gestopt kan worden, of ander antimycoticum (bv. terbinafine, fluconazol) kan voorgeschreven worden. 2° Indien itraconazol noodzakelijk blijkt, overweeg om: tijdelijk te switchen naar laag moleculair gewichtsheparine of vitamine K-antagonist (op geleide van INR) (zie SKP voor dosering), of om dosis edoxaban te reduceren naar 1 x 30 mg gedurende therapie met itraconazol.
<b>Ketoconazol</b> <i>Enkel orale vorm telt mee (beschikbaar als grondstof voor magistrale bereiding); ketoconazol voor uitwendig gebruik NIET</i>	Farmacokinetisch [edoxaban] ↗ met +87% AUC en +89% C <sub>max</sub> (via P-gp inhibitie) Bloedingsrisico ↗	1° Overleg met voorschrijver of ketoconazol gestopt kan worden, of ander geneesmiddel kan voorgeschreven worden. 2° Indien ketoconazol noodzakelijk blijkt, reduceer dosis edoxaban naar 1 x 30 mg (of hou de gereduceerde dosis aan indien patiënt al op gereduceerde dosis staat).

TE BEWAKEN INTERACTIES MET **EDOXABAN (LIXIANA®)** + AFHANDELPLAN

ANTIBIOTICA		
<b>Clarithromycine</b>	Farmacokinetisch [edoxaban] (via P-gp inhibitie) Bloedingsrisico ↗	1° Overleg met voorschrijver of clarithromycine gestopt kan worden, of ander antibioticum kan voorgeschreven worden (bv. azithromycine of alternatief eradicateschema bij <i>Helicobacter pylori</i> (protonpompinhibitor + bismut + tetracycline + metronidazol)). 2° Indien clarithromycine noodzakelijk blijkt, overweeg om: tijdelijk te switchen naar laag moleculair gewichtsheparine of vitamine K-antagonist (op geleide van INR) (zie SKP voor dosering), of om dosis edoxaban te reduceren naar 1 x 30 mg gedurende therapie met clarithromycine.
<b>Erythromycine</b>	Farmacokinetisch [edoxaban] ↗ met +85% AUC en +68% C <sub>max</sub> (via P-gp inhibitie) Bloedingsrisico ↗	1° Overleg met voorschrijver of erythromycine gestopt kan worden, of ander geneesmiddel kan voorgeschreven worden. 2° Indien erythromycine noodzakelijk blijkt, reduceer dosis edoxaban naar 1 x 30 mg (of hou de gereduceerde dosis aan indien patiënt al op gereduceerde dosis staat).
<b>Rifampicine</b>	Farmacokinetisch [edoxaban] ↘ met -35% AUC (via P-gp inductie) Trombo-embolisch risico ↗	1° Overleg met voorschrijver of rifampicine gestopt kan worden, of ander antibioticum kan voorgeschreven worden. 2° Indien rifampicine noodzakelijk blijkt, overweeg om edoxaban te switchen naar laag moleculair gewichtsheparine of vitamine K-antagonist (op geleide van INR) gedurende therapie met rifampicine (zie SKP voor dosering).
ANTI-EPILEPTICA		
<b>Carbamazepine</b>	Farmacokinetisch [edoxaban] ↘ (via P-gp inductie) Trombo-embolisch risico ↗	1° Overleg met voorschrijver of ander geneesmiddel kan voorgeschreven worden (bv. levetiracetam/lamotrigine bij epilepsie of gabapentine/pregabaline bij neuropathische pijn). 2° Indien carbamazepine noodzakelijk blijkt, voorstel tot switch edoxaban naar vitamine K-antagonist (op geleide van INR) (zie SKP voor dosering).
<b>Fenobarbital</b>	Farmacokinetisch [edoxaban] ↘ (via P-gp inductie) Trombo-embolisch risico ↗	1° Overleg met neuroloog of ander anti-epilepticum (bv. levetiracetam, lamotrigine) kan voorgeschreven worden. 2° Indien fenobarbital noodzakelijk blijkt, voorstel tot switch edoxaban naar vitamine K-antagonist (op geleide van INR) (zie SKP voor dosering).

TE BEWAKEN INTERACTIES MET **EDOXABAN (LIXIANA®)** + AFHANDELPLAN

<b>Fenytoïne</b>	Farmacokinetisch [edoxaban] ↘ (via P-gp inductie) Trombo-embolisch risico ↗	1° Overleg met neuroloog of ander anti-epilepticum (bv. levetiracetam, lamotrigine) kan voorgeschreven worden. 2° Indien fenytoïne noodzakelijk blijkt, voorstel tot switch edoxaban naar vitamine K-antagonist (op geleide van INR) (zie SKP voor dosering).
<b>Primidon</b>	Farmacokinetisch [edoxaban] ↘ (via P-gp inductie) Trombo-embolisch risico ↗	1° Overleg met voorschrijver of primidon kan gestopt worden, of ander geneesmiddel kan voorgeschreven worden. 2° Indien primidon noodzakelijk blijkt, voorstel tot switch edoxaban naar vitamine K-antagonist (op geleide van INR) (zie SKP voor dosering).
<b>DIVERS</b>		
<b>NSAID's</b> (inclusief coxib's en acetylsalicylzuur in analgetische dosis)  <i>Enkel systemisch toegediende NSAID's (oraal, rectaal of parenteraal); GEEN lokale NSAID's</i>	Farmacodynamisch Bloedingsrisico ↗	1° Overleg met voorschrijver of NSAID gestopt kan worden, of ander geneesmiddel kan voorgeschreven worden afhankelijk van indicatie (zie hiervoor <a href="#">“Addendum: overzichtstabel farmacologische alternatieven voor NSAID” vanaf pagina 21</a> ). Systemisch toegediende NSAID's worden best vermeden bij patiënten met volgende risicofactoren: (i) GI-bloeding of GI-perforatie in de voorgeschiedenis; (ii) een peptisch ulcer in de voorgeschiedenis; (iii) leeftijd ≥60 jaar; (iv) hoge dosis NSAID (ibuprofen >1,2 g, diclofenac >100 mg, naproxen >500 mg p.d.); (v) gelijktijdig gebruik van antitrombotica, systemische corticosteroïden, of SSRI/SNRI. 2° Indien na het overlopen van hoger genoemde overzichtstabel, het NSAID noodzakelijk blijkt: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Houd de dosis van het NSAID zo laag mogelijk en de behandelduur zo kort mogelijk.</li> <li>- Geef voorkeur aan naproxen (=NSAID met de laagste cardiotoxiciteit, maar wel hoge GI-toxiciteit) of laaggedoseerd (&lt;1,2 g per dag) ibuprofen (echter niet bij patiënten op acetylsalicylzuur in antiaggregerende dosis, daar ibuprofen wellicht het cardioprotectief effect van acetylsalicylzuur vermindert). Echter, in welke mate NSAID's onderling verschillen qua GI-risico blijft onderwerp voor discussie.</li> <li>- Overweeg bij patiënten met hoger genoemde risicofactoren de opstart van een protonpompinhibitor (PPI) in standaarddosering in overleg met arts. Vergeet daarbij niet te screenen op interacties tussen de PPI en de comedicatie. Vergeet ook niet om de PPI te stoppen bij stoppen van het NSAID.</li> <li>- Wees waakzaam en informeer de patiënt over symptomen van bloedingen (sneller bloeduitstortingen, blauwe plekken, bloedneus; bij grote blauwe plekken, bloed in de ontlasting of urine, of ineens zware hoofdpijn: onmiddellijk arts contacteren).</li> </ul>

TE BEWAKEN INTERACTIES MET **EDOXABAN (LIXIANA®)** + AFHANDELPLAN

<b>SSRI's/SNRI's</b> ((es)citalopram, fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine, sertraline, duloxetine, venlafaxine)	Farmacodynamisch Bloedingsrisico ↗	1° Overleg met voorschrijver of SSRI/SNRI gestopt kan worden en bespreek desgevallend het afbouwschema (raadpleeg hiervoor <a href="#">Folia Pharmacotherapeutica April 2019</a> ). 2° Indien het SSRI/SNRI noodzakelijk blijkt: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Wees waakzaam en informeer de patiënt over symptomen van bloedingen (sneller bloeduitstortingen, blauwe plekken, bloedneus; bij grote blauwe plekken, bloed in de ontlasting of urine, of ineens zware hoofdpijn: onmiddellijk arts contacteren) maar benadruk tevens de gunstige effecten van de medicatie en het belang van goede therapietrouw.</li> <li>- Overweeg bij patiënten met een hoog gastro-intestinaal (GI) risico (bv. GI-bloeding/perforatie/ulcer in de voorgeschiedenis, ouderen) de opstart van een protonpompinhibitor (PPI) in standaarddosering in overleg met arts. Vergeet daarbij niet te screenen op interacties tussen de PPI en de comedatie. Vergeet ook niet om de PPI te stoppen bij stoppen van het SSRI/SNRI.</li> </ul>
<b>Protease inhibitoren</b> (atazanavir, darunavir (+cobicistat), fosamprenavir, lopinavir, ritonavir, saquinavir, tipranavir)	Farmacokinetisch [edoxaban] ↗ (via P-gp inhibitie) Bloedingsrisico ↗	1° Raadpleeg “IA 501-534 antiretrovirale middelen – geneesmiddelen” uit Commentaren Medicatiebewaking en bespreek de gesuggereerde afhandeling met de voorschrijver.
<b>Sint-janskruid</b>	Farmacokinetisch [edoxaban] ↘ (via P-gp inductie) Trombo-embolisch risico ↗	Stop Sint-janskruid gezien negatieve risicobatenverhouding en adviseer patiënt om arts te contacteren die evalueert of alternatief geneesmiddel noodzakelijk is.
<b>Ginkgo biloba</b>	Farmacodynamisch Bloedingsrisico ↗	Stop Ginkgo biloba gezien negatieve risicobatenverhouding en adviseer patiënt om arts te contacteren die evalueert of alternatief geneesmiddel noodzakelijk is.
<b>Ciclosporine</b>	Farmacokinetisch [edoxaban] ↗ met +73% AUC (via P-gp inhibitie) Bloedingsrisico ↗	1° Reduceer dosis edoxaban naar 1 x 30 mg (of hou de gereduceerde dosis aan indien patiënt al op gereduceerde dosis staat).

TE BEWAKEN INTERACTIES MET **RIVAROXABAN (XARELTO®)** + AFHANDELPLAN

<b>RIVAROXABAN (XARELTO®)</b>		
<b>Interagerend geneesmiddel</b>	<b>Mechanisme &amp; Gevolg</b>	<b>Afhandelplan</b>
<b>ANTITROMBOTICA</b>		
<b>Anticoagulantia</b> (vitamine K-antagonisten, laag moleculair gewichtsheparines, fondaparinux)	Farmacodynamisch Bloedingsrisico ↗	1° Gelijktijdig gebruik van rivaroxaban met andere anticoagulantia is absoluut gecontra-indiceerd, tenzij bij switch van rivaroxaban naar vitamine K-antagonist (daarbij worden rivaroxaban en vitamine K-antagonist gecombineerd tot therapeutisch INR bereikt is, waarna rivaroxaban kan gestopt worden). 2° In alle andere gevallen: stop één van beide anticoagulantia in overleg met voorschrijver.
<b>Antiaggregantia</b> (acetylsalicylzuur in antiaggregerende dosis, clopidogrel, prasugrel, ticlopidine, ticagrelor, dipyridamol)	Farmacodynamisch Bloedingsrisico ↗	1° Indien Xarelto® 2,5mg in combinatie met acetylsalicylzuur: geen actie nodig 2° In alle andere gevallen: overleg met voorschrijver of antiaggregans gestopt kan worden. 3° Indien antiaggregans noodzakelijk blijkt: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Wees waakzaam en informeer de patiënt over symptomen van bloedingen (sneller bloeduitstortingen, blauwe plekken, bloedneus; bij grote blauwe plekken, bloed in de ontlasting of urine, of ineens zware hoofdpijn: onmiddellijk arts contacteren) maar benadruk tevens de gunstige effecten van de medicatie en het belang van goede therapietrouw.</li> <li>- Overweeg bij patiënten met een hoog gastro-intestinaal (GI) risico (bv. GI-bloeding/perforatie/ulcer in de voorgeschiedenis, ouderen) de opstart van een protonpompinhibitor (PPI) in standaarddosering in overleg met arts. Vergeet daarbij niet te screenen op interacties tussen de PPI en de comedicatie. Vergeet ook niet om de PPI te stoppen bij stoppen van het antiaggregans.</li> </ul>
<b>ANTIMYCOTICA</b>		
<b>Itraconazol</b>	Farmacokinetisch [rivaroxaban] ↗ (via P-gp/CYP3A4 inhibitie) Bloedingsrisico ↗	1° Overleg met voorschrijver of itraconazol gestopt kan worden, of ander antimycoticum (bv. terbinafine, fluconazol) kan voorgeschreven worden. 2° Indien itraconazol noodzakelijk blijkt, voorstel tot switch rivaroxaban naar laag moleculair gewichtsheparine of vitamine K-antagonist (op geleide van INR) gedurende therapie met itraconazol (zie SKP voor dosering).
<b>Ketoconazol</b> <i>Enkel orale vorm telt mee (beschikbaar als grondstof voor magistrale bereiding); ketoconazol voor uitwendig gebruik NIET</i>	Farmacokinetisch [rivaroxaban] ↗ met +160% AUC en +72% C <sub>max</sub> (via P-gp/CYP3A4 inhibitie) Bloedingsrisico ↗	1° Overleg met voorschrijver of ketoconazol gestopt kan worden, of ander geneesmiddel kan voorgeschreven worden. 2° Indien ketoconazol noodzakelijk blijkt, voorstel tot switch rivaroxaban naar laag moleculair gewichtsheparine of vitamine K-antagonist (op geleide van INR) gedurende therapie met ketoconazol (zie SKP voor dosering).



TE BEWAKEN INTERACTIES MET **RIVAROXYBAN (XARELTO®)** + AFHANDELPLAN

<b>Posaconazol</b>	Farmacokinetisch [rivaroxaban] $\nearrow$ (via P-gp/CYP3A4 inhibitie) Bloedingsrisico $\nearrow$	1° Overleg met voorschrijver of posaconazol gestopt kan worden, of ander antimycoticum kan voorgeschreven worden. 2° Indien posaconazol noodzakelijk blijkt, voorstel tot switch rivaroxaban naar laag moleculair gewichtsheparine of vitamine K-antagonist (op geleide van INR) gedurende therapie met posaconazol (zie SKP voor dosering).
<b>Voriconazol</b>	Farmacokinetisch [rivaroxaban] $\nearrow$ (via CYP3A4 inhibitie) Bloedingsrisico $\nearrow$	1° Overleg met voorschrijver of voriconazol gestopt kan worden, of ander antimycoticum kan voorgeschreven worden. 2° Indien voriconazol noodzakelijk blijkt, voorstel tot switch rivaroxaban naar laag moleculair gewichtsheparine of vitamine K-antagonist (op geleide van INR) gedurende therapie met voriconazol (zie SKP voor dosering).
<b>ANTIBIOTICA</b>		
<b>Clarithromycine</b>	Farmacokinetisch [rivaroxaban] $\nearrow$ met +50% AUC en +40% $C_{max}$ (via P-gp/CYP3A4 inhibitie) Bloedingsrisico $\nearrow$	1° Overleg met voorschrijver of clarithromycine gestopt kan worden, of ander antibioticum kan voorgeschreven worden (bv. azithromycine of alternatief eradicateschema bij <i>Helicobacter pylori</i> (protonpompinhibitor + bismut + tetracycline + metronidazol)). 2° Indien clarithromycine noodzakelijk blijkt, wees waakzaam en informeer de patiënt over symptomen van bloedingen (sneller bloeduitstorting, blauwe plekken, bloedneus; bij grote blauwe plekken, bloed in de ontlasting of urine, of ineens zware hoofdpijn: onmiddellijk arts contacteren) maar benadruk tevens de gunstige effecten van de medicatie en het belang van goede therapietrouw.
<b>Erythromycine</b>	Farmacokinetisch [rivaroxaban] $\nearrow$ (via P-gp/ CYP3A4 inhibitie) Bloedingsrisico $\nearrow$	1° Overleg met voorschrijver of erythromycine gestopt kan worden, of ander gastroprokineticum kan voorgeschreven worden. 2° Indien erythromycine noodzakelijk blijkt, wees waakzaam en informeer de patiënt over symptomen van bloedingen (sneller bloeduitstorting, blauwe plekken, bloedneus; bij grote blauwe plekken, bloed in de ontlasting of urine, of ineens zware hoofdpijn: onmiddellijk arts contacteren) maar benadruk tevens de gunstige effecten van de medicatie en het belang van goede therapietrouw.
<b>Rifampicine</b>	Farmacokinetisch [rivaroxaban] $\searrow$ met -50% AUC en -22% $C_{max}$ (via P-gp/CYP3A4 inductie) Trombo-embolisch risico $\nearrow$	1° Overleg met voorschrijver of rifampicine gestopt kan worden, of ander antibioticum kan voorgeschreven worden. 2° Indien rifampicine noodzakelijk blijkt, voorstel tot switch rivaroxaban naar laag moleculair gewichtsheparine of vitamine K-antagonist (op geleide van INR) gedurende therapie met rifampicine (zie SKP voor dosering).

TE BEWAKEN INTERACTIES MET **RIVAROXABAN (XARELTO®)** + AFHANDELPLAN

<b>ANTI-EPILEPTICA</b>		
<b>Carbamazepine</b>	Farmacokinetisch [rivaroxaban] ↓ (via P-gp/CYP3A4 inductie) Trombo-embolisch risico ↗	1° Overleg met voorschrijver of ander geneesmiddel kan voorgeschreven worden (bv. levetiracetam/lamotrigine bij epilepsie of gabapentine/pregabaline bij neuropathische pijn). 2° Indien carbamazepine noodzakelijk blijkt, voorstel tot switch rivaroxaban naar vitamine K-antagonist (op geleide van INR) (zie SKP voor dosering).
<b>Fenobarbital</b>	Farmacokinetisch [rivaroxaban] ↓ (via P-gp/CYP3A4 inductie) Trombo-embolisch risico ↗	1° Overleg met neuroloog of ander anti-epilepticum (bv. levetiracetam, lamotrigine) kan voorgeschreven worden. 2° Indien fenobarbital noodzakelijk blijkt, voorstel tot switch rivaroxaban naar vitamine K-antagonist (op geleide van INR) (zie SKP voor dosering).
<b>Fenytoïne</b>	Farmacokinetisch [rivaroxaban] ↓ (via P-gp/CYP3A4 inductie) Trombo-embolisch risico ↗	1° Overleg met neuroloog of ander anti-epilepticum (bv. levetiracetam, lamotrigine) kan voorgeschreven worden. 2° Indien fenytoïne noodzakelijk blijkt, voorstel tot switch rivaroxaban naar vitamine K-antagonist (op geleide van INR) (zie SKP voor dosering).
<b>Primidon</b>	Farmacokinetisch [rivaroxaban] ↓ (via P-gp/CYP3A4 inductie) Trombo-embolisch risico ↗	1° Overleg met voorschrijver of primidon kan gestopt worden, of ander geneesmiddel kan voorgeschreven worden. 2° Indien primidon noodzakelijk blijkt, voorstel tot switch rivaroxaban naar vitamine K-antagonist (op geleide van INR) (zie SKP voor dosering).

TE BEWAKEN INTERACTIES MET **RIVAROXABAN (XARELTO®)** + AFHANDELPLAN

DIVERS		
<p><b>NSAID's</b> (inclusief coxib's en acetylsalicylzuur in analgetische dosis)</p> <p><i>Enkel systemisch toegepaste NSAID's (oraal, rectaal of parenteraal); GEEN lokale NSAID's</i></p>	<p>Farmacodynamisch Bloedingsrisico ↗</p>	<p>1° Overleg met voorschrijver of NSAID gestopt kan worden, of ander geneesmiddel kan voorgeschreven worden afhankelijk van indicatie (zie hiervoor <a href="#">“Addendum: overzichtstabel farmacologische alternatieven voor NSAID” vanaf pagina 21</a>).</p> <p>Systemisch toegediende NSAID's worden best vermeden bij patiënten met volgende risicofactoren: (i) GI-bloeding of GI-perforatie in de voorgeschiedenis; (ii) een peptisch ulcer in de voorgeschiedenis; (iii) leeftijd ≥60 jaar; (iv) hoge dosis NSAID (ibuprofen &gt;1,2 g, diclofenac &gt;100 mg, naproxen &gt;500 mg p.d.); (v) gelijktijdig gebruik van antitrombotica, systemische corticosteroïden, of SSRI/SNRI.</p> <p>2° Indien na het overlopen van hoger genoemde overzichtstabel, het NSAID noodzakelijk blijkt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Houd de dosis van het NSAID zo laag mogelijk en de behandelduur zo kort mogelijk.</li> <li>- Geef voorkeur aan naproxen (=NSAID met de laagste cardiotoxiciteit, maar wel hoge GI-toxiciteit) of laaggedoseerd (&lt;1,2 g per dag) ibuprofen (echter niet bij patiënten op acetylsalicylzuur in antiaggregerende dosis, daar ibuprofen wellicht het cardioprotectief effect van acetylsalicylzuur vermindert). Echter, in welke mate NSAID's onderling verschillen qua GI-risico blijft onderwerp voor discussie.</li> <li>- Overweeg bij patiënten met hoger genoemde risicofactoren de opstart van een protonpompinhibitor (PPI) in standaarddosering in overleg met arts. Vergeet daarbij niet te screenen op interacties tussen de PPI en de comedicatie. Vergeet ook niet om de PPI te stoppen bij stoppen van het NSAID.</li> <li>- Wees waakzaam en informeer de patiënt over symptomen van bloedingen (sneller bloeduitstortingen, blauwe plekken, bloedneus; bij grote blauwe plekken, bloed in de ontlasting of urine, of ineens zware hoofdpijn: onmiddellijk arts contacteren).</li> </ul>
<p><b>SSRI's/SNRI's</b> (<i>(es)citalopram, fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine, sertraline, duloxetine, venlafaxine</i>)</p>	<p>Farmacodynamisch Bloedingsrisico ↗</p>	<p>1° Overleg met voorschrijver of SSRI/SNRI gestopt kan worden en bespreek desgevallend het afbouwschema (raadpleeg hiervoor <a href="#">Folia Pharmacotherapeutica April 2019</a>).</p> <p>2° Indien het SSRI/SNRI noodzakelijk blijkt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Wees waakzaam en informeer de patiënt over symptomen van bloedingen (sneller bloeduitstortingen, blauwe plekken, bloedneus; bij grote blauwe plekken, bloed in de ontlasting of urine, of ineens zware hoofdpijn: onmiddellijk arts contacteren) maar benadruk tevens de gunstige effecten van de medicatie en het belang van goede therapietrouw.</li> <li>- Overweeg bij patiënten met een hoog gastro-intestinaal (GI) risico (bv. GI-bloeding/perforatie/ulcer in de voorgeschiedenis, ouderen) de opstart van een protonpompinhibitor (PPI) in standaarddosering in overleg met arts. Vergeet daarbij niet te screenen op interacties tussen de PPI en de comedicatie. Vergeet ook niet om de PPI te stoppen bij stoppen van het SSRI/SNRI.</li> </ul>

TE BEWAKEN INTERACTIES MET **RIVAROXABAN (XARELTO®)** + AFHANDELPLAN

<b>Protease inhibitoren</b> (atazanavir, darunavir (+cobicistat), fosamprenavir, lopinavir, ritonavir, saquinavir, tipranavir)	Farmacokinetisch [rivaroxaban] ↗ (via P-gp/CYP3A4 inhibitie) Bloedingsrisico ↗	1° Raadpleeg “IA 501-534 antiretrovirale middelen – geneesmiddelen” uit Commentaren Medicatiebewaking en bespreek de gesuggereerde afhandeling met de voorschrijver.
<b>Sint-janskruid</b>	Farmacokinetisch [rivaroxaban] ↘ (via P-gp/CYP3A4 inductie) Trombo-embolisch risico ↗	Stop Sint-janskruid gezien negatieve risicobatenverhouding en adviseer patiënt om arts te contacteren die evalueert of alternatief geneesmiddel noodzakelijk is.
<b>Ginkgo biloba</b>	Farmacodynamisch Bloedingsrisico ↗	Stop Ginkgo biloba gezien negatieve risicobatenverhouding en adviseer patiënt om arts te contacteren die evalueert of alternatief geneesmiddel noodzakelijk is.

## ADDENDUM: OVERZICHTSTABEL FARMACOLOGISCHE ALTERNATIEVEN VOOR NSAID

### Algemene opmerkingen:

- (1) Onderstaande tabel geeft farmacologische alternatieven weer voor het gebruik van NSAID bij verschillende indicaties. Daarnaast blijven niet-medicamenteuze adviezen van toepassing (en noodzakelijk), maar daar wordt niet op ingegaan in deze tabel.
- (2) Indien bepaalde farmacologische alternatieven reeds maximaal en correct geprobeerd werden, kan onmiddellijk overgaan worden naar verdere stappen in de tabel.
- (3) Indien blijkt dat verderzetting NSAID noodzakelijk is (geen farmacologisch alternatief mogelijk of wenselijk), dient afhandeling te gebeuren zoals hoger beschreven in de 'Overzichtstabel: te bewaken interacties met DOAC' in overleg met arts van patiënt.

Indicatie	Farmacologische alternatieven voor NSAID
<b>Artrose</b>	<p><u>STAP 1</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Paracetamol, indien nodig</li> <li>• Bij hand/knieartrose dermaal NSAID: bv. diclofenac of ibuprofen gel/spray/pleister <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Met etofenamaat, piroxicam en vooral ketoprofen: risico op foto-allergie</li> <li>○ Tot 3 à 4 x p.d.; enkel op intacte huid</li> </ul> </li> </ul> <p><u>STAP 2</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Paracetamol, volgens een vast dagschema (zie BCFI) <ul style="list-style-type: none"> <li>○ ≥50kg: 500 mg à 1 g, tot 4 x p.d. (max. 4 g p.d.). In aanwezigheid van risicofactoren*: max. 3 g p.d.</li> <li>○ &lt;50kg: 15 mg/kg tot 4 x p.d. (max. 60mg/kg/d.). In aanwezigheid van risicofactoren*: max. 2 g p.d.</li> </ul> </li> </ul> <p>(*hoogbejaarden, alcoholafhankelijkheid, chronische ondervoeding, lever- of nierinsufficiëntie)</p> <p><u>STAP 3</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Andere alternatieven zoals combinatie paracetamol met opioïd, intra-articulaire injecties met corticosteroiden... te bespreken met arts.</li> </ul> <p>NB: er is onvoldoende evidentie voor het gebruik van glucosamine, chondroïtine of hyaluronzuur.</p>

<b>Reumatoïde artritis</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Patiënt neemt NSAID omwille van opstart DMARD-therapie: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Het duurt enkele weken vooraleer de patiënt het effect van de DMARD begint te voelen → daarom geeft men in de opstartfase vaak bijkomende pijnstilling, onder vorm van NSAID</li> <li>○ Herevalueer in overleg met arts noodzaak NSAID en overweeg alternatieve pijnstilling (bv. paracetamol in maximale dosis)</li> </ul> </li> <li>• Patiënt die reeds geruime tijd op DMARD-therapie staat en NSAID neemt als bijkomende pijnstilling: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Arts gaat na of het om inflammatoire pijn of mechanische pijn gaat: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Inflammatoire pijn: DMARD-therapie herevalueren</li> <li>▪ Mechanische pijn: paracetamol (indien nodig gebruik of volgens vast dagschema (zie BCFI))</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>
<b>Jicht</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Overweeg colchicine als alternatief <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Laaggedoseerd (om bijwerkingen te beperken): geef 2 tot 3 x p.d. 0,5 mg tot de pijn verdwenen is gedurende max. 5 dagen</li> <li>○ Colchicine kent een nauwe therapeutisch-toxische marge: weest attent op interacties met comedicaatie en instrueer de patiënt arts te contacteren bij maagdarmlachten</li> </ul> </li> </ul>
<b>Acute en chronische musculoskeletale klachten</b> (bv. nek-, schouder- en rugpijn)	<p><u>STAP 1</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Paracetamol, volgens een vast dagschema (zie BCFI) <ul style="list-style-type: none"> <li>○ ≥50kg: 500 mg à 1 g, tot 4 x p.d. (max. 4 g p.d.). In aanwezigheid van risicofactoren*: max. 3 g p.d.</li> <li>○ &lt;50kg: 15 mg/kg tot 4 x p.d. (max. 60mg/kg/d.). In aanwezigheid van risicofactoren*: max. 2 g p.d.</li> </ul> </li> </ul> <p>(*hoogbejaarden, alcoholafhankelijkheid, chronische ondervoeding, lever- of nierinsufficiëntie)</p> <p><u>STAP 2</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dermaal NSAID: bv. diclofenac of ibuprofen gel/spray/pleister</li> <li>• Met etofenamaat, piroxicam en vooral ketoprofen: risico op foto-allergie</li> <li>• Tot 3 à 4 x p.d.; enkel op intacte huid</li> </ul> <p><u>STAP 3</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tramadol (zwak werkend opioïd) <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Overweeg tramadol toe te voegen aan paracetamol of dermaal NSAID als deze onvoldoende effect hebben</li> <li>○ Start in een dosering van 50 mg 1 tot 4 x p.d.; zo nodig elke 3 tot 5 dagen verhogen tot max. 400 mg p.d.</li> </ul> </li> </ul> <p><u>STAP 4</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sterk werkende opioïden (oraal of pleister)</li> </ul>
<b>Acute keelpijn, pijn en koorts bij griep/verkoudheid, pijn en koorts na vaccinatie</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Paracetamol, volgens een vast dagschema (zie BCFI) <ul style="list-style-type: none"> <li>○ ≥50kg: 500 mg à 1 g, tot 4 x p.d. (max. 4 g p.d.). In aanwezigheid van risicofactoren*: max. 3 g p.d.</li> <li>○ &lt;50kg: 15 mg/kg tot 4 x p.d. (max. 60 mg/kg/d.). In aanwezigheid van risicofactoren*: max. 2 g p.d.</li> </ul> </li> </ul> <p>(*hoogbejaarden, alcoholafhankelijkheid, chronische ondervoeding, lever- of nierinsufficiëntie)</p>

<b>Dysmenorroe</b>	<p><u>STAP 1</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Paracetamol, volgens een vast dagschema (zie BCFI) <ul style="list-style-type: none"> <li>○ ≥50kg: 500 mg à 1 g, tot 4 x p.d. (max. 4 g p.d.). In aanwezigheid van risicofactoren*: max. 3 g p.d.</li> <li>○ &lt;50kg: 15 mg/kg tot 4 x p.d. (max. 60 mg/kg/d.). In aanwezigheid van risicofactoren*: max. 2 g p.d.</li> </ul> </li> </ul> <p>(*hoogbejaarden, alcoholafhankelijkheid, chronische ondervoeding, lever- of nierinsufficiëntie)</p> <p><u>STAP 2</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hormonale anticonceptie</li> </ul>
<b>Spanningshoofdpijn</b>	<p><u>STAP 1</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Paracetamol, in voldoende hoge dosis, volgens een vast dagschema <ul style="list-style-type: none"> <li>○ ≥50kg: 1 g, tot 4 x p.d. (max. 4 g p.d.). In aanwezigheid van risicofactoren*: max. 3 g p.d.</li> <li>○ &lt;50kg: 15 mg/kg tot 4 x p.d. (max. 60 mg/kg/d.). In aanwezigheid van risicofactoren*: max. 2 g p.d.</li> </ul> </li> </ul> <p>(*hoogbejaarden, alcoholafhankelijkheid, chronische ondervoeding, lever- of nierinsufficiëntie)</p> <p><u>STAP 2</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Overweeg bij onvoldoende effect eventueel het toevoegen van cafeïne (50-65 mg)</li> </ul> <p><u>STAP 3</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• In geval van chronische klachten kan een preventieve behandeling overwogen worden met bv. amitriptyline, mirtazapine of venlafaxine in lage dosis. Te bespreken met arts.</li> </ul> <p>NB: opioïden zijn te vermijden</p>

<b>Migraine</b>	<p><u>STAP 1</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Paracetamol, in voldoende hoge dosis, volgens een vast dagschema <ul style="list-style-type: none"> <li>○ ≥50kg: 1 g, tot 4 x p.d. (max. 4 g p.d.). In aanwezigheid van risicofactoren*: max. 3 g p.d.</li> <li>○ &lt;50kg: 15 mg/kg tot 4 x p.d. (max. 60 mg/kg/d.). In aanwezigheid van risicofactoren*: max. 2 g p.d.</li> </ul> </li> </ul> <p>(*hoogbejaarden, alcoholafhankelijkheid, chronische ondervoeding, lever- of nierinsufficiëntie)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Overweeg bij misselijkheid en braken opstart van een anti-emeticum (metoclopramide of domperidon). Innemen gelijktijdig of bij voorkeur 10-15 minuten vóór het analgeticum</li> </ul> <p><u>STAP 2</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Overweeg bij onvoldoende effect (na 2-3 aanvallen waarbij paracetamol onvoldoende effect heeft): triptaan, oraal. (Let wel: indien patiënt vroeger CVA/TIA heeft doorgemaakt, dient eventuele opstart triptaan eveneens besproken te worden met neuroloog)</li> </ul> <p><u>STAP 3</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Indien onvoldoende effect (na 2-3 aanvallen waarbij huidig triptaan onvoldoende effect heeft) of te veel bijwerkingen, probeer een ander triptaan uit. (Let wel: indien patiënt vroeger CVA/TIA heeft doorgemaakt, dient eventuele opstart triptaan eveneens besproken te worden met neuroloog)</li> </ul> <p><u>STAP 4</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Indien aanvallen invaliderend zijn op ≥2 dagen/maand ondanks acute behandeling of bij risico op overgebruik van acute behandeling of bij frequente, erge lange of storende aura kan preventieve behandeling overwogen worden. Te bespreken met arts.</li> </ul>
<b>Kiespijn en pijn na tandheelkundige ingrepen</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Paracetamol, volgens een vast dagschema (zie BCFI) <ul style="list-style-type: none"> <li>○ ≥50kg: 500 mg à 1 g, tot 4 x p.d. (max. 4 g p.d.). In aanwezigheid van risicofactoren*: max. 3 g p.d.</li> <li>○ &lt;50kg: 15 mg/kg tot 4 x p.d. (max. 60 mg/kg/d.). In aanwezigheid van risicofactoren*: max. 2 g p.d.</li> </ul> </li> </ul> <p>(*hoogbejaarden, alcoholafhankelijkheid, chronische ondervoeding, lever- of nierinsufficiëntie)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Benadruk patiënt om maximale dosis niet te overschrijden. Patiënten met tandpijn blijken namelijk een belangrijke risicogroep te zijn voor accidentele paracetamolintoxicatie.</li> </ul>
<b>Andere indicaties</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Overleg met behandelende arts om na te gaan of NSAID vermijdbaar is en/of alternatieven mogelijk zijn.</li> </ul>