

INHOUD

Voorwoord.....	4
Inleiding.....	5
Cumarine-interacties en CYP2C9.....	7
Toelichting standaard.....	9
<i>Geneesmiddelen, invloed op de INR</i>	
Azathioprine en mercaptopurine.....	11
Colestyramine.....	12
Griseofulvine.....	13
Ritonavir, nevirapine en elvitegravir (samen gevoegd tot HIV-middelen, p 29)..	14
Thyreostatica.....	15
Aminoglutethimide.....	16
Anti-epileptica (enzyminducerend).....	17
Hypericum.....	18
Rifampicine, rifabutine en rifaximine.....	19
Combinatiepreparaten met vitamine K.....	20
Antibiotica.....	21
Disopyramide en kinidine.....	22
Glucagon (niet meer opgenomen in standaard).....	23
Isoniazide.....	24
Serotonine-heropnameremmers (SSRI's), duloxetine, venlafaxine, trazodon en vortioxetine.....	25
Tamoxifen.....	26
Allopurinol.....	27
Amiodaron en propafenon.....	28
HIV-middelen.....	29
Androgenen en anabole steroïden.....	30
Benzbromaron.....	31
Cefamandol.....	32
Cimetidine.....	33
Cotrimoxazol.....	34
Danazol.....	35
Disulfiram.....	36
Fibraten.....	37
Fluconazol en voriconazol.....	38
Ketoconazol en itraconazol.....	39
Metronidazol.....	40
Thyreomimetica.....	41
Miconazol.....	42
Piroxicam.....	43
Fenylbutazon.....	44
Acetylsalicylzuur en carbasalaatcalcium, analgetisch (> dan 100 mg per dag)	45
<i>Geneesmiddelen, geen invloed op de INR</i>	
NSAID's, overige.....	46
Acetylsalicylzuur en carbasalaatcalcium, antitrombotisch (100 mg of lager)	47
<i>Nieuw opgenomen geneesmiddelen</i>	
Rosuvastatine.....	49
Capecitabine en fluorouracil.....	50
Enterale voeding met vitamine K.....	51
Aprepitant en fosaprepitant.....	52
Bosentan.....	53
Sitaxentan.....	54
(Es)omeprazol.....	55
Oncologische middelen (cytostatisch).....	56
Leflunomide en teriflunomide.....	57
Metformine.....	58
Dabrafenib, erlotinib, gefitinib, regorafenib en sorafenib.....	59
Lomitapide.....	60
Enzalutamide.....	61

Noscapine	62
Ibrutinib.....	63
Coricosteroiden.....	64
Attentielijst.....	65
Formulier: meldingsformulier voor trombosedienst van apotheek.....	66
Register van opgenomen interacterende middelen	67

Samengesteld door Federatie van Nederlandse Trombosediensten, het Wetenschappelijk Instituut van de Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie en Stichting Health Base

ISBN 90-805082-2-5
1^e uitgave: augustus 1999

internetversie: www.fnt.nl: november 2018

SAMENSTELLING VAN COMMISSIE *Interacterende medicatie cumarines*

drs. J. Andeweg, apotheker, Apotheek Rosmalen, Rosmalen

dr. A.T.M. van Holten-Verzantvoort, internist, Stichting Trombosedienst voor het Gooi, Hilversum

drs. A. Horikx, apotheker, KNMP Geneesmiddel Informatie Centrum, Den Haag

M.C.J. van Laarhoven- van Grinsveen MSc, apotheker, Apotheek Rosmalen, Rosmalen

dr. F.J.M. van der Meer, internist, Stichting Trombosedienst Leiden, Leids Universitair Medisch Centrum

drs. B.J. Mertens, apotheker, Apotheek Stevenshof, Leiden

drs. M. Sukel-Helleman, arts, Stichting Trombosedienst Leiden, Leids Universitair Medisch Centrum

VOORWOORD

Deze standaard *Afhandeling cumarine-interacties* is samengesteld door de commissie *Interacterende medicatie cumarines* waarin afgevaardigden van de Federatie van Nederlandse Trombosediensten (FNT), het Wetenschappelijk Instituut van de Koninklijke Maatschappij ter bevordering der Pharmacie (KNMP) en de Stichting Health Base (SHB) zitting hebben. Een initiatief van de Waldeck Apotheek te Den Haag en de Trombosedienst 's-Gravenhage e.o. om te komen tot een adequate afhandeling van de in de apotheek gesignaleerde interacties met cumarines kreeg een breder draagvlak in de in 1996 geïnstalleerde commissie *Interacterende medicatie cumarines*.

De commissie heeft een Standaard ontwikkeld waarin de geneesmiddelen zijn opgenomen die een klinisch relevante interactie met cumarines geven. De standaard geeft richtlijnen voor de handelwijze bij de signalering van het voorschrijven van deze interacterende medicatie.

Ondanks alle zorgvuldigheid waarmee de standaard is opgesteld, kan geen enkele aansprakelijkheid voor de inhoud en eventuele gevolgen cq schade van haar gebruik worden aanvaard.

De apotheek speelt een centrale rol in de afhandeling van gesignaleerde interacties naar de voorschrijver, de trombosedienst en de patiënt. Vroegtijdig ingrijpen na de start van interacterende medicatie draagt bij aan de vermindering van het risico van bloedingen en trombo-embolieën bij de op cumarines ingestelde patiënt.

De commissie wijst er met nadruk op dat ook gebruik van niet in de Standaard opgenomen geneesmiddelen tot ontregeling van de instelling van de antistolling kunnen leiden. Enerzijds kunnen echte interacties bij de commissie (nog) niet bekend zijn. De trombosediensten hebben een belangrijke signalerende functie t.a.v. het optreden van deze nieuwe interacties. Anderzijds is het mogelijk dat geneesmiddelen, door patiënt gerelateerde factoren als co-medicatie of co-morbiditeit, op indirecte wijze de antistolling ontregelen.

Voorbeelden van indirecte ontregeling van antistolling zijn:

- door een calciumantagonist kan hartfalen worden verergerd, wat kan leiden tot een ontregeling van antistolling. Er is geen sprake van een interactie tussen calciumantagonisten en cumarines;
- het geneesmiddel loperamide heeft geen interactie met cumarines, maar het gebruik ervan kan wel een indicator zijn voor een omstandigheid (diarree) die kan leiden tot ontregeling van de antistolling.

Nieuwe geneesmiddelen worden bij hun introductie beoordeeld op hun kans op relevante interactie met cumarines en zo nodig toegevoegd aan de standaard.

In geval een interactie niet zeker is maar er wel verdenking op bestaat, worden geneesmiddelen, bestaande of nieuwe, in een attentielijst opgenomen.

Een middel wordt pas in de Standaard opgenomen als uit de literatuur blijkt dat er sprake is van een relevante interactie of als er vanuit de trombosediensten of via meldingen door Lareb overtuigende signalen komen dat de interactie daadwerkelijk relevant is.

Nieuwe geneesmiddelen waarvan geen aanwijzing bestaat voor relevante interactie met cumarines, worden opgenomen op de lijst: '*NIET in de standaard opgenomen geneesmiddelen, wel besproken in de commissie*' in het bestand 'Mutaties in Standaard afhandeling cumarine-interacties'.

De commissie houdt de Standaard actueel in een 'web-based' uitgave die op www.fnt.nl beschikbaar is voor alle beroepsgroepen.

De commissie stelt het op prijs als nieuwe interacties alsmede opmerkingen over de Standaard worden gemeld aan de commissie *Interacterende medicatie cumarines* op het volgende adres:

Bureau van de Federatie van Nederlandse Trombosediensten
interacties@fnt.nl

Hiervoor is in deze uitgave het formulier '*signalering interactie met cumarines*' opgenomen.

INLEIDING

In Nederland zijn 470.000 patiënten onder behandeling met cumarines (gegevens 2014). Een andere veelgebruikte naam voor cumarine is vitamine K-antagonist (VKA). De cumarines remmen de synthese van de vitamine K-afhankelijke stollingsfactoren II, VII, IX en X. Men kan dit effect meten door bepaling van de INR (International Normalized Ratio), dit is een gestandaardiseerde weergave van de protrombinetijd (PT).

De INR dient tussen nauwe grenzen gehandhaafd te blijven. De trombosediensten hanteren vanaf 1 januari 2016, afhankelijk van de indicatie voor de cumarinetherapie, de volgende twee streefgebieden: INR 2,0 – 3,0 en INR 2,5 – 3,5. (Voorheen waren deze waarden 2,5 - 3,5 en INR 3,0 – 4,0; deze weken af van de internationaal gehanteerde waarden). Bij personen die geen cumarine gebruiken is de INR 1,0.

In Nederland wordt gebruikgemaakt van de cumarines acenocoumarol en fenprocoumon (Marcoumar®). De controle van de cumarinebehandeling door middel van de INR-bepaling en het afgeven van een doseeradvies voor het cumarine wordt voor extramurale patiënten uitgevoerd door de trombosediensten.

Voor patiënten met een langdurige indicatie ('levenslang') voor cumarinebehandeling bestaat de mogelijkheid om zelf de INR te meten onder begeleiding van de trombosedienst (zelfmeters). Een deel van deze patiënten doseert ook zelf, dat wil zeggen dat zij aan de hand van de INR-waarde hun cumarinedosering bepalen (zelfmanagement). Zelfmanagementpatiënten controleren hun INR wekelijks of eenmaal per 2 weken. Als een patiënt zelf meet maar de trombosedienst doseert, dan kan de controleperiode langer zijn. Voordat iemand zelf kan gaan meten of doseren krijgt hij een opleiding door een trombosedienst. De trombosedienst zorgt voor de levering van de zelfmeetapparatuur en van de teststrips. De patiënten blijven onder begeleiding van de trombosedienst en komen regelmatig bij de trombosedienst voor controle van de bloedafnametechniek, voor controle van het zelfmeetapparaat en om de doseerresultaten door te spreken (de zelfmanagementpatiënten).

Eind 2014 waren er in Nederland ruim 61.000 patiënten die zelf meten (bijna 33.000) of zelf meten en doseren (ruim 28.000). Landelijk betrof dit 13 % (respectievelijk 7% en 6%) van alle patiënten die cumarines gebruikten.

De trombosediensten adviseren om praktische redenen de tabletten 's avonds in te nemen. Zo is op de dag van controle bij een sterk afwijkende INR een aanpassing van de dosering mogelijk.

Door het monitoren van de INR worden geneesmiddelinteracties zichtbaar. Vroegtijdige signalering van en doorgeven aan de trombosediensten van gegeven interacterende co-medicatie bewerkstelligt dat de trombosediensten ernstige afwijkingen van het instellingsniveau kunnen voorkomen.

De Standaard is opgebouwd uit de volgende vaste onderdelen:

- korte uitleg van de interactie waaronder een beschrijving van het mechanisme en de gevolgen van de interactie
- beschrijving van de situatie en afhandeling van de interactie, waarbij de volgende situaties als uitgangspunt genomen zijn:
 - in gebruik: cumarine; start: interacterend middel
 - in gebruik: interacterend middel; start: cumarine
 - in gebruik: interacterend middel; in gebruik: cumarine
 - in gebruik: interacterend geneesmiddel staken; in gebruik: cumarine
- welke actie noodzakelijk is wanneer de voorschrijver van het interacterend middel of de trombosedienst niet voor overleg bereikbaar zijn
- overige opmerkingen en aandachtspunten

De relevantie van de in deze standaardafhandeling opgenomen interacties is vastgesteld aan de hand van literatuurgegevens en de verzamelde gegevens van de trombosediensten en Lareb.

De literatuur is terug te vinden in het interactiebestand van de G-Standaard en het boek 'Commentaren Medicatiebewaking' van SHB.

Enkele middelen nemen een aparte plaats in binnen deze Standaard.

De huidige NSAID's alsmede de laag gedoseerde salicylaten hebben in principe geen invloed op het directe effect van de cumarines en op de vitamine K-afhankelijke stollingsfactoren (geven geen INR-

verandering). Door remming van de trombocytenuitstrooming en het ulcerogene effect op de tractus digestivus bij langer durend gebruik van deze middelen, blijft de combinatie echter riskant. Bij mensen met een CYP2C9 polymorfisme kan de INR bij gelijktijdig gebruik van een cumarine en een NSAID worden verhoogd. Daarom is als afhandeling in de Standaard gekozen voor het melden aan de trombosediensdienst indien een NSAID 7 dagen of langer wordt gebruikt en het advies om een NSAID te combineren met een maagprotectief middel.

Voor alle meerdaagse antibioticakuren geldt dat het gebruik aan de trombosediensdienst wordt gemeld. Immers de ziekte met koorts, waarvoor behandeling met een in principe niet met cumarine-interacterend antibioticum wordt ingesteld, kan op zich aanleiding zijn voor verhoging van de INR en extra controle door de trombosediensdienst rechtvaardigen. Antibiotica die wel een directe interactie met cumarines geven, zoals co-trimoxazol, zijn apart met een eigen afhandeling in de Standaard opgenomen.

Voor oncologische middelen geldt dat de meeste de INR in enige mate beïnvloeden, waarbij deze zowel kan toe- als afnemen. Bovendien, niet alleen de oncologische middelen maar ook het onderliggend lijden, kan de INR ontregelen. Voor deze groep geneesmiddelen wordt het beleid afgestemd met de Werkgroep Oncolytica Interacties van de KNMP en geeft de Standaard een algemeen advies voor overleg tussen de oncoloog en de behandelend arts over het continueren of vervangen van het cumarine. Als wordt besloten de behandeling met het cumarine te continueren, is intensieve INR-controle aangewezen. Oncologische middelen die een specifieke en relevante interactie met cumarines geven, zoals capecitabine, zijn apart in de Standaard opgenomen.

De wijze van het melden van het starten of stoppen van interacterende geneesmiddelen door de apotheker aan de trombosediensdienst wordt in overleg tussen deze partijen vastgesteld (faxen, bellen, e-mail). Onder *zo spoedig mogelijk* wordt dezelfde werkdag binnen kantooruren verstaan of uiterlijk de eerstvolgende werkdag indien aflevering van het geneesmiddel in het weekend of buiten kantooruren plaatsvond. De trombosediensdienst reageert op deze actie in de regel door de patiënt gevraagd voor controle op te roepen, zo nodig in combinatie met een aanpassing van het doseerschema. Indien een gecontraïndiceerd middel na overleg met de voorschrijver, vanwege een dringende indicatie, toch wordt afgeleverd, wordt ook in weekenduren met de (dienstdoende) arts van de trombosediensdienst overlegd over eventuele aanpassing van het cumarine doseringsschema.

De implementatie van de Standaard dient in een regelmatig, regionaal overleg tussen apothekers en de trombosediensdienst aan de orde te komen.

Een model meldingsformulier en een interactie-meldformulier zijn in de Standaard opgenomen.

CUMARINE-INTERACTIES EN CYP2C9

De meeste in de standaard afhandeling cumarine-interacties opgenomen interacties zijn farmacokinetisch van aard en verlopen via enzyminhibitie of –inductie.

Een belangrijk deel van de metabole oxidatieve reacties in de lever wordt gekatalyseerd door enzymen van de cytochroom P450 superfamilie. Deze enzymen bestaan uit een haem-groep, waar het oxidatieve proces plaatsvindt, en een proteïnedeel, dat per enzym van samenstelling verschilt en dat bepaalt welke geneesmiddelen aan de haem-groep kunnen worden gebonden. Individuele enzymen uit deze groep worden aangeduid door een 'code' bestaande uit achtereenvolgens een cijfer, een hoofdletter en een cijfer, bijvoorbeeld CYP2D6, CYP1A2, CYP3A4 en CYP2C9.

Voor CYP-enzymen zijn specifieke substraten, remmers en inductoren bekend. Combinatie van een substraat van een specifiek CYP-enzym met een remmer van datzelfde CYP-enzym kan leiden tot een vertraagd metabolisme en verhoogde plasmaspiegels van dat substraat. Bij geneesmiddelen met een kleine therapeutische breedte, zoals cumarines, zou een dergelijke enzymremming kunnen leiden tot klinisch relevante problemen zoals INR-uitschieters en bloedingen.

De afgelopen jaren is uit allerlei onderzoeken gebleken dat met name het enzym CYP2C9 een belangrijke rol speelt bij het metabolisme van de cumarine-anticoagulantia warfarine en acenocoumarol. In onderzoek is aangetoond dat personen met een (genetisch bepaalde) verminderde CYP2C9-activiteit een lagere dosering warfarine nodig hebben en bovendien een groter bloedingsrisico in de instelfase vertonen dan personen met een normale CYP2C9-activiteit [1-6]. Voor acenocoumarol is in een aantal onderzoeken vastgesteld dat een verminderde CYP2C9-activiteit is geassocieerd met een lagere dosisbehoefte [7-9]. Gezien de structuurovereenkomsten tussen de cumarine-anticoagulantia ligt het voor de hand te veronderstellen dat CYP2C9 ook een rol speelt bij het metabolisme van fenprocoumon.

Uit deze onderzoeken kan worden afgeleid dat de combinatie van een cumarine met een geneesmiddel dat CYP2C9 remt, waarschijnlijk zal leiden tot een klinisch relevante interactie.

Van een aantal in de Standaard opgenomen interacties is remming van het cumarine-metabolisme als interactiemechanisme aangegeven. Van bij sterke tot zeer sterke cumarine-interacties betrokken enzymremmers is vastgesteld dat ze matige tot sterke remmers van CYP2C9 zijn. Het betreft hier: amiodaron, benzobromaron, cimetidine, co-trimoxazol, fenylbutazon, fluconazol, gemfibrozil, metronidazol en miconazol (zeer sterke CYP2C9-remmer, geeft risico van relatieve 'onstolbaarheid').

In hoeverre het interactierisico bij CYP2C9-remming tussen de cumarines onderling verschilt, is nog onduidelijk. Uit de tot nu toe gepubliceerde onderzoeken kan voorzichtig worden geconcludeerd dat een geringe vermindering van de CYP2C9-activiteit bij warfarine eerder leidt tot een verminderde dosisbehoefte dan bij acenocoumarol, maar meer onderzoek lijkt noodzakelijk. Van fenprocoumon is nog minder bekend.

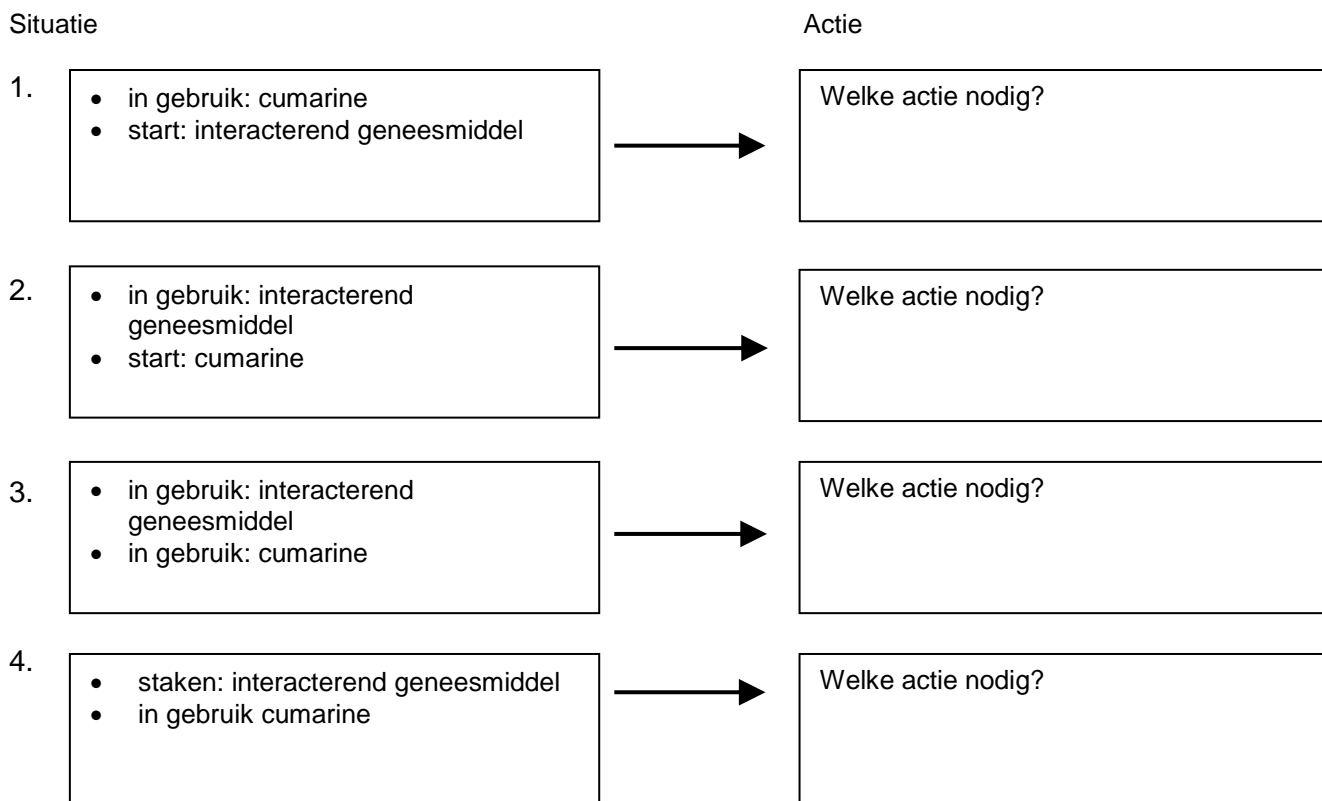
Vooralsnog moet ervan worden uitgegaan dat matige tot sterke CYP2C9-remming kan leiden tot klinisch relevante interacties met cumarines. Dit betekent dat bij nieuw op de markt verschijnende geneesmiddelen waarvan wordt aangegeven dat ze het enzym CYP2C9 remmen, een relevante interactie met cumarines moet worden aangenomen. Aan dergelijke middelen zal door de commissie Interacterende medicatie cumarines extra aandacht worden besteed door de trombosediensten te vragen snel gegevens over de gevolgen van het gebruik van deze middelen op de cumarine-instelling ter beschikking te stellen.

Literatuur

1. Freeman BD, Zehnbaauer BA, McGrath S et al. Cytochrome P450 polymorphisms are associated with reduced warfarin dose. *Surgery* 2000;128:281-5.
2. Aithal GP, Day CP, Kesteven PJ et al. Association of polymorphisms in the cytochrome P450 CYP2C9 with warfarin dose requirement and risk of bleeding complications. *Lancet* 1999;353:717-9.
3. Higashi MK, Veenstra DL, Kondo LM et al. Association between CYP2C9 genetic variants and anticoagulation-related outcomes during warfarin therapy. *JAMA* 2002;287:1690-8.
4. Margaglione M, Colaizzo D, D'Andrea G et al. Genetic modulation of oral anticoagulation with warfarin. *Thromb Haemost* 2000;84:775-8.
5. Ogg MS, Brennan P, Meade T et al. CYP2C9*3 allelic variant and bleeding complications. *Lancet* 1999;354:1124.
6. Taube J, Halsall D, Baglin T et al. Influence of cytochrome P-450 CYP2C9 polymorphisms on warfarin sensitivity and risk of over-anticoagulation in patients on long-term treatment. *Blood* 2000;96:1816-9.
7. Hermida J, Zarza J, Alberca I et al. Differential effects of 2C9*3 and 2C9*2 allelic variants of cytochrome P-450 CYP2C9 on sensitivity to acenocoumarol. *Blood* 2002;99:4237-9.
8. Thijssen HHW, Drittij MJ, Vervoort LM et al. Altered pharmacokinetics of R- and S-acenocoumarol in a subject heterozygous for CYP2C9*3. *Clin Pharmacol Ther* 2001;70:292-8.
9. Thijssen HHW, Verkooijen IW, Frank HL. The possession of the CYP2C9*3 allele is associated with low dose requirement of acenocoumarol. *Pharmacogenetics* 2000;10:757-60.

Naam interacterende geneesmiddel _____ **pijl(en)** _____

Gevolg en oorzaak van de interactie tussen het interacterend geneesmiddel en cumarine.



5. Actie wanneer de voorschrijver van het interacterend geneesmiddel of de trombosedienst niet bereikbaar zijn

Het interacterend geneesmiddel mag wel of niet worden afgeleverd.

Wanneer het geneesmiddel *niet* mag worden afgeleverd, wordt een alternatief genoemd.

Afhankelijk van de actie die in situatie 1 tot en met 4 is genoemd, zal zo snel mogelijk of uiterlijk op de eerstvolgende werkdag contact moeten worden opgenomen met de voorschrijver van het interacterend geneesmiddel.

De apotheek meldt, afhankelijk van de afspraak met de trombosedienst, per fax, e-mail of telefoon de in de standaard genoemde middelen aan de trombosedienst. Bij sommige in de standaard genoemde middelen is voorlichting naar de patiënt toe voldoende. De patiënt wordt geïnstrueerd om dan zelf telefonisch of bij de eerstvolgende controle deze medicatie te melden aan de trombosedienst.

6. Overige opmerkingen en aandachtspunten

Hier worden opmerkingen en aandachtspunten genoemd die uitleg geven over de afhandeling van de interactie.

Het aantal pijlen

CONTRA-INDICATIE 

CONTRA-INDICATIE 

Zeer sterk interactie en onder alle omstandigheden te vermijden. Dit geneesmiddel is gecontraïndiceerd. Gelijktijdig gebruik met een cumarine is niet toegestaan.



Zeer sterke interactie maar niet onder alle omstandigheden te vermijden. Dit betekent extra controle door de trombosedienst en tijdelijke destabilisatie van het antistollingsniveau van de patiënt.



Sterke interactie.

Het verdient de voorkeur de interactie te vermijden. Dit voorkomt extra controle door de trombosedienst en tijdelijke destabilisatie van het antistollingsniveau van de patiënt. Vervanging van het interacterende geneesmiddel is echter niet altijd mogelijk. In dat geval is de combinatie met het cumarine mogelijk, mits het antistollingsniveau extra wordt gecontroleerd.



Matige of nog onduidelijke interactie

Bij gelijktijdig gebruik is extra controle door de trombosedienst gewenst.

Pijlen omhoog of omlaag

omhoog: het effect van cumarine neemt toe door het interacterend geneesmiddel, de INR stijgt
omlaag: het effect van cumarine neemt af door het interacterend geneesmiddel, de INR daalt.

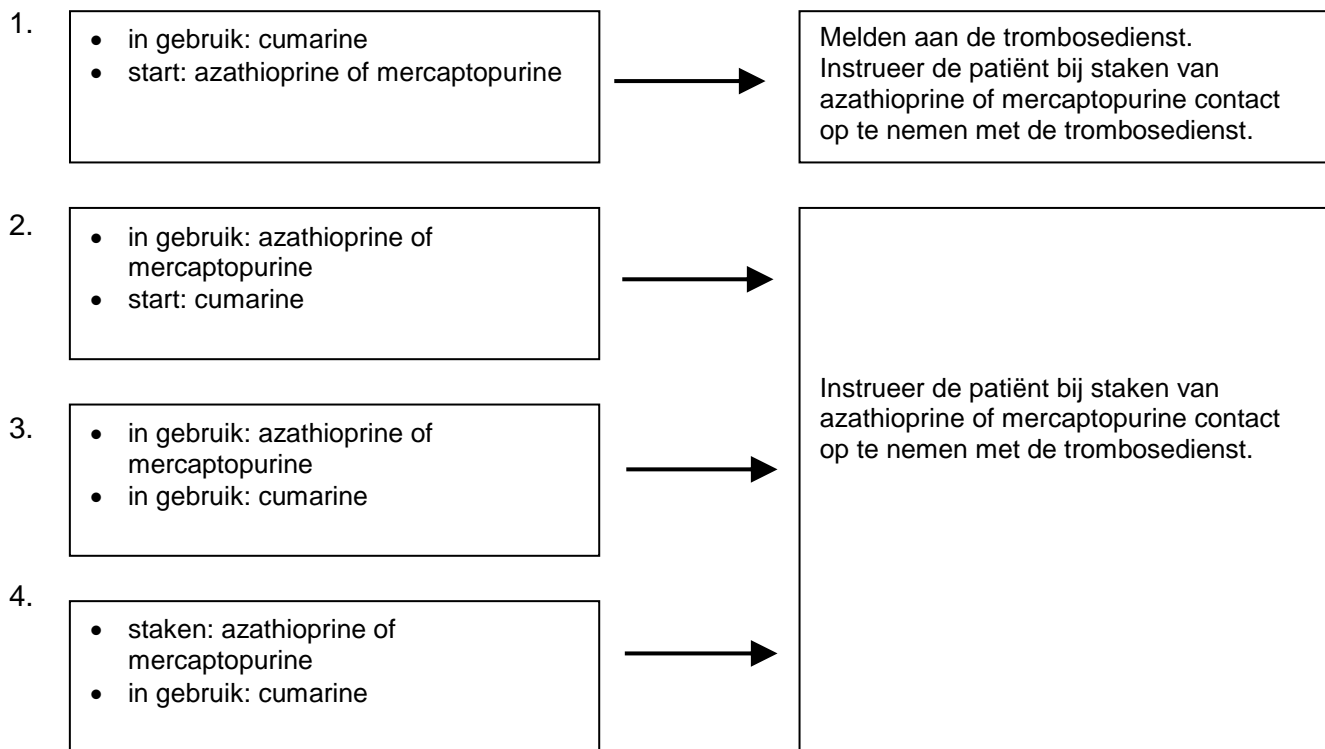
Azathioprine en mercaptopurine



Azathioprine en mercaptopurine verminderen het effect van cumarines. Het mechanisme van de interactie is nog niet vastgesteld. Mogelijk worden de synthese en activiteit van protrombine door azathioprine of mercaptopurine versterkt.

Situatie

Actie



5. Actie wanneer de trombosedienst niet bereikbaar is

Azathioprine of mercaptopurine mag worden afgeleverd.

Zo snel mogelijk of uiterlijk op de eerstevolgende werkdag melden aan de trombosedienst.

6. Overige opmerkingen en aandachtspunten

Colestyramine

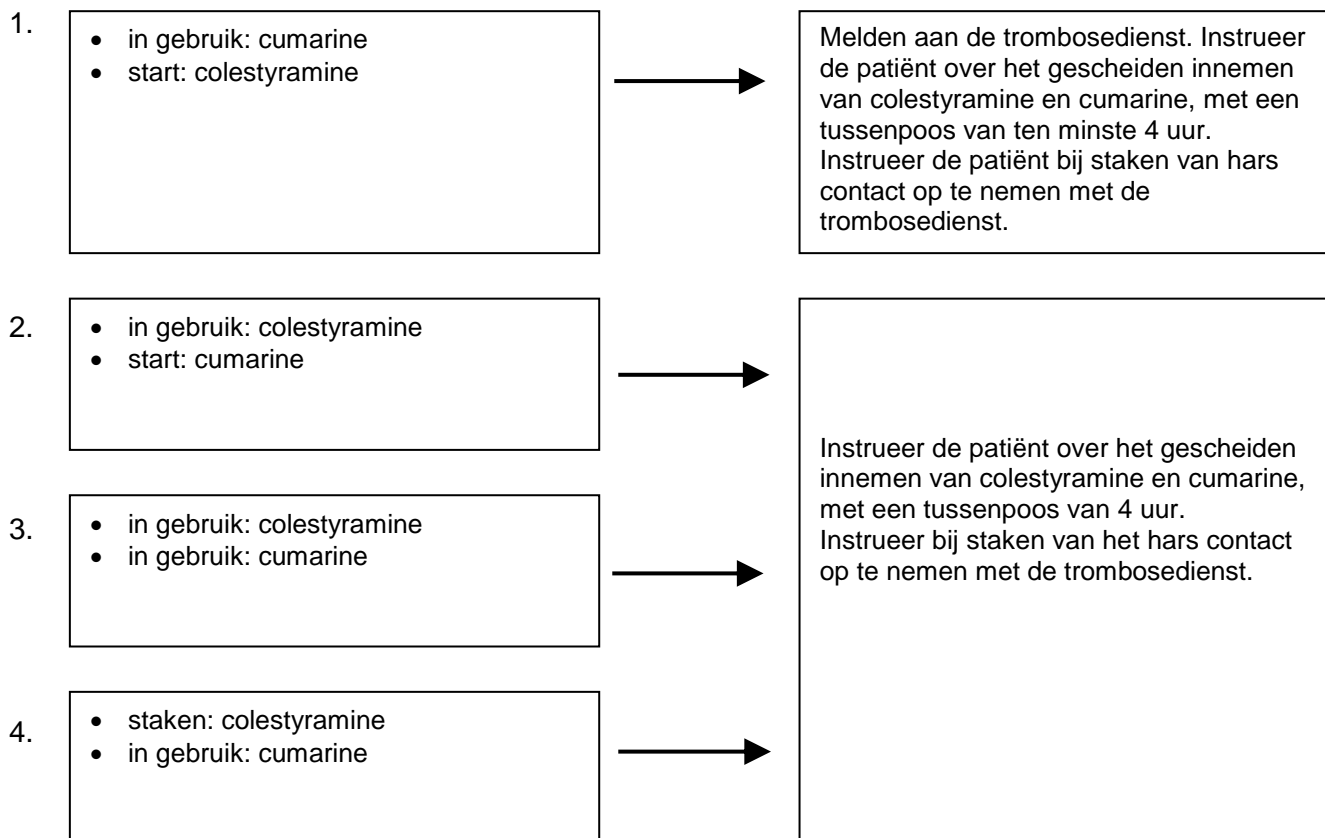


Het effect van cumarines kan afnemen door een verminderde absorptie. Ook kan de enterohepatische kringloop van cumarines worden verstoord.

Gescheiden innemen met ten minste 4 uur tussentijd verkleint het risico hierop.

Situatie

Actie



5. Actie wanneer de trombosedienst niet bereikbaar is

Colestyramine mag worden afgeleverd.

Zo snel mogelijk of uiterlijk op de eerstvolgende werkdag, melden aan de trombosedienst.

6. Overige opmerkingen en aandachtspunten

De patiënt moet over de vier uur tussentijd worden voorgelicht. Samen met de patiënt kan een innameschema worden gemaakt. Het cumarine wordt bij voorkeur 's avonds gegeven, colestyramine wordt ten minste 4 uur eerder ingenomen.

Bij inname met een tussentijd minder dan 4 uur, kan bij staken van colestyramine het effect van het cumarine toenemen.

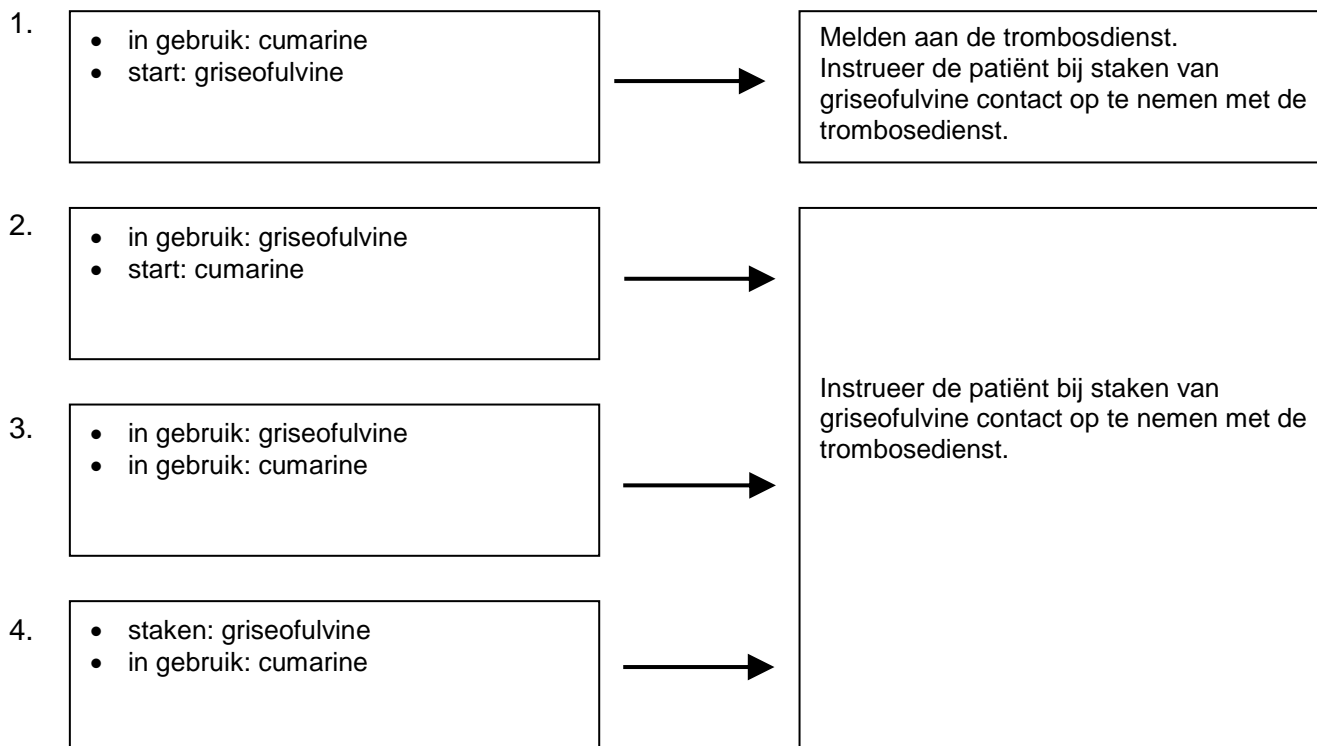
Griseofulvine



Griseofulvine vermindert het effect van cumarines, waarschijnlijk door inductie van het hepatisch metabolisme van cumarines.

Situatie

Actie



5. Actie wanneer de trombosdienst niet bereikbaar is

Griseofulvine mag worden afgeleverd.

Zo snel mogelijk of uiterlijk op de eerstvolgende werkdag melden aan de trombosdienst.

6. Overige opmerkingen en aandachtspunten

Het enzyminducerend effect verloopt geleidelijk en treedt na enkele dagen tot één week in. Het effect is na enkele weken maximaal en verdwijnt na staken pas na enkele weken.

Het starten en staken van dit geneesmiddel gaat veelal gepaard met een periode van inadequate instelling. Zeer frequente controles en dosisaanpassingen door de trombosdiensten zijn noodzakelijk. Griseofulvine kan worden vervangen door terbinafine. In de NHG-standaard 'Dermatomyosen' heeft griseofulvine alleen een plaats bij de behandeling van dermatomyosen op gelaat, hals, extremiteiten, behaarde hoofdhuid en baardstreek.

Ritonavir, nevirapine, elvitegravir



Ritonavir, nevirapine en elvitegravir verminderen het effect van cumarines, waarschijnlijk door inductie van het hepatisch metabolisme van cumarines.

Situatie

- 1.
- in gebruik: cumarine
 - start: ritonavir, nevirapine of elvitegravir



Actie

Melden aan de trombosedienst. Instrueer de patiënt bij staken van ritonavir, nevirapine of elvitegravir contact op te nemen met de trombosedienst.

- 2.
- in gebruik: ritonavir, nevirapine of elvitegravir
 - start: cumarine



- 3.
- in gebruik: ritonavir, nevirapine of elvitegravir
 - in gebruik: cumarine



Instrueer de patiënt bij staken van ritonavir, nevirapine of elvitegravir contact op te nemen met de trombosedienst.

- 4.
- staken: ritonavir, nevirapine of elvitegravir
 - in gebruik: cumarine



5. **Actie wanneer de trombosedienst niet bereikbaar is**

Ritonavir, nevirapine of elvitegravir mag worden afgeleverd.

Zo snel mogelijk of uiterlijk op de eerstvolgende werkdag melden aan de trombosedienst.

6. **Overige opmerkingen en aandachtspunten**

Het enzyminducerend effect verloopt geleidelijk en treedt na enkele dagen tot één week in. Het effect is na enkele weken maximaal en verdwijnt na staken pas na enkele weken.

Het starten en staken van dit geneesmiddel gaat veelal gepaard met een periode van inadequate instelling. Zeer frequente controles en dosisaanpassingen door de trombosedienst zijn noodzakelijk.

Interactie is niet meer opgenomen.

De interactie 'Ritonavir, nevirapine of elvitegravir' is samengevoegd met de interactie 'Proteaseremmers, efavirenz en etravirenz' tot HIV-middelen (pagina 29).

De reden is dat veel HIV-middelen gecombineerd worden gegeven en daarom niet te voorspellen is of het effect van cumarines gaat toe- of afnemen.

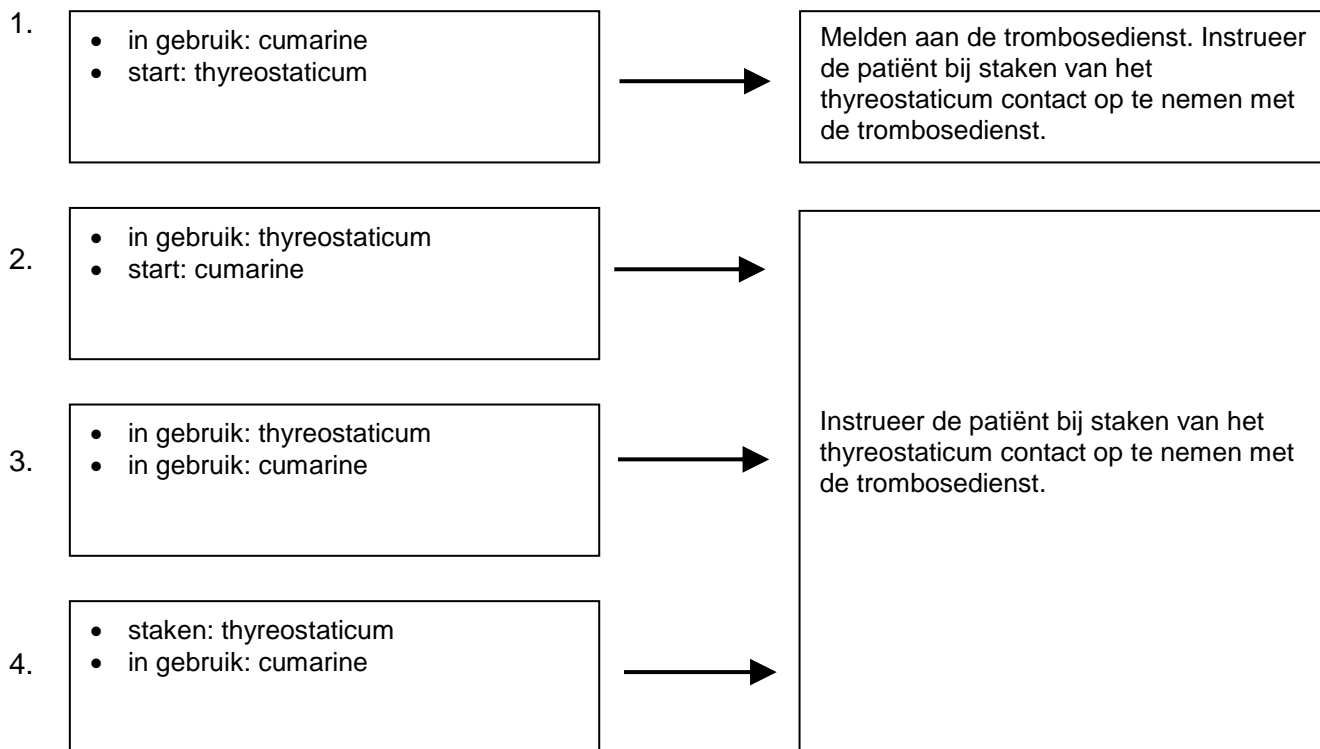
Thyreostatica



Bij instellen op een thyreostaticum wordt de afbraak van vitamine K-afhankelijke stollingsfactoren verlaagd waardoor het effect van cumarine wordt verminderd.

Situatie

Actie



5. Actie wanneer de trombosedienst niet bereikbaar is

Het thyreostaticum mag worden afgeleverd.

Zo snel mogelijk of uiterlijk op de eerstvolgende werkdag melden aan de trombosedienst.

6. Overige opmerkingen en aandachtspunten

De daling in het schildklierhormoongehalte is de oorzaak van een verminderd effect van het cumarine.

De stabiliteit van de cumarinebehandeling bij schildklierdisfunctie is gerelateerd aan de schildklierhormoonspiegel. In de instelfase van de behandeling van hyperthyreoïdie is nauwgezette INR controle daarom aangewezen. Zolang het schildklierhormoongehalte niet verandert, blijft het effect van cumarine gelijk.

De interactie is alleen relevant bij starten van het thyreostaticum in de instelfase en bij staken ervan.

Thyreostatica zijn carbimazol, propylthiouracil en thiamazol.

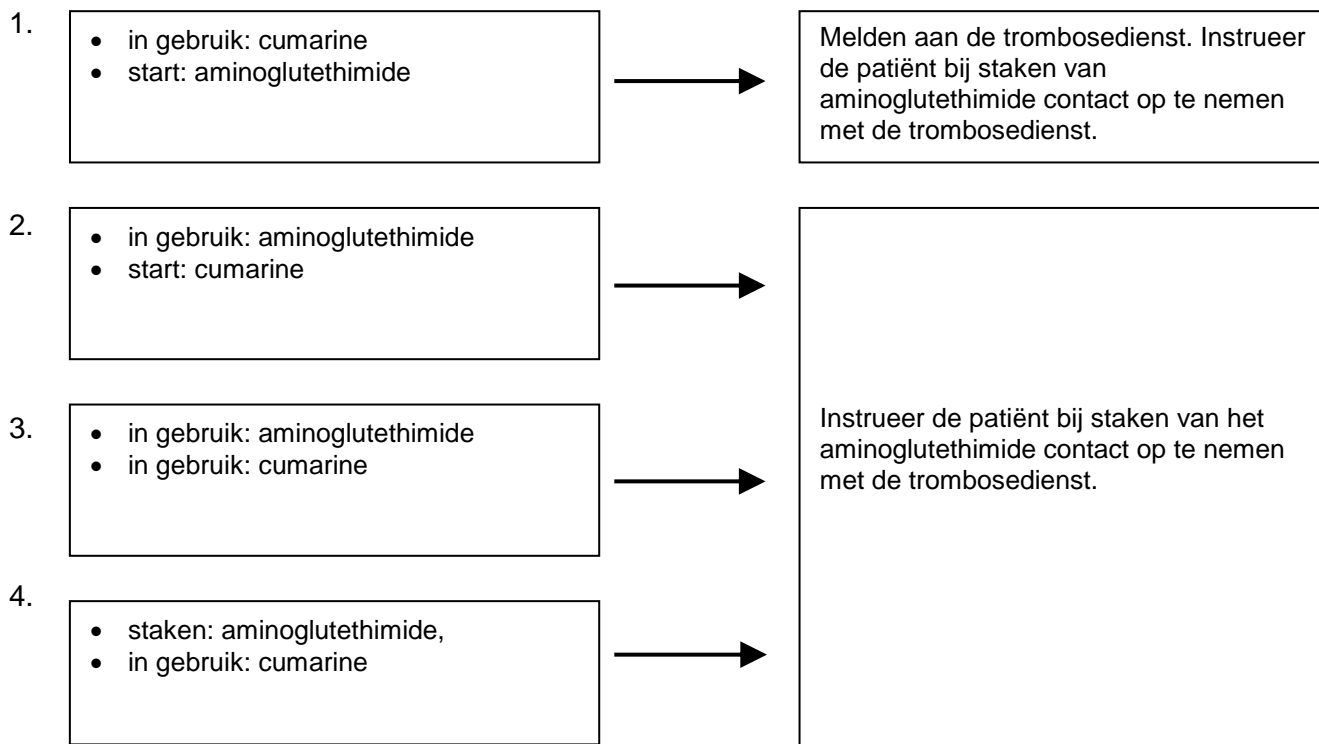
Aminoglutethimide



Aminoglutethimide vermindert het effect van cumarines door inductie van het hepatische metabolisme van cumarines.

Situatie

Actie



5. Actie wanneer de trombosedienst niet bereikbaar is

Aminoglutethimide mag worden afgeleverd.

Zo snel mogelijk of uiterlijk op de eerstvolgende werkdag, melden aan de trombosedienst.

6. Overige opmerkingen en aandachtspunten

Het enzyminducerend effect verloopt geleidelijk en treedt na enkele dagen tot één week in. Het effect is na enkele weken maximaal en verdwijnt na staken pas na enkele weken.

Het starten en staken van deze geneesmiddelen gaat veelal gepaard met een periode van inadequaat instelling. Zeer frequente controles en dosisaanpassingen door de trombosedienst zijn noodzakelijk.

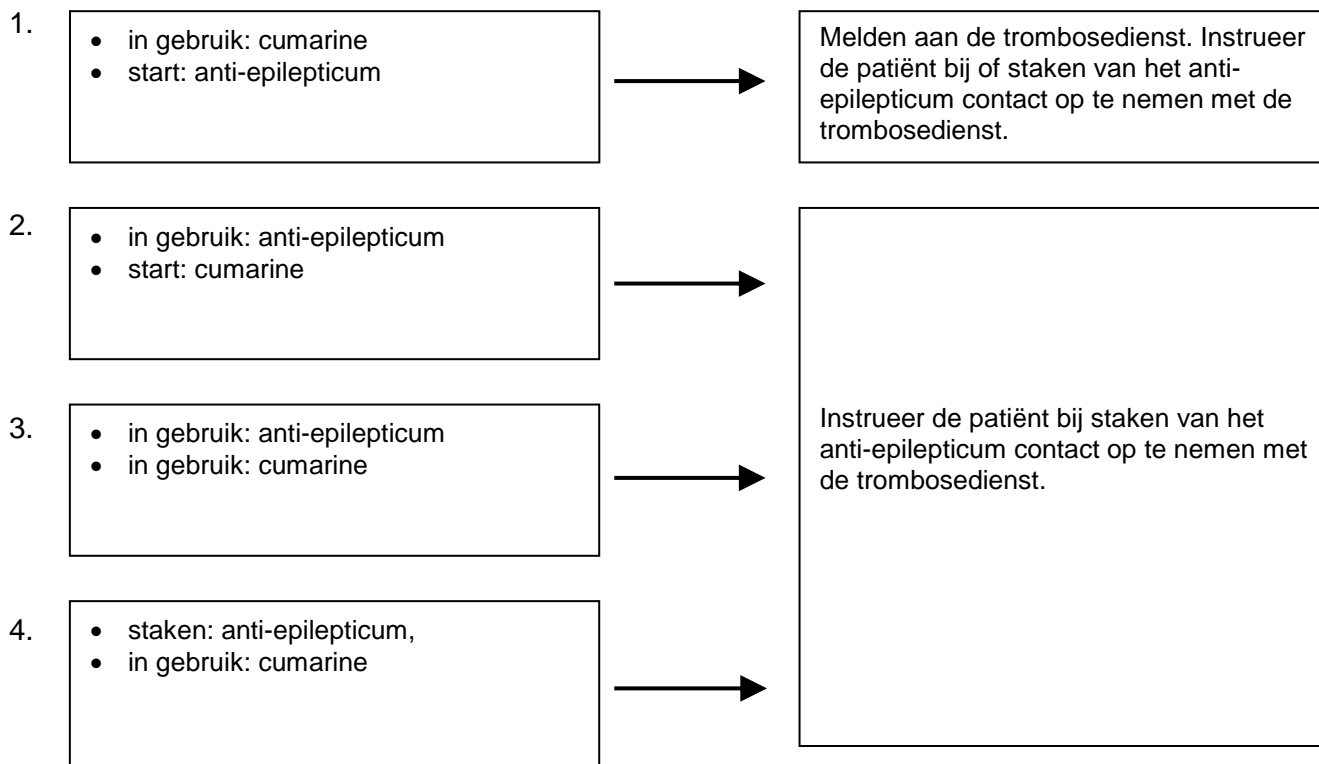
Anti-epileptica (enzyminducerend)



De enzyminducerende anti-epileptica verminderen het effect van cumarines door inductie van het hepatische metabolisme van cumarines.

Situatie

Actie



5. Actie wanneer de trombosediens niet bereikbaar is

Het enzyminducerend anti-epilepticum mag worden afgeleverd.

Zo snel mogelijk of uiterlijk op de eerstvolgende werkdag melden aan de trombosediens.

6. Overige opmerkingen en aandachtspunten

Het enzyminducerend effect verloopt geleidelijk en treedt na enkele dagen tot één week in. Het effect is na enkele weken maximaal en verdwijnt na staken pas na enkele weken.

Het starten en staken van deze geneesmiddelen gaat veelal gepaard met een periode van inadequate instelling. Zeer frequente controles en dosisaanpassingen door de trombosediens zijn noodzakelijk.

Carbamazepine

Carbamazepine wordt ook intermitterend toegepast bij trigeminusneuralgie. Onregelmatig gebruik moet worden vermeden. Instrueer de patiënt contact op te nemen met de trombosediens indien carbamazepine wordt gebruikt.

Fenytoïne

Fenprocoumon kan de fenytoïnespiegel mogelijk doen stijgen.

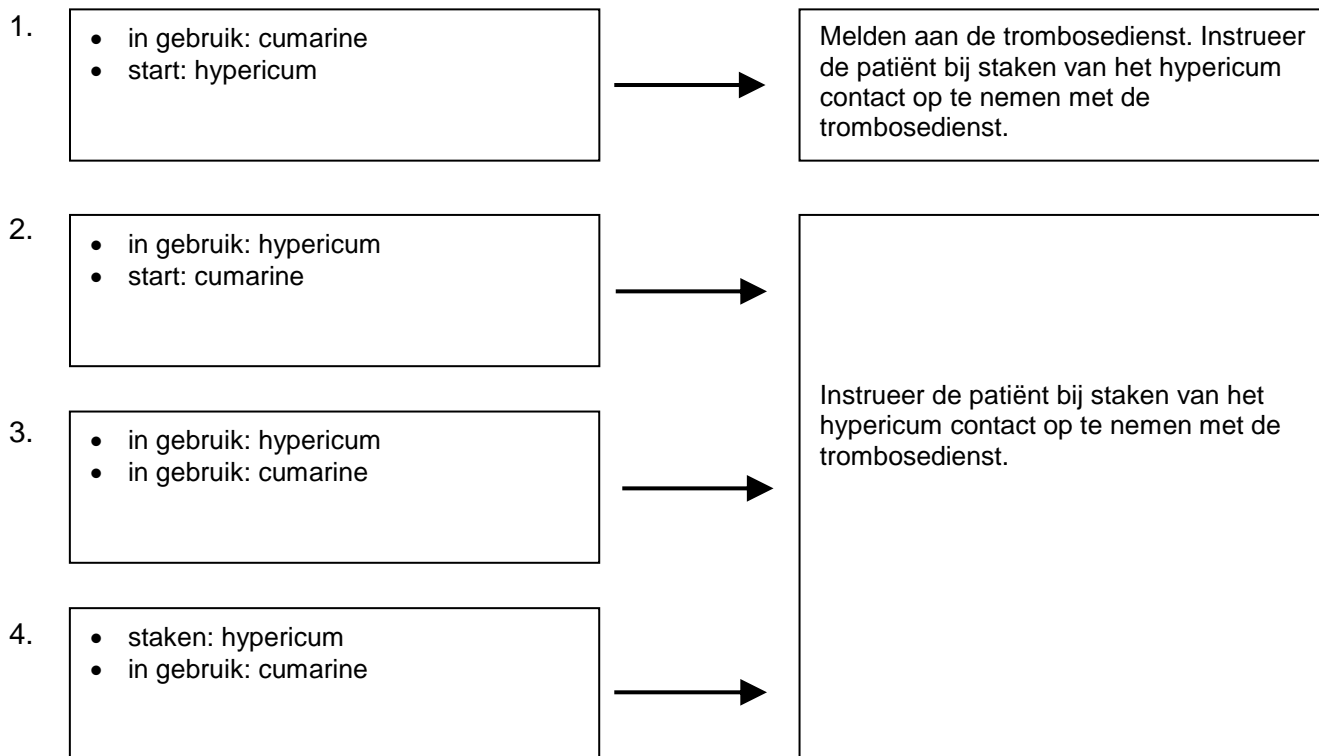
Enzyminducerende anti-epileptica zijn carbamazepine, fenobarbital, fenytoïne en primidon.

Hypericum



Hypericum (Sint Janskruid) vermindert het effect van cumarines door inductie van het hepatische metabolisme van cumarines.

SituatieActie



5. Actie wanneer de trombosedienst niet bereikbaar is

Het hypericum mag worden afgeleverd.

Zo snel mogelijk of uiterlijk op de eerstvolgende werkdag melden aan de trombosedienst.

6. Overige opmerkingen en aandachtspunten

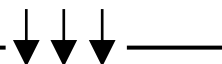
Het enzyminducerend effect verloopt geleidelijk en treedt na enkele dagen tot één week in. Het effect is na enkele weken maximaal en verdwijnt na staken pas na enkele weken.

Het starten en staken van deze geneesmiddelen gaat veelal gepaard met een periode van inadequaat instelling. Zeer frequente controles en dosisaanpassingen door de trombosedienst zijn noodzakelijk.

Overweeg de wenselijkheid van hypericum-preparaat.

Een andere naam voor hypericum is Sint Janskruid.

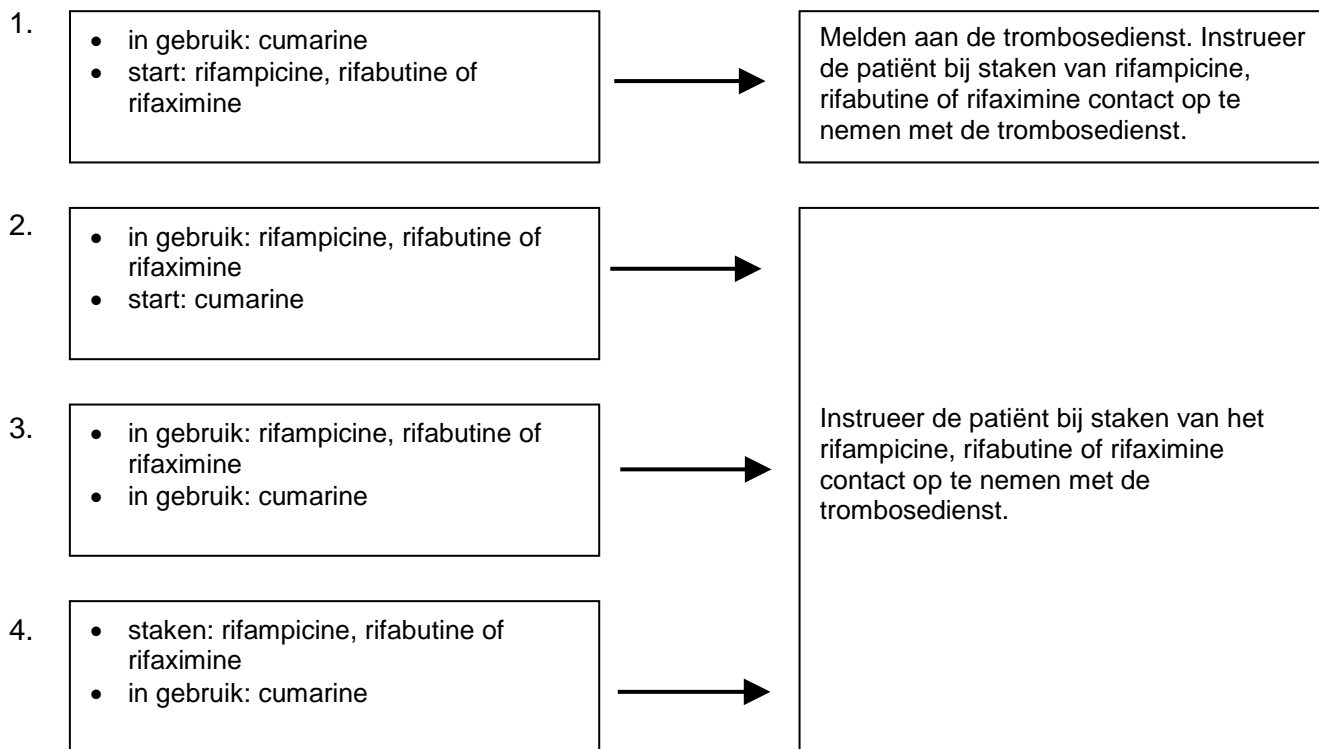
Rifampicine, rifabutine en rifaximine



Rifampicine en rifabutine verminderen het effect van cumarines door inductie van het hepatische metabolisme van cumarines.

Situatie

Actie



5. Actie wanneer de trombosedienst niet bereikbaar is

Rifampicine, rifabutine of rifaximine mag worden afgeleverd.

Zo snel mogelijk of uiterlijk op de eerstvolgende werkdag, melden aan de trombosedienst.

6. Overige opmerkingen en aandachtspunten

Rifampicine, rifabutine en rifaximine zijn snelle enzyminductoren. Wanneer met rifampicine, rifabutine of rifaximine wordt gestart, kan binnen 5 tot 7 dagen het effect van het cumarine al behoorlijk zijn gereduceerd. Het effect verdwijnt na staken pas na enkele weken.

Het starten en staken van deze geneesmiddelen gaat veelal gepaard met een periode van inadequate instelling. Zeer frequente controles en dosisaanpassingen door de trombosedienst zijn noodzakelijk.

Rifinah® is een combinatiepreparaat met isoniazide en rifampicine.



Vitamine K (K1 en K2) antagoneert de werking van cumarines. Vitamine K is betrokken bij de synthese van de stollingsfactoren II, VII, IX, X. Cumarines blokkeren de synthese van deze stollingsfactoren.

Situatie

Actie

1.	<ul style="list-style-type: none"> • in gebruik: cumarine • start: combinatiepreparaat met vitamine K 	→	<p>Niet voorschrijven of afleveren van combinatiepreparaat met vitamine K. Vervang door ander combinatiepreparaat zonder vitamine K.</p>
2.	<ul style="list-style-type: none"> • in gebruik: combinatiepreparaat met vitamine K • start: cumarine 	→	<p>Niet voorschrijven of afleveren van combinatiepreparaat zonder vitamine K. Neem contact op met de trombosedienst.</p>
3.	<ul style="list-style-type: none"> • in gebruik: combinatiepreparaat met vitamine K • in gebruik: cumarine 	→	
4.	<ul style="list-style-type: none"> • staken: combinatiepreparaat met vitamine K • in gebruik: cumarine 	→	

5. **Actie wanneer de trombosedienst niet bereikbaar is**

Combinatiepreparaat met vitamine K mag niet worden afgeleverd tenzij op voorschrift van een arts. Het combinatiepreparaat met vitamine K moet worden vervangen door een combinatiepreparaat zonder vitamine K.

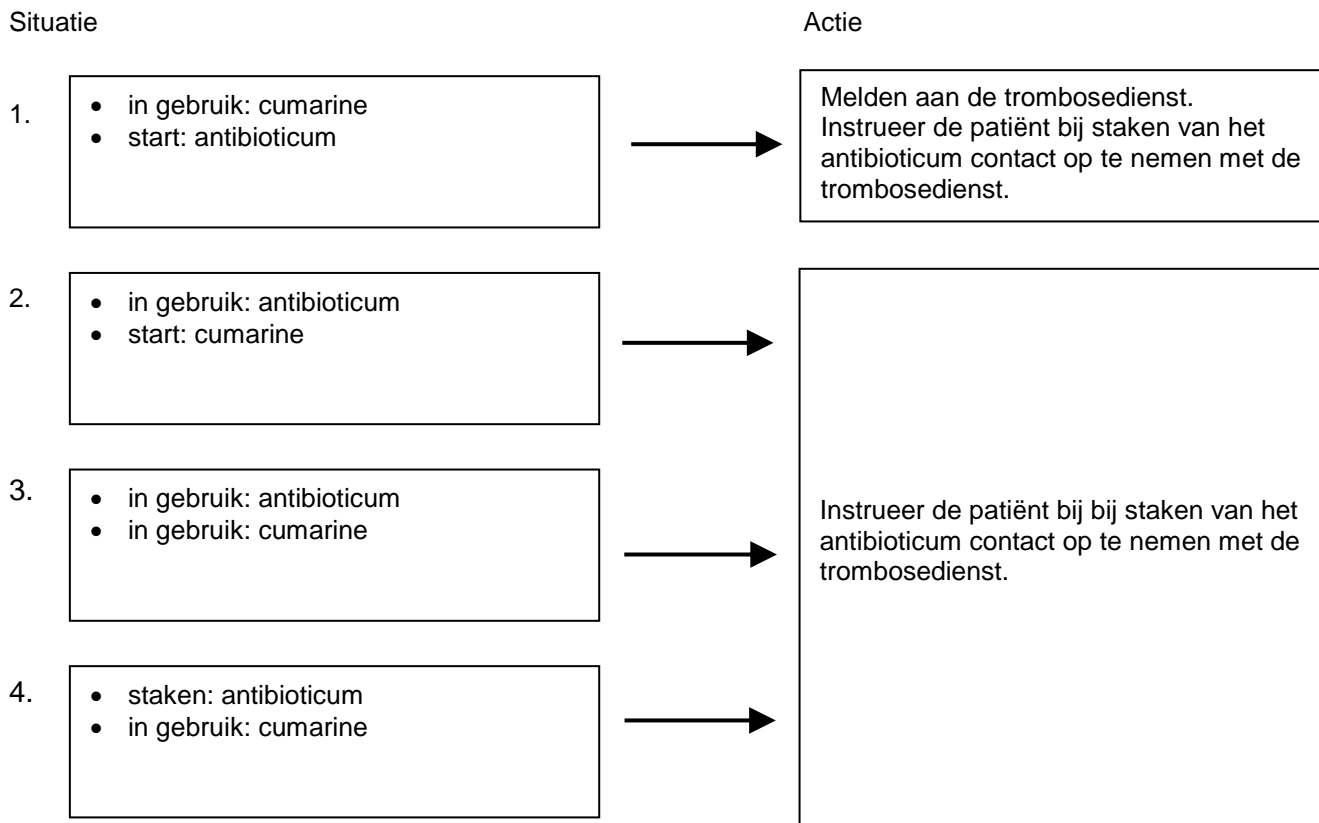
Zo snel mogelijk of uiterlijk de eerst volgende werkdag melden aan de voorschrijver van combinatiepreparaat met vitamine K.

6. **Overige opmerkingen en aandachtspunten**

Calcium supplementen met vitamine K is een OTC-product dat naast calcium en vitamine D ook vitamine K bevat. Er zijn verschillende vitaminepreparaten met vitamine K op de markt. Enkelen bevatten kleine hoeveelheden, 35-100 µg vitamine K, sommigen gaan tot een dagdosering van 1 mg. Met name bij de laatste preparaten kan men problemen verwachten als deze, zonder dat de trombosedienst hiervan op de hoogte is, in wisselende dagdoseringen naast de cumarines worden gebruikt. Ook bij combinatiepreparaten met kleine hoeveelheden vitamine K is ontregeling van de patiënt niet uitgesloten. Daarom moeten deze producten niet zonder overleg met de trombosedienst worden geleverd aan patiënten die een cumarine gebruiken.



De meeste antibiotica hebben niet direct invloed op het cumarine-effect. Het versterkte effect van cumarine is waarschijnlijk het gevolg van een verhoogde afbraak van stollingsfactoren gedurende de koortsperiode.



5. Actie wanneer de trombosedienst niet bereikbaar is

Het antibioticum mag worden afgeleverd.

Zo snel mogelijk of uiterlijk op de eerstvolgende werkdag melden aan de trombosedienst.

6. Overige opmerkingen en aandachtspunten

Hoewel antibiotica vaak niet zelf de oorzaak zijn van het versterkte effect van cumarines, kan het gebruik van antibiotica, met name bij ernstig zieke patiënten, een aanwijzing zijn dat de INR wordt of is ontregeld. Daarom moet antibioticumgebruik bij de trombosedienst worden gemeld.

Antibiotium voor gebruik van één dag hoeft niet te worden gemeld bij de trombosedienst.

Antibiotica

aminoglycosiden (amikacine, gentamicine, neomycine, netilmicine, paromomycine, tobramycine)

cefalosporines (cefaclor, cefalexine, cefalotine, cefazoline, cefotaxim, cefpodoxim, cefradine, ceftazidim, ceftibuten, ceftriaxon, cefuroxim)

chinolonen (ciprofloxacine, levofloxacine, moxifloxacine, norfloxacine, ofloxacine, piperimidinezuur)

glycopeptiden (dalbavancine, teicoplanine, vancomycine)

lepramiddelen (clofazimine, dapson)

macroliden (azitromycine, claritromycine, erytromycine, roxitromycine)

penicillines (amoxicilline, benzylpenicilline, feneticilline, fenoxymethylpenicilline, flucloxacilline, piperacilline)

polypeptiden (colistine)

tetracyclines (demeclocycline, doxycycline, minocycline, tetracycline, tigecycline)

tuberculosemiddel (ethambutol, pyrazinamide)

overige (chlooramfenicol, clindamycine, doripenem, ertapenem, fosfomycine, fusidinezuur, imipenem, linezolid, meropenem, methenamine, nitrofurantoïne, tedizolid, trimethoprim)

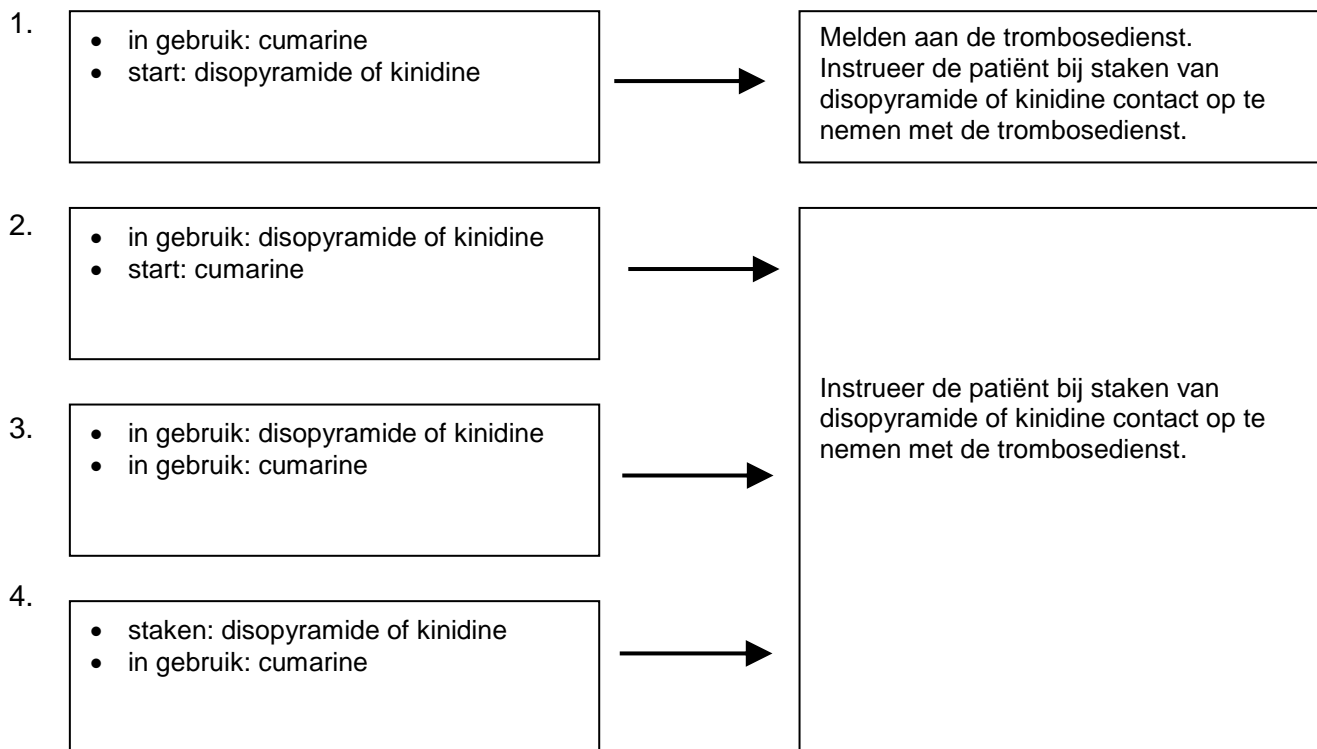
Disopyramide en kinidine



Disopyramide en kinidine kunnen het effect van cumarines versterken. Het mechanisme is onbekend.

Situatie

Actie



5. Actie wanneer de trombosedienst niet bereikbaar is

Disopyramide of kinidine mag worden afgeleverd.

Zo snel mogelijk of uiterlijk op de eerstvolgende werkdag melden aan de trombosedienst.

6. Overige opmerkingen en aandachtspunten

De literatuur is niet eensluidend over de klinische relevantie van een interactie tussen een cumarine en disopyramide.

Glucagon

Bij lagere doses glucagon is deze interactie niet relevant.

Bij glucagondoses van 25 mg per dag of hoger gedurende twee of meer dagen (bij β -blokker-intoxicatie) kan het effect van cumarines toenemen.

Situatie

- 1.
- in gebruik: cumarine
 - start: glucagon



- 2.
- in gebruik: glucagon
 - start: cumarine



- 3.
- in gebruik: glucagon
 - in gebruik: cumarine



- 4.
- staken: glucagon
 - in gebruik: cumarine



Actie

Ter beoordeling van de behandelend arts.

5. **Actie wanneer de voorschrijver van glucagon of de trombosedienst niet bereikbaar is**
Niet van toepassing.

6. **Overige opmerkingen en aandachtspunten**

Deze interactie zal alleen in een klinische situatie plaatsvinden.

Interactie is niet meer opgenomen.

De reden hiervoor is dat de interactie alleen maar relevant is bij een glucagondoses van 25 mg per dag of hoger, gedurende twee of meer dagen. In dit geval betreft het veelal een betablokkerintoxicatie, de patiënt wordt op dat moment bewaakt in het ziekenhuis.

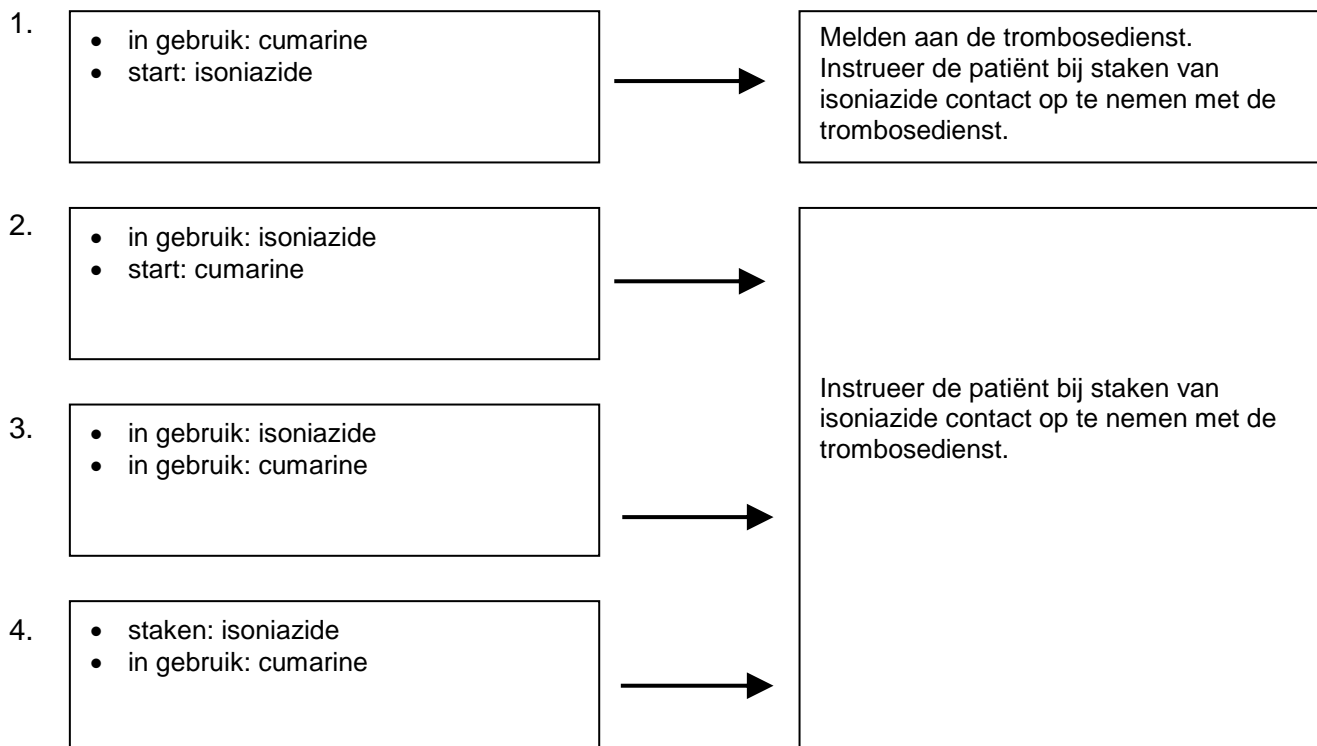
Isoniazide



Isoniazide versterkt het effect van cumarines, waarschijnlijk door remming van hepatisch metabolisme van cumarines.

Situatie

Actie



5. Actie wanneer de trombosedienst niet bereikbaar is

Isoniazide mag worden afgeleverd.

Zo snel mogelijk of uiterlijk op de eerstvolgende werkdag melden aan de trombosedienst.

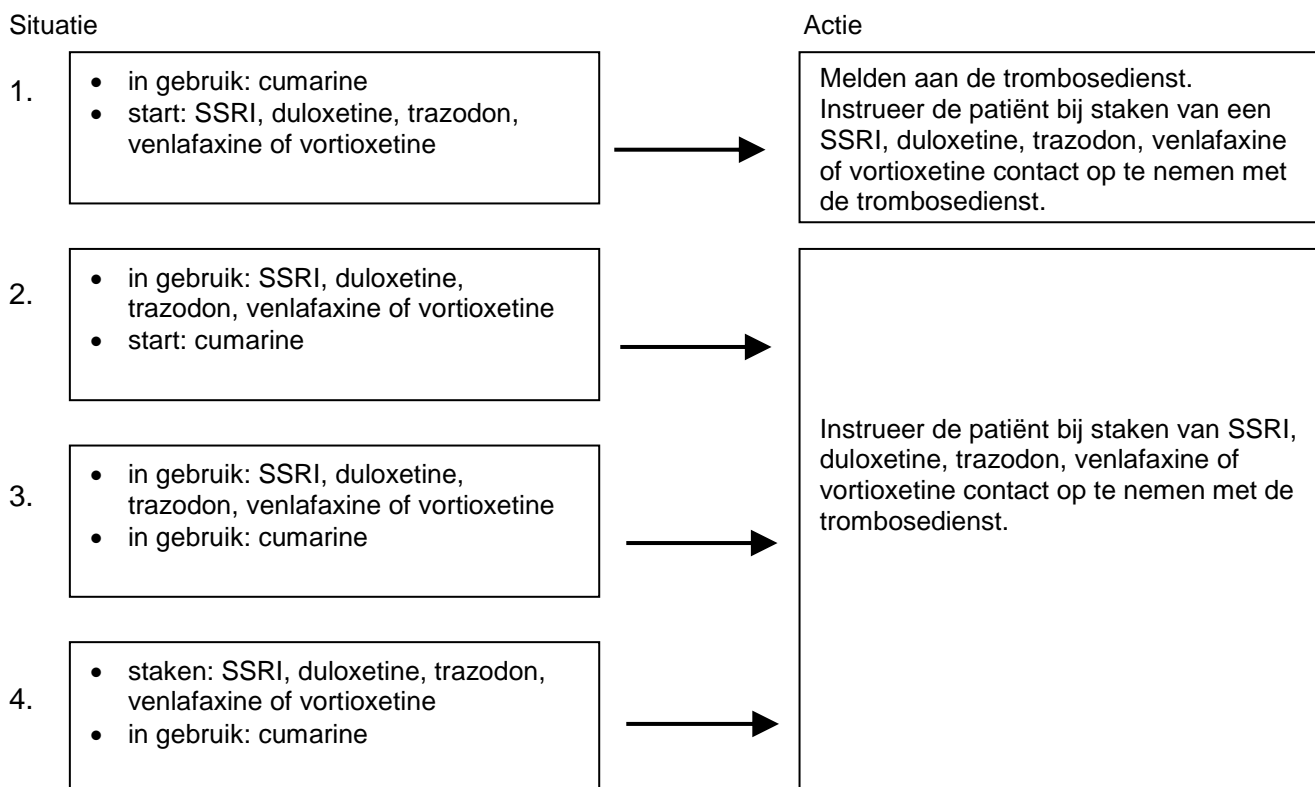
6. Overige opmerkingen en aandachtspunten

Isoniazide wordt veelal in combinatie met enzyminducerende tuberculosemiddelen gegeven. Het separate effect van isoniazide op de cumarines wordt dan overvleugeld door het effect van de enzyminductie.

Voor Rifinah®, een combinatiepreparaat met isoniazide en rifampicine, zie rifampicine op pagina 19.

SSRI's, duloxetine, trazodon, venlafaxine en vortioxetine

Serotonine-heropnameremmers (SSRI's), duloxetine, trazodon en venlafaxine kunnen het effect van cumarines versterken. Het mechanisme van deze interactie is niet bekend. Evenmin is bekend of SSRI's onderling verschillen in hun effect op cumarines.



5. Actie wanneer de trombosedienst niet bereikbaar is

Het SSRI, duloxetine, venlafaxine, trazodon of vortioxetine mag worden afgeleverd.
Zo snel mogelijk of uiterlijk op de eerstvolgende werkdag melden aan de trombosedienst.

6. Overige opmerkingen en aandachtspunten

Bij gebruik van een SSRI, duloxetine, trazodon, venlafaxine of vortioxetine kan de bloedingsneiging zijn verhoogd.

SSRI's zijn (es)citalopram, fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine, sertraline en dapoxetine.

Dapoxetine is in tegenstelling tot de andere SSRI's niet geregistreerd als antidepressivum maar voor premature ejaculatie.

Ook vortioxetine is opgenomen hoewel het strikt genomen geen SSRI is.

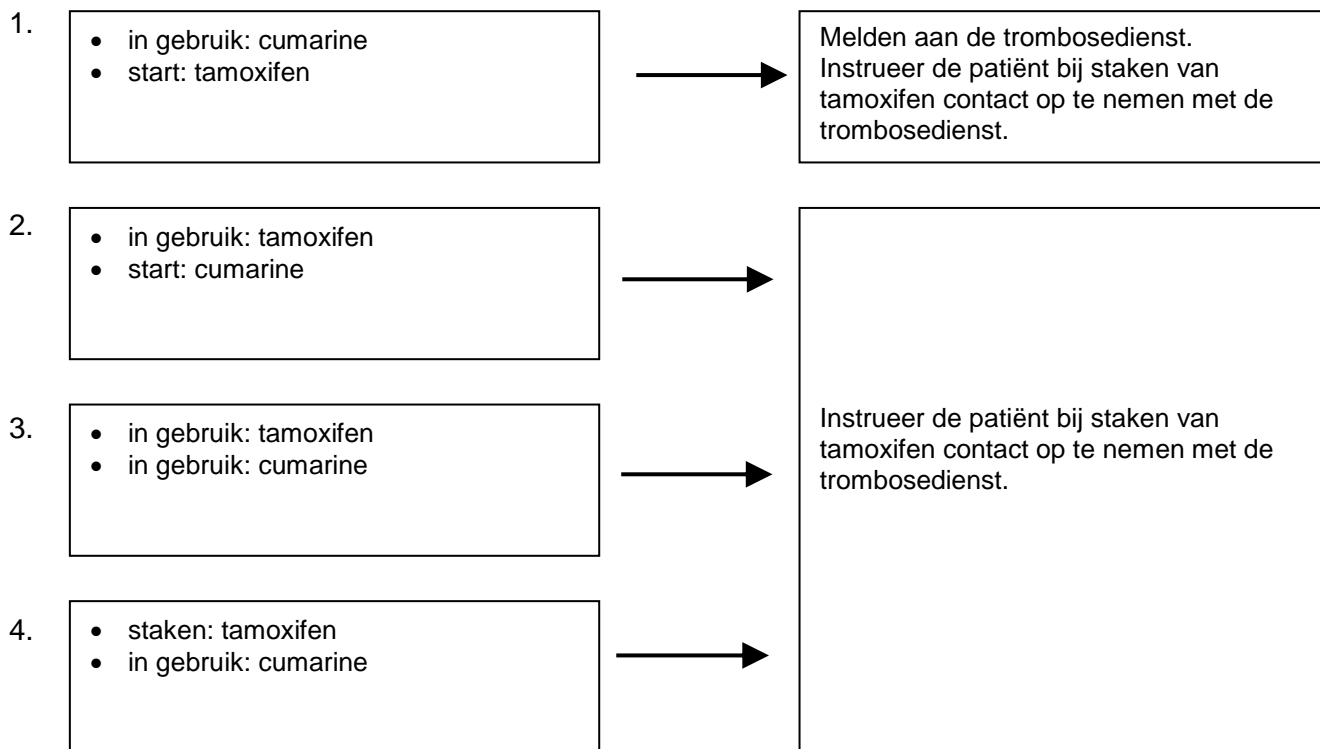
Tamoxifen



Tamoxifen versterkt het effect van cumarines, waarschijnlijk door remming van het hepatische metabolisme.

Situatie

Actie



5. Actie wanneer de trombosedienst niet bereikbaar is

Tamoxifen mag worden afgeleverd.

Zo snel mogelijk of uiterlijk op de eerstvolgende werkdag melden aan de trombosedienst.

6. Overige opmerkingen en aandachtspunten

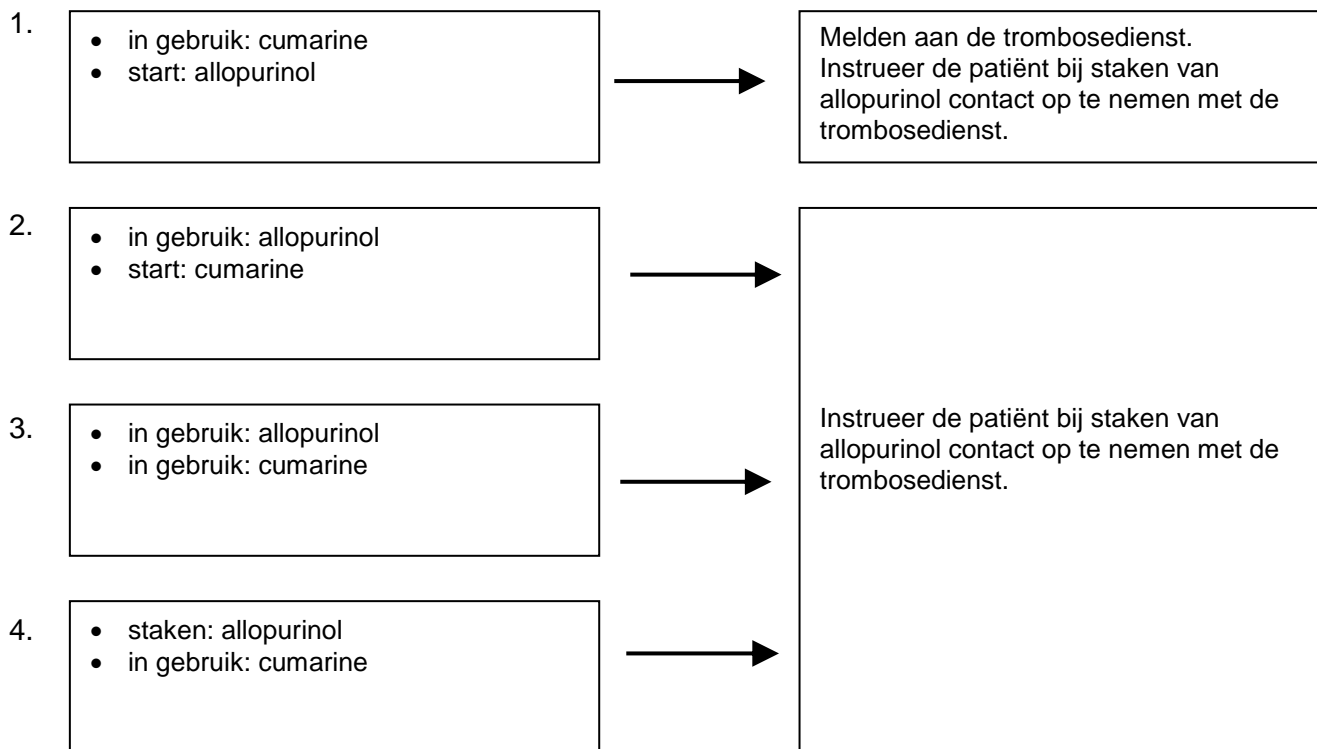
Allopurinol



Allopurinol versterkt het effect van cumarines, waarschijnlijk door remming van het hepatisch metabolisme van cumarines.

Situatie

Actie



5. Actie wanneer de trombosedienst niet bereikbaar is

Allopurinol mag worden afgeleverd.

Zo snel mogelijk of uiterlijk op de eerstvolgende werkdag melden aan trombosedienst.

6. Overige opmerkingen en aandachtspunten

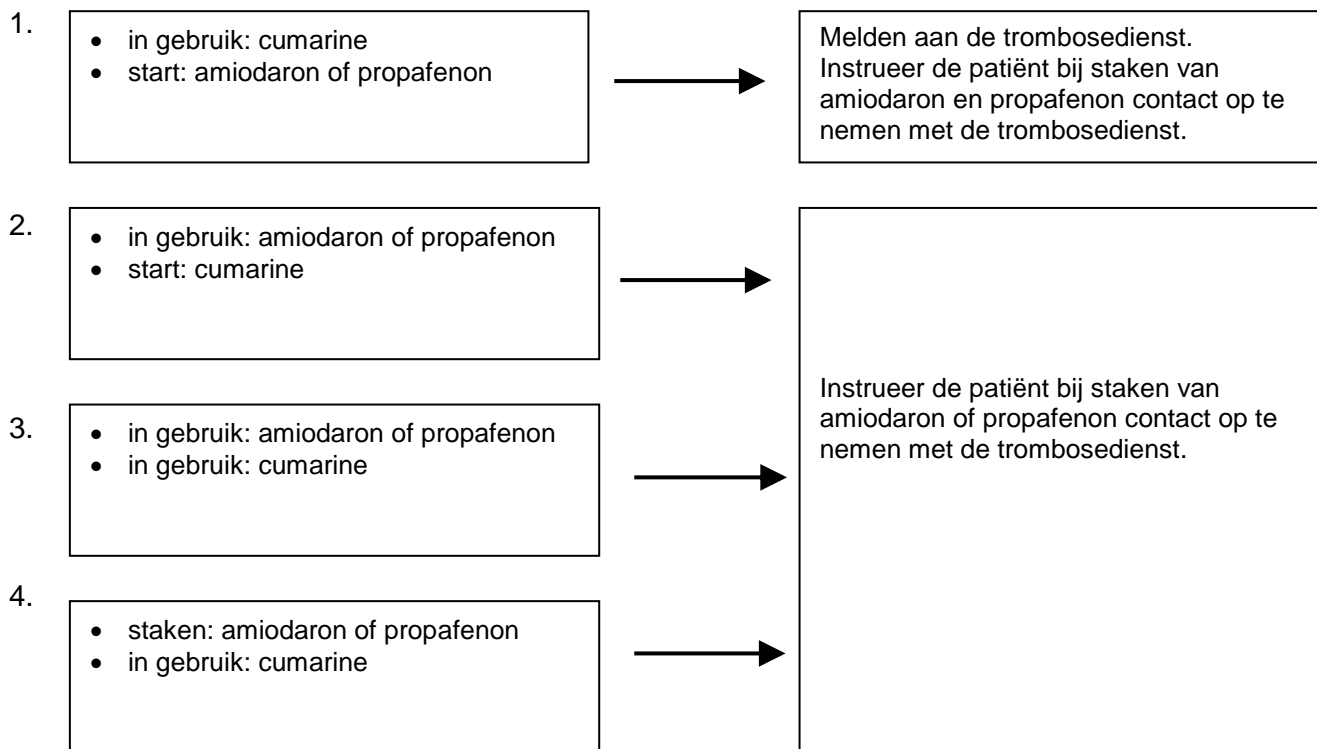
Amiodaron en propafenon



Amiodaron en propafenon versterken het effect van cumarines.
Amiodaron remt het hepatisch metabolisme van cumarines, propafenon doet dit waarschijnlijk ook.

Situatie

Actie



5. Actie wanneer de trombosedienst niet bereikbaar is

Amiodaron of propafenon mag worden afgeleverd.
Zo snel mogelijk of uiterlijk op de eerstvolgende werkdag melden aan trombosedienst.

6. Overige opmerkingen en aandachtspunten

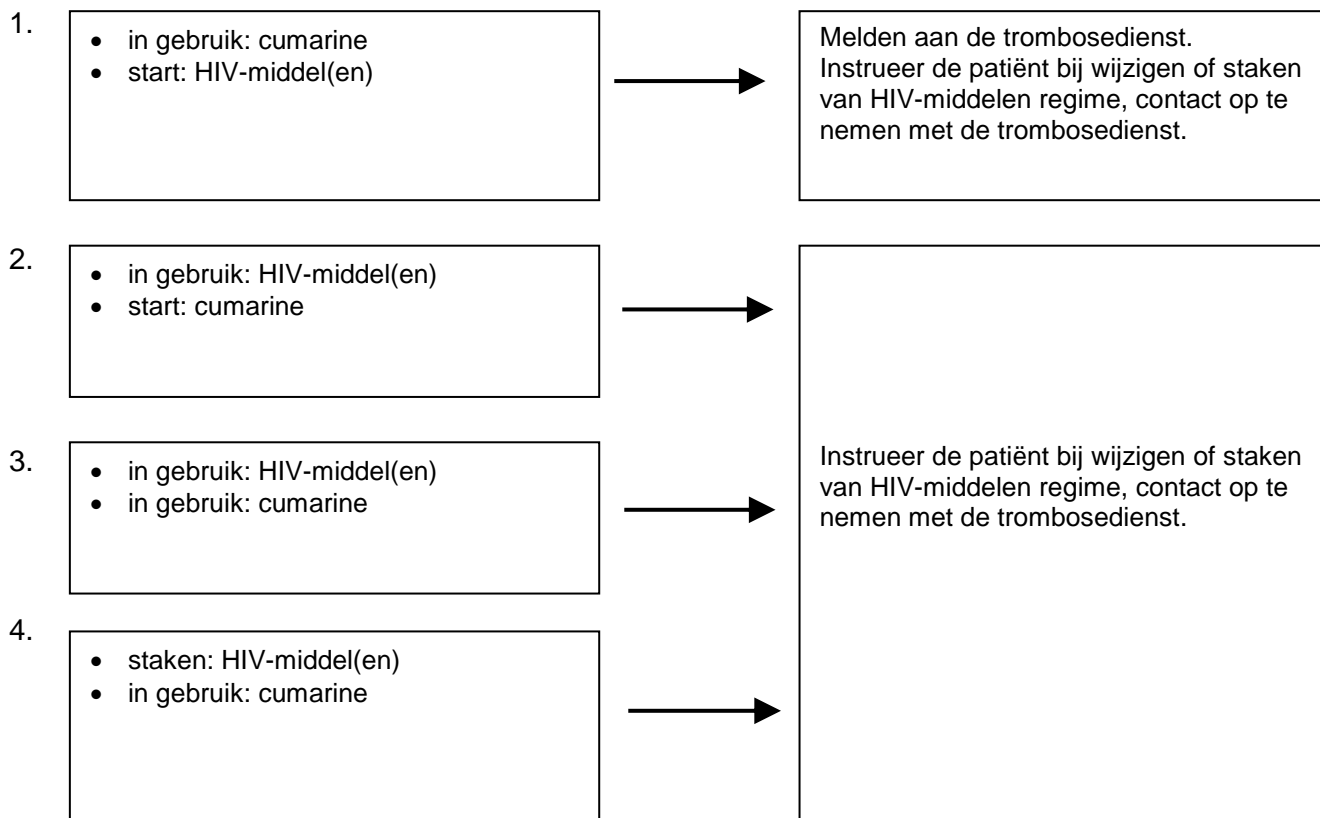
Wanneer amiodaron wordt gestart, is na enkele dagen meestal een verhoogd cumarine-effect meetbaar. Na ongeveer één maand is het effect doorgaans gestabiliseerd. Na staken van amiodaron kan het nog enige maanden duren voordat het enzymremmend effect is verdwenen. In de eerste maand na starten tot enkele maanden na staken van amiodaron moet de INR regelmatig worden gecontroleerd.



De meeste HIV-middelen versterken het effect van cumarines, enkele zoals cobicistat verminderen het effect. HIV-middelen worden in combinatie antiretrovirale therapie (cART) toegepast. Daardoor is het niet altijd te voorspellen welk effect overheerst (toe- of afname van effect van cumarines).

Situatie

Actie



5. Actie wanneer de trombosedienst niet bereikbaar is

HIV-middel(en) mag/mogen worden afgeleverd.

Zo snel mogelijk of uiterlijk op de eerstvolgende werkdag, melden aan trombosedienst.

6. Overige opmerkingen en aandachtspunten

Ook de tijd nodig voor het tot stand komen van het effect kan verschillen. In tegenstelling tot de CYP-enzym inhiberende effecten, die leiden tot versterkte cumarine werking, verloopt het CYP-enzym inducerend effect, en dientengevolge verminderde cumarine werking, meestal geleidelijk en is pas maximaal na enkele weken. Dit is eveneens een punt van aandacht bij het staken van de medicatie.

Het betreft de volgende HIV-middelen: atazanavir, cobicistat, darunavir, efavirenz, etravirine, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, nevirapine, saquinavir.

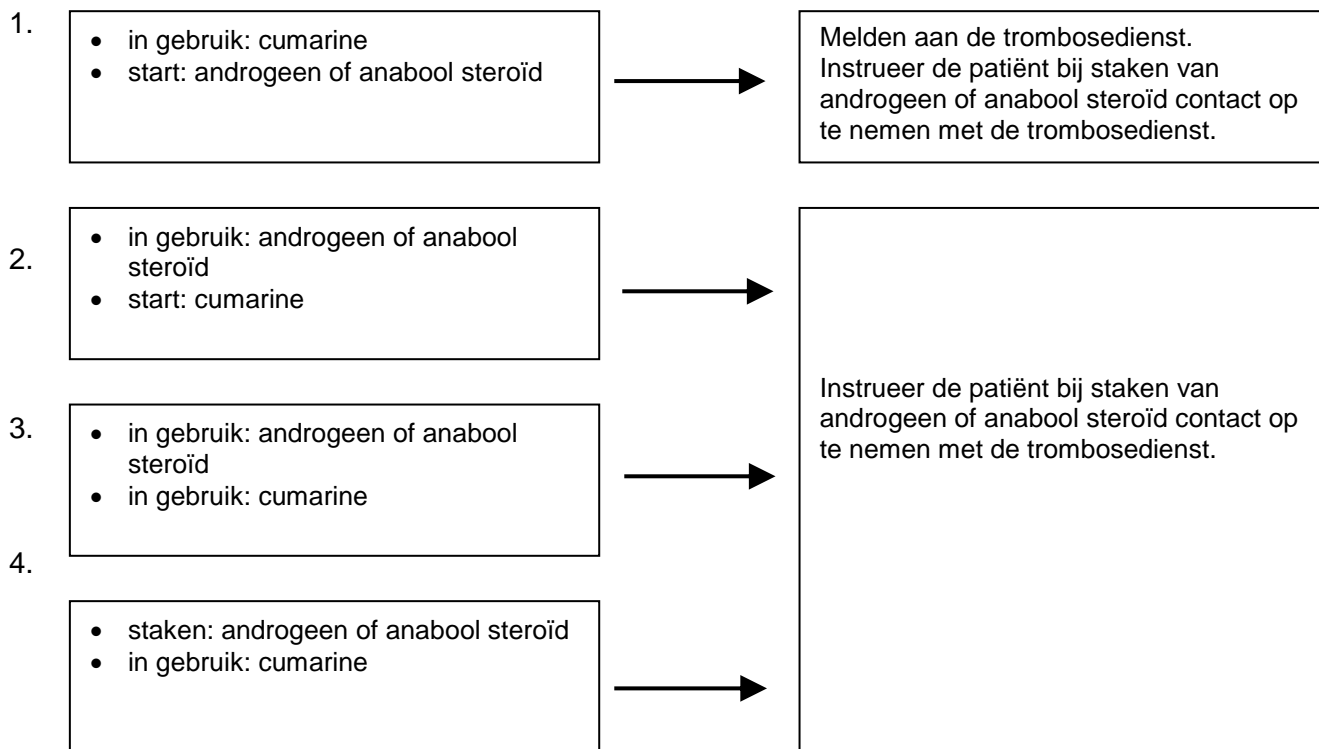
Androgenen en anabole steroïden



Androgenen en anabole steroïden versterken het effect van cumarines. Het risico op bloedingen neemt toe door een verminderde aanmaak en een verhoogde afbraak van stollingsfactoren. Daarnaast hebben androgenen een fibrinolytisch effect.

Situatie

Actie



5. Actie wanneer de trombosedienst niet bereikbaar is

Het androgeen of anabool steroïd mag worden afgeleverd.

Zo snel mogelijk of uiterlijk op de eerstvolgende werkdag melden aan trombosedienst.

6. Overige opmerkingen en aandachtspunten

Een androgeen is testosteron.

Anabole steroïden zijn nandrolon en prasteron (=DHEA).

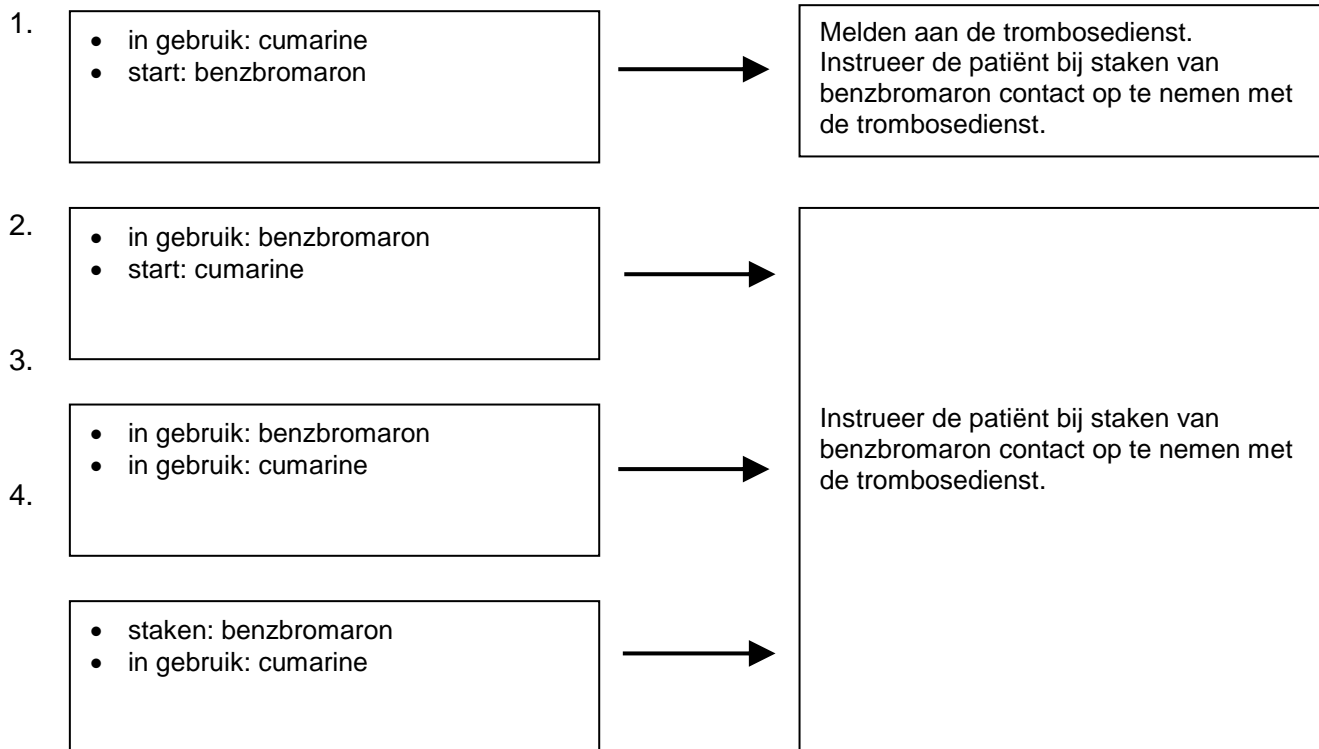
Benzbromaron



Benzbromaron versterkt het effect van cumarines, waarschijnlijk door remming van het hepatisch metabolisme van cumarines.

Situatie

Actie



5. Actie wanneer de trombosedienst niet bereikbaar is

Benzobromaron mag worden afgeleverd.

Zo snel mogelijk of uiterlijk op de eerstvolgende werkdag melden aan trombosedienst.

6. Overige opmerkingen en aandachtspunten

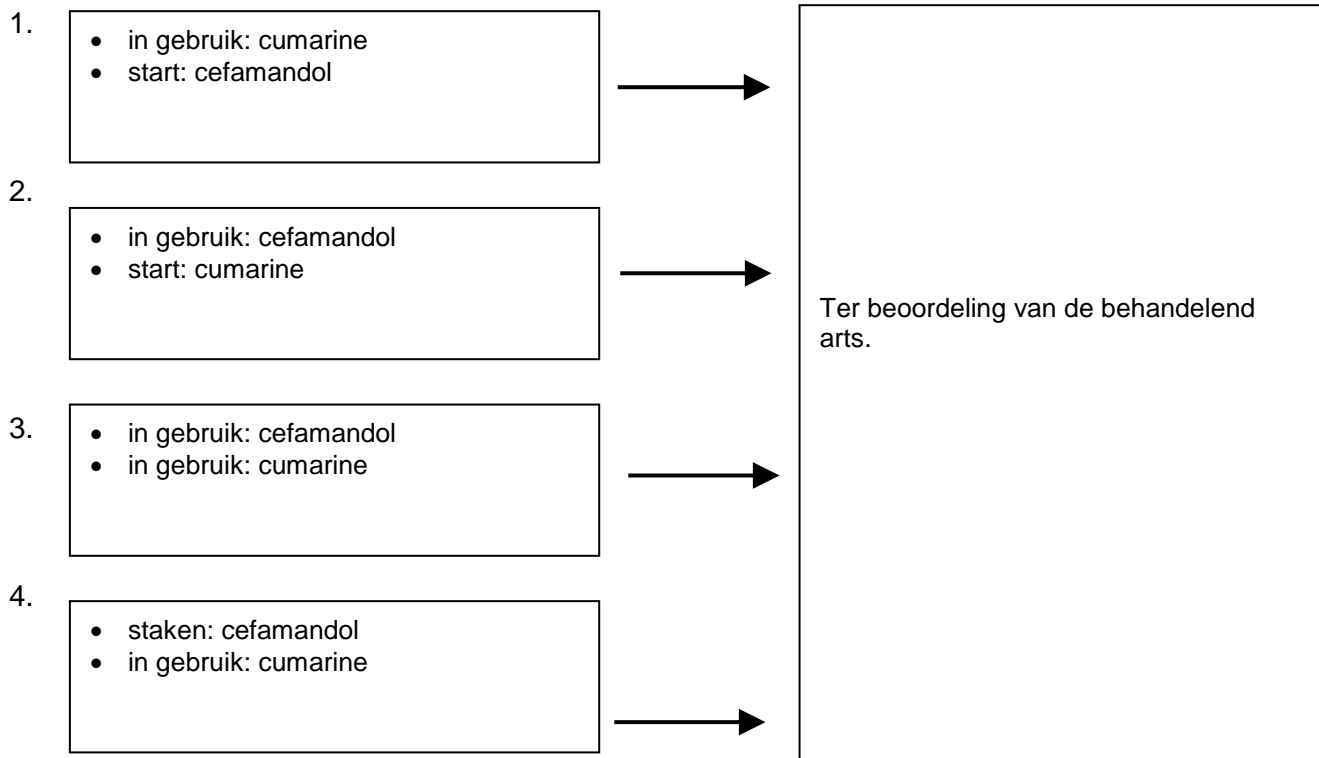
Cefamandol



Het effect van cumarines kan worden versterkt. Dit zogenaamde ‘hypoprotrombinemische cefalosporine’ remt waarschijnlijk de productie van vitamine K-afhankelijke stollingsfactoren.

Situatie

Actie



5. **Actie wanneer de trombosedienst niet bereikbaar is**
Niet van toepassing.

6. **Overige opmerkingen en aandachtspunten**

In Nederland is cefamandol (injectie Mandol®) het enige hypoprotrombinemische cefalosporine dat op de markt is.

Deze interactie zal alleen in een klinische situatie plaatsvinden.



De interactie is alleen van belang voor acenocoumarol, niet voor fenprocoumon. Cimetidine versterkt het effect van acenocoumarol door remming van het hepatisch metabolisme van acenocoumarol. Het metabolisme van fenprocoumon wordt niet beïnvloed door cimetidine.

Situatie

Actie

1.	<ul style="list-style-type: none"> in gebruik: acenocoumarol start: cimetidine 	→	<p>Niet voorschrijven of afleveren. Vervang cimetidine door ranitidine, famotidine, nizatidine of roxatidine.</p>
2.	<ul style="list-style-type: none"> in gebruik: cimetidine start: acenocoumarol 	→	<p>Vervang cimetidine door ranitidine, famotidine, nizatidine of roxatidine.</p>
3.	<ul style="list-style-type: none"> in gebruik: cimetidine in gebruik: acenocoumarol 	→	<p>Vervang cimetidine door ranitidine, famotidine, nizatidine of roxatidine. Vervanging melden aan de trombosediensdienst.</p>
4.	<ul style="list-style-type: none"> staken: cimetidine in gebruik: acenocoumarol 	→	<p>Vervang cimetidine door ranitidine, famotidine, nizatidine of roxatidine. Vervanging en/of staken melden aan de trombosediensdienst.</p>

5. Actie wanneer de voorschrijver van cimetidine niet bereikbaar is

Cimetidine mag niet worden afgeleverd. Cimetidine moet worden vervangen door een andere H₂-antagonist.

Zo snel mogelijk of uiterlijk op de eerstvolgende werkdag, contact opnemen met de voorschrijver van cimetidine over deze vervanging.

6. Overige opmerkingen en aandachtspunten

Cimetidine is de enige H₂-antagonist die een interactie geeft met acenocoumarol.

Enzymremming treedt veelal op binnen 24 uur en maakt actie op korte termijn door de trombosediensdienst noodzakelijk. Omdat cimetidine gemakkelijk door een andere H₂-antagonist kan worden vervangen, wordt in elke situatie aangeraden om cimetidine te vervangen. Ook wanneer cimetidine en acenocoumarol gedurende een langere periode naast periode naast elkaar worden gebruikt, wordt de voorkeur gegeven aan het vervangen van cimetidine. De patiënt kan buiten de voorschrijver van cimetidine en de apotheek om, zelf de dosering van cimetidine wijzigen en zo de instelling destabiliseren.

Equivalentietabel:	800 mg cimetidine = 40 mg famotidine
	800 mg cimetidine = 300 mg nizatidine
	800 mg cimetidine = 300 mg ranitidine
	800 mg cimetidine = 150 mg roxatidine



Cotrimoxazol versterkt het effect van cumarines. Deze interactie berust waarschijnlijk op een combinatie van enzymremming en eiwitverdringing. Trimethoprim alleen heeft nauwelijks invloed op het effect van cumarines.

Situatie

Actie

1.	<ul style="list-style-type: none"> • in gebruik: cumarine • start: cotrimoxazol 	→	<p>Niet voorschrijven of afleveren.</p> <p>Uitzondering: <i>pneumocystis carinii</i> pneumoni en multiresistente bacteriële infectie.</p> <p>Instrueer de patiënt bij staken van cotrimoxazol contact op te nemen met de trombosedienst.</p>
2.	<ul style="list-style-type: none"> • in gebruik: cotrimoxazol • start: cumarine 	→	
3.	<ul style="list-style-type: none"> • in gebruik: cotrimoxazol • in gebruik: cumarine 	→	
4.	<ul style="list-style-type: none"> • staken: cotrimoxazol • in gebruik: cumarine 	→	

5. **Actie wanneer de voorschrijver van cotrimoxazol niet bereikbaar is**

Cotrimoxazol mag niet worden afgeleverd tenzij het chronisch wordt voorgeschreven voor *pneumocystis carinii* pneumonie of multiresistente bacteriële infectie.

Indien cotrimoxazol niet kan worden vervangen, contact opnemen met de trombosedienst met vermelding van de reden van voorschrijven van cotrimoxazol door de voorschrijver.

6. **Overige opmerkingen en aandachtspunten**

Als in uitzonderlijke situatie toch wordt afgeleverd, zal de trombosedienst, vanwege het snel intredende effect van de interactie snel moeten worden geïnformeerd.

Continu cotrimoxazolgebruik komt voor bij *pneumocystis carinii* pneumonie en multiresistente bacteriële infectie.

Trimethoprim geeft geen relevante interactie met cumarines.

Voor trimethoprim, zie antibiotica op pagina 21.

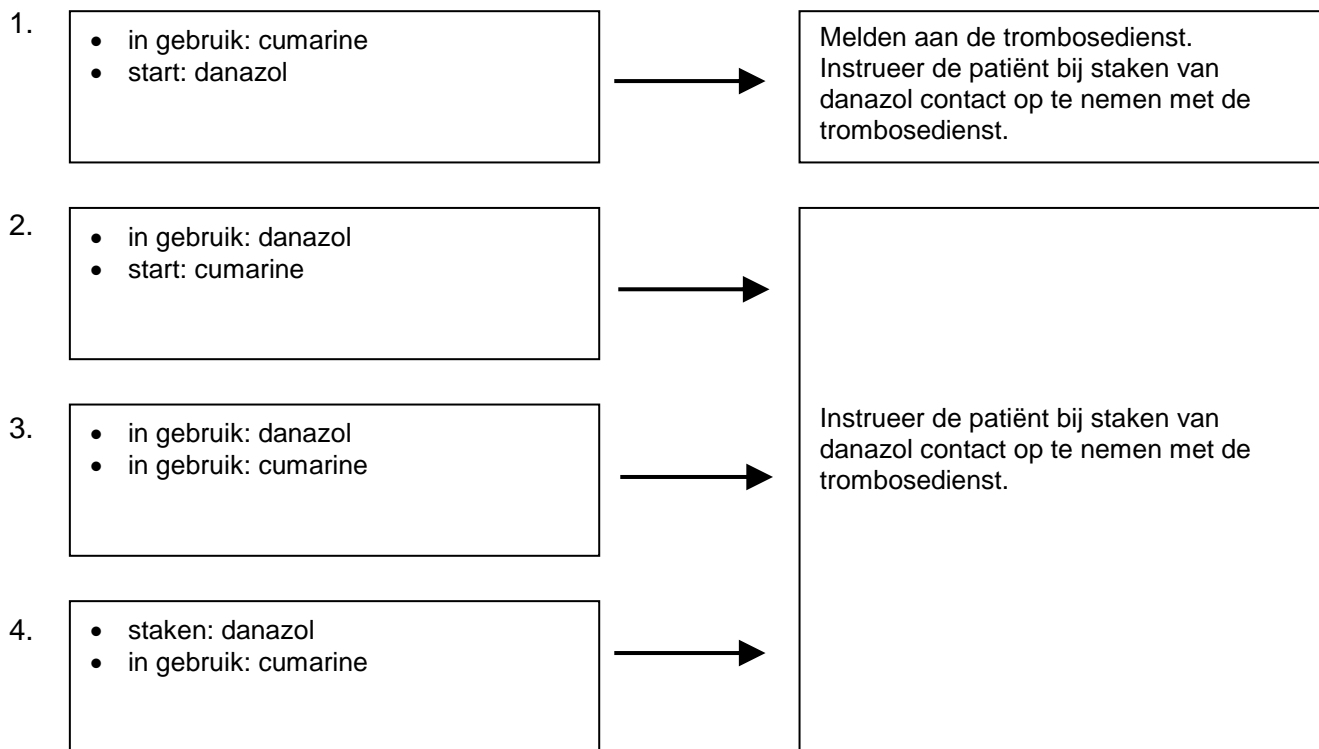
Danazol



Danazol versterkt het effect van cumarines, mogelijk door verhoging van de spiegel van antitrombine III en proteïne C ('endogene anticoagulantia'). Daarnaast kan danazol mogelijk de fibrinolytische activiteit vergroten.

Situatie

Actie



5. Actie wanneer de trombosedienst niet bereikbaar is

Danazol mag worden afgeleverd.

Zo snel mogelijk of uiterlijk op de eerstvolgende werkdag melden aan trombosedienst.

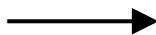
6. Overige opmerkingen en aandachtspunten



Disulfiram versterkt het effect van cumarines door remming van het hepatisch metabolisme van cumarines.

Situatie

- 1.
- in gebruik: cumarine
 - start: disulfiram



Actie

Melden aan de trombosedienst.
Instrueer de patiënt bij staken van disulfiram contact op te nemen met de trombosedienst.

- 2.
- in gebruik: disulfiram
 - start: cumarine



- 3.
- in gebruik: disulfiram
 - in gebruik: cumarine



- 4.
- staken: disulfiram
 - in gebruik: cumarine



Instrueer de patiënt bij staken van disulfiram contact op te nemen met de trombosedienst.

5. Actie wanneer de trombosedienst niet bereikbaar is

Disulfiram mag worden afgeleverd.

Zo snel mogelijk of uiterlijk op de eerstvolgende werkdag melden aan de trombosedienst.

6. Overige opmerkingen en aandachtspunten

Het gebruik van disulfiram kan het effect van het cumarine veranderen. Enerzijds wordt het metabolisme van het cumarine door disulfiram beïnvloed. Anderzijds spelen factoren als staken van alcoholgebruik, mogelijke veranderingen in de leverfunctie (verbeteringen) en toegenomen therapietrouw ten aanzien van cumarinegebruik, een rol. Deze factoren maken het nodig dat de trombosedienst het antistollingsniveau controleert, met name wanneer gestart wordt met disulfiram.

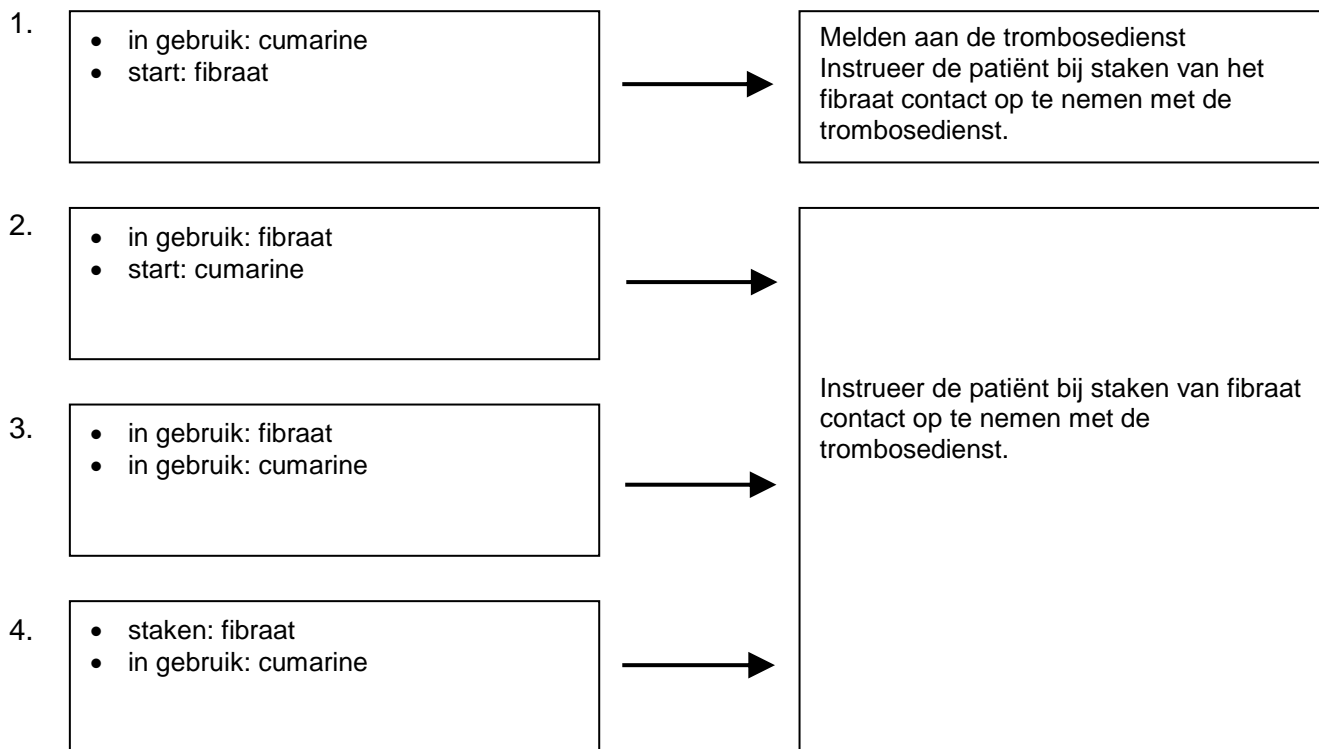
Fibraten



Fibraten versterken het effect van cumarines. Het mechanisme is onbekend. Een mogelijke verklaring is een vermindering van de fibrinogeenvorming door het fibraat.

Situatie

Actie



5. Actie wanneer de trombosedienst niet bereikbaar is

Het fibraat mag worden afgeleverd.

Zo snel mogelijk of uiterlijk op de eerstvolgende werkdag melden aan trombosedienst.

6. Overige opmerkingen en aandachtspunten

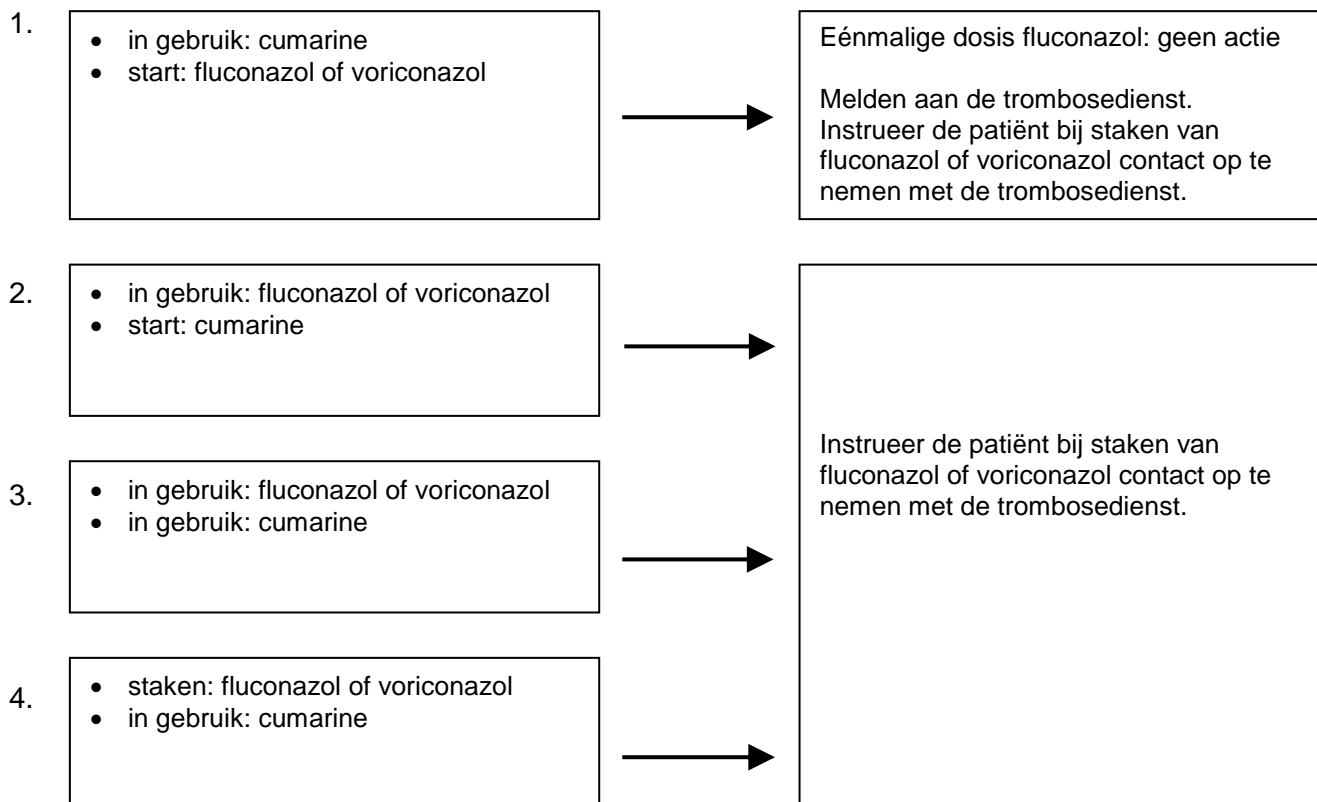
Fibraten zijn bezafibraat, ciprofibraat, clofibraat en gemfibrozil.



Fluconazol en voriconazol versterken het effect van cumarines, waarschijnlijk door remming van het hepatisch metabolisme van cumarines.

Situatie

Actie



5. Actie wanneer de trombosedienst niet bereikbaar is

Fluconazol of voriconazol mag worden afgeleverd.

Zo snel mogelijk of uiterlijk op de eerstvolgende werkdag melden aan trombosedienst.

6. Overige opmerkingen en aandachtspunten

Bij een eenmalige dosis fluconazol is melding aan de trombosedienst niet nodig.

Trombosediensten hebben de ervaring dat fluconazol het antistollingsniveau kortdurend ernstig kan ontregelen.

Ketoconazol en itraconazol



Ketoconazol en itraconazol versterken het effect van cumarines, waarschijnlijk door remming van het hepatisch metabolisme van cumarines.

Situatie

Actie

- | | | | |
|----|--|---|--|
| 1. | <ul style="list-style-type: none">• in gebruik: cumarine• start: ketoconazol of itraconazol | → | Melden aan de trombosedienst.
Instrueer de patiënt bij staken van het ketoconazol of itraconazol contact op te nemen met de trombosedienst. |
| 2. | <ul style="list-style-type: none">• in gebruik: ketoconazol of itraconazol• start: cumarine | → | Instrueer de patiënt bij staken van ketoconazol of itraconazol contact op te nemen met de trombosedienst. |
| 3. | <ul style="list-style-type: none">• in gebruik: ketoconazol of itraconazol• in gebruik: cumarine | → | |
| 4. | <ul style="list-style-type: none">• staken: ketoconazol of itraconazol• in gebruik: cumarine | → | |
| 5. | Actie wanneer de trombosedienst niet bereikbaar is
Ketoconazol of itraconazol mag worden afgeleverd.
Zo snel mogelijk of uiterlijk op de eerstvolgende werkdag melden aan trombosedienst. | | |
| 6. | Overige opmerkingen en aandachtspunten
De interactie geldt alleen voor ketoconazoltabletten. | | |

Metronidazol



Metronidazol versterkt het effect van cumarines door remming van het hepatisch metabolisme van cumarines.

Situatie

Actie

1.	<ul style="list-style-type: none">• in gebruik: cumarine• start: metronidazol	→	<p>Bij een eenmalige dosis: geen actie.</p> <p>Melden aan de trombosedienst. Instrueer de patiënt bij staken van metronidazol contact op te nemen met de trombosedienst.</p>
2.	<ul style="list-style-type: none">• in gebruik: metronidazol• start: cumarine	→	<p>Instrueer de patiënt bij staken van metronidazol contact op te nemen met de trombosedienst.</p>
3.	<ul style="list-style-type: none">• in gebruik: metronidazol• in gebruik: cumarine	→	
4.	<ul style="list-style-type: none">• staken: metronidazol• in gebruik: cumarine	→	

5. Actie wanneer de trombosedienst niet bereikbaar is

Metronidazol mag worden afgeleverd.

Zo snel mogelijk of uiterlijk op de eerstvolgende werkdag contact opnemen met de voorschrijver van metronidazol over vervanging van metronidazol. Als vervanging niet mogelijk is, melden aan de aan trombosedienst.

6. Overige opmerkingen en aandachtspunten.

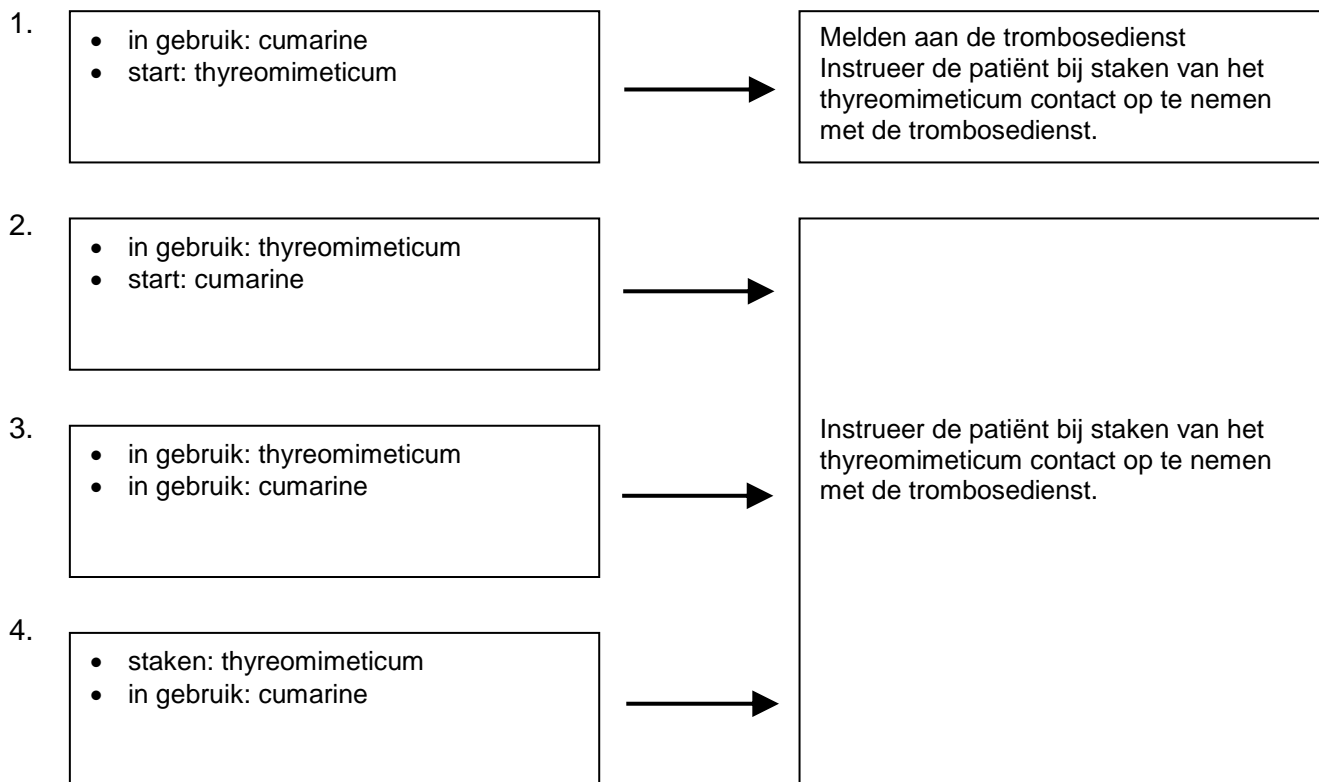
Bij een aantal indicaties kan metronidazol worden vervangen door een ander antibioticum.



Bij het instellen op een thyreomimeticum wordt de afbraak van vitamine K-afhankelijke stollingsfactoren verhoogd waardoor het effect van cumarines wordt versterkt.

Situatie

Actie



5. Actie wanneer de trombosedienst niet bereikbaar is

Het thyreomimeticum mag worden afgeleverd.

Zo snel mogelijk of uiterlijk op de eerstvolgende werkdag melden aan trombosedienst.

6. Overige opmerkingen en aandachtspunten

De verhoging in het schildklierhormoongehalte is de oorzaak van een versterkt effect van het cumarine. De stabiliteit van de cumarinebehandeling bij schildklierdisfunctie is gerelateerd aan de schildklierhormoonspiegel. In de instelfase van de behandeling van hypothyreoïdie is nauwgezette INR controle daarom aangewezen.

Zolang het schildklierhormoongehalte niet verandert, blijft het effect van cumarine gelijk.

In Nederland in de handel zijnde thyreomimetica zijn levothyroxine en liothyronine.

Miconazol, oraal (inclusief orale gel), cutaan en vaginaal **CONTRA-INDICATIE**



Miconazol versterkt het effect van cumarines, waarschijnlijk door remming van het hepatische metabolisme van cumarines.

Situatie	Actie
1. <ul style="list-style-type: none">• in gebruik: cumarine• start: miconazol	<p>Niet voorschrijven of afleveren.</p> <p>Miconazolgel: vervang door nystatine of amfotericine B-suspensie.</p> <p>Miconazoltablet: vervang door amfotericine B-tabletten.</p> <p>Miconazol vaginaal (crème en capsules): vervang door clotrimazol (vaginaalcrème of -tabletten) of butoconazol (vaginaalcrème of ovules).</p> <p>Miconazol cutaan: vervang, afhankelijk van de indicatie, door clotrimazol of ciclopirox cutaan.</p>
2. <ul style="list-style-type: none">• in gebruik: miconazol• start: cumarine	
3. <ul style="list-style-type: none">• in gebruik: miconazol• in gebruik: cumarine	
4. <ul style="list-style-type: none">• staken: miconazol• in gebruik: cumarine	

5. **Actie wanneer de voorschrijver van miconazol niet bereikbaar is**

Orale, vaginale en cutane miconazolpreparaten mogen niet worden afgeleverd.

Orale miconazogel moet worden vervangen door nystatinesuspensie of amfotericine-B suspensie (=Fungizone® suspensie).

Miconazoltabletten kunnen worden vervangen door amfotericine B-tabletten (=Fungizone® tabletten).

Miconazol vaginaalcrème en vaginaal capsule kunnen worden vervangen door clotrimazol vaginaalcrème en tabletten of butoconazol vaginaalcrème.

Miconazolcrème, zalf of poeder kan, afhankelijk van de indicatie, worden vervangen door clotrimazolcrème, clotrimazolpoeder of ciclopirox crème.

6. **Overige opmerkingen en aandachtspunten**

De interactie is relevant voor de orale, cutane en vaginale toedieningsvorm van miconazol.

Ook bij vaginaal en cutaan toegediend miconazol zijn ernstiger INR stijgingen gemeld.

Mede ook omdat voor miconazol oraal, vaginaal en cutaan vele alternatieven zijn, is in de Standaard gekozen voor vervanging van miconazol.



Piroxicam versterkt het effect van cumarines. Het mechanisme is nog niet geheel opgehelderd. Daarnaast heeft piroxicam een ulcerogeen effect.

Situatie

Actie

1.	<ul style="list-style-type: none"> • in gebruik: cumarine • start: piroxicam 	→	Niet voorschrijven of afleveren.
2.	<ul style="list-style-type: none"> • in gebruik: piroxicam • start: cumarine 	→	<p>Uitzondering: bij spondylitis ankylopoetica (ziekte van Bechterew) of reumatoïde artritis die niet of onvoldoende reageert op andere NSAID's.</p> <p>Neem contact op met de trombosedienst, na contact te hebben gehad met de voorschrijver over het starten van piroxicam.</p>
3.	<ul style="list-style-type: none"> • in gebruik: piroxicam • in gebruik: cumarine 	→	<p>Instrueer de patiënt bij staken van piroxicam contact op te nemen met de trombosedienst.</p>
4.	<ul style="list-style-type: none"> • staken: piroxicam • in gebruik: cumarine 	→	

5. Actie wanneer de voorschrijver van het piroxicam niet bereikbaar is

Piroxicam mag niet worden afgeleverd tenzij de indicatie spondylitis ankylopoetica (ziekte van Bechterew) of reumatoïde artritis is die niet of onvoldoende reageert op andere NSAID's.

Afhankelijk van de indicatie, vervang piroxicam eventueel door een ander NSAID. Zie hiervoor **NSAID's overige** op pagina 46.

Zo snel mogelijk of uiterlijk op de eerstvolgende werkdag melden aan de voorschrijver van het piroxicam over vervanging.

Indien piroxicam niet kan worden vervangen, contact opnemen met de trombosedienst met vermelding van de reden van het voorschrijven van piroxicam door de voorschrijver.

6. Overige opmerkingen en aandachtspunten

Analgetische salicylaten en fenybutazon zijn niet geschikt als alternatief voor een piroxicam.

Deze stoffen zijn gecontraïndiceerd.

Piroxicam moet zo min mogelijk worden voorgeschreven aan patiënten die cumarines gebruiken omdat het bloedingsrisico door deze combinatie extrawordt verhoogd.

Als naast een cumarine piroxicam wordt gebruikt, wordt maagprotectie geadviseerd. Op grond van de beschikbare literatuur gaat de voorkeur uit naar een maagprotectief middel zoals een protonpompremmer of misoprostol (800 mcg per dag).

Op www.fnt.nl is meer informatie over de interactie tussen NSAID's, zoals piroxicam, en cumarine terug te vinden.



Fenylbutazon versterkt het effect van cumarines. Het mechanisme is nog niet geheel opgehelderd. Waarschijnlijk is er sprake van een combinatie van remming van het cumarinemetabolisme en van verdringing van het cumarine van plasma-eiwitten. Daarnaast heeft fenylbutazon een ulcerogeen effect.

Situatie

Actie

1.	<ul style="list-style-type: none"> • in gebruik: cumarine • start: fenylbutazon 	→	<p>Niet voorschrijven of afleveren.</p> <p>Uitzondering: bij spondylitis ankylopoetica (ziekte van Bechterew) die niet of onvoldoende reageert op andere NSAID's.</p> <p>Neem contact op met de trombosedienst, na contact te hebben gehad met de voorschrijver over het starten van fenylbutazon.</p> <p>Instrueer de patiënt bij staken van fenylbutazon contact op te nemen met de trombosedienst.</p>
2.	<ul style="list-style-type: none"> • in gebruik: fenylbutazon • start: cumarine 	→	
3.	<ul style="list-style-type: none"> • in gebruik: fenylbutazon • in gebruik: cumarine 	→	
4.	<ul style="list-style-type: none"> • staken: fenylbutazon • in gebruik: cumarine 	→	

5. Actie wanneer de voorschrijver van fenylbutazon niet bereikbaar is

Fenylbutazon mag niet worden afgeleverd tenzij de indicatie spondylitis ankylopoetica (ziekte van Bechterew) is die niet of onvoldoende reageert op andere NSAID's. Afhankelijk van de indicatie, vervang fenylbutazon eventueel door een ander NSAID. Zie hiervoor **NSAID's overige** op pagina 46. Zo snel mogelijk of uiterlijk op de eerstvolgende werkdag melden aan de voorschrijver van het fenylbutazon over vervanging.

Indien fenylbutazon niet kan worden vervangen, contact opnemen met de trombosedienst met vermelding van de reden van het voorschrijven van fenylbutazon door de voorschrijver.

6. Overige opmerkingen en aandachtspunten

Analgetische salicylaten zijn niet geschikt als alternatief voor fenylbutazon. Deze stoffen zijn gecontraïndiceerd.

Fenylbutazon moet zo min mogelijk worden voorgeschreven aan patiënten die cumarines gebruiken omdat het bloedingsrisico door deze combinatie extra wordt verhoogd.

Als naast een cumarine fenylbutazon wordt gebruikt, wordt maagprotectie geadviseerd. Op grond van de beschikbare literatuur gaat de voorkeur uit naar een maagprotectief middel zoals een protonpompremmer of misoprostol (800 mcg per dag).

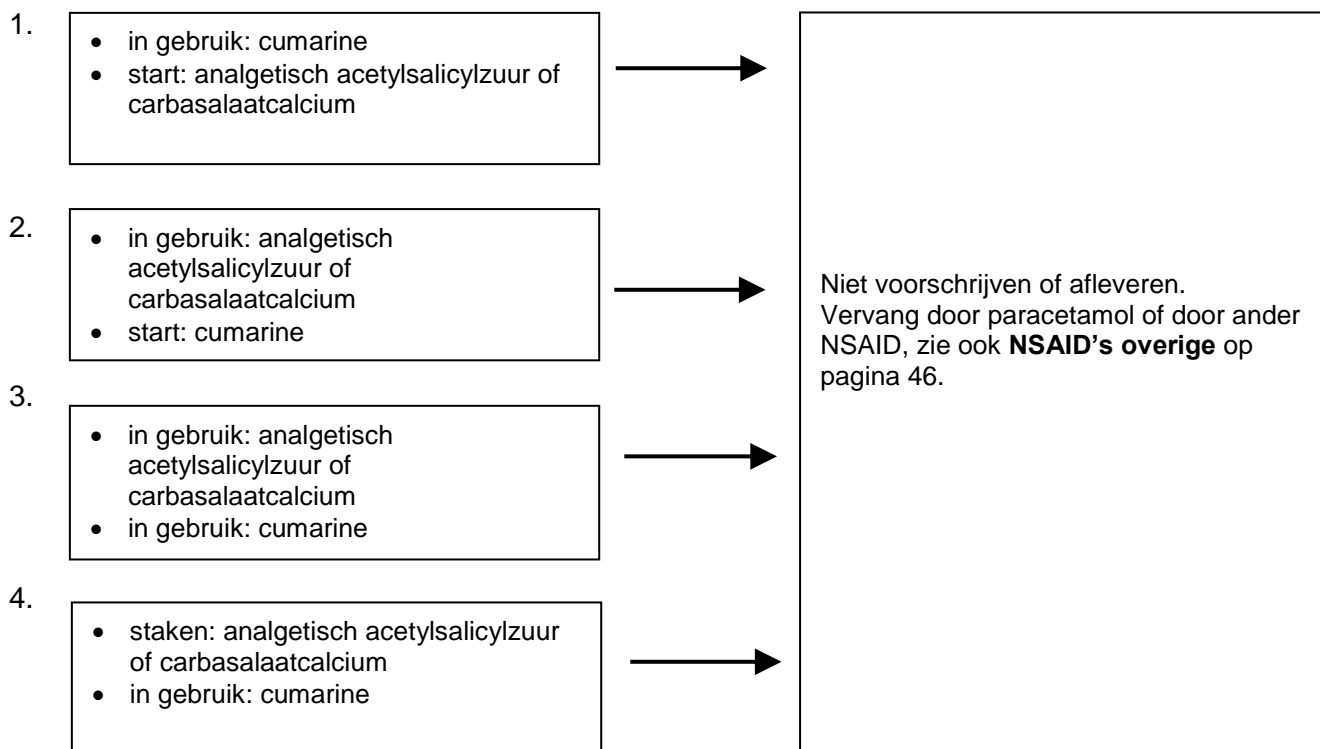
Op www.fnt.nl is meer informatie over de interactie tussen NSAID's, zoals fenylbutazon, en cumarine terug te vinden.



Acetylsalicylzuur en carbasalaatcalcium verhogen het bloedingsrisico. Naast een irreversibel remmend effect op de trombocytenuitstrooming hebben acetylsalicylzuur en carbasalaatcalcium ook een ulcerogeen effect. Bovendien kan gebruik van meer dan 3 gram acetylsalicylzuur of carbasalaatcalcium per dag een verhoging van de INR geven.

Situatie

Actie



5. Actie wanneer de voorschrijver van acetylsalicylzuur of carbasalaatcalcium niet bereikbaar is

Het analgetisch acetylsalicylzuur of carbasalaatcalcium mag niet worden afgeleverd. Het acetylsalicylzuur of carbasalaatcalcium kan worden vervangen door paracetamol of door een ander NSAID. Wanneer de voorkeur uitgaat naar een ander NSAID, zie **NSAID's overige** op pagina 46. Zo snel mogelijk of uiterlijk op de eerstvolgende werkdag melden aan de voorschrijver van het analgetisch acetylsalicylzuur of carbasalaatcalcium over de vervanging door een ander NSAID of paracetamol.

6. Overige opmerkingen en aandachtspunten

Fenylbutazon en piroxicam zijn niet geschikt als alternatief voor een analgetisch acetylsalicylzuur of carbasalaatcalcium. Deze stoffen zijn gecontraïndiceerd.

Bij normaal gebruik van methylsalicylaat cutaan treden, voor zover bekend, geen problemen op. Bij gebruik van grote hoeveelheden methylsalicylaat cutaan gedurende langere perioden zijn stollingsproblemen niet uitgesloten.

NSAID's, overige

NSAID's beïnvloeden de trombocytenuitstrooming en hebben daarnaast een ulcerogeen effect. Hierdoor verhogen NSAID's het bloedingsrisico. Bij sommige mensen wordt ook de INR beïnvloed. Alleen melden bij gebruik van NSAID langer dan 1 week.

Situatie	Actie
1. <ul style="list-style-type: none">• in gebruik: cumarine• start: NSAID, langer dan 1 week	Melden, bij gebruik langer dan 1 week, aan de trombosediens. Instrueer de patiënt bij staken van NSAID contact op te nemen met de trombosediens.
2. <ul style="list-style-type: none">• in gebruik: NSAID• start: cumarine	Instrueer de patiënt bij staken van NSAID contact op te nemen met de trombosediens.
3. <ul style="list-style-type: none">• in gebruik: NSAID• in gebruik: cumarine	
4. <ul style="list-style-type: none">• staken: NSAID• in gebruik: cumarine	

5. Actie wanneer de trombosediens niet bereikbaar is

Het NSAID mag worden afgeleverd.

Zo snel mogelijk of uiterlijk op de eerstvolgende werkdag melden aan de trombosediens.

6. Overige opmerkingen en aandachtspunten

Bij patiënten met een CYP2C9 polymorfisme kan de INR bij gelijktijdig gebruik van een NSAID en een cumarine worden verhoogd.

NSAID's moeten zo min mogelijk worden voorgeschreven aan patiënten die cumarines gebruiken.

NSAID gerelateerde bloedingsrisico is bij deze patiënten extra verhoogd; bovendien kunnen eventueel door het NSAID optredende bloedingen ernstiger verlopen bij gelijktijdig gebruik van cumarines.

Als naast een cumarine een NSAID wordt gebruikt, wordt maagprotectie geadviseerd. Op grond van de beschikbare literatuur gaat de voorkeur uit naar een maagprotectief middel zoals een protonpompremmer of misoprostol (800 mcg per dag).

Fenylbutazon, piroxicam, acetylsalicylzuur en carbasalaatcalcium in analgetische dosering zijn niet geschikt als alternatief. Deze stoffen zijn gecontraïndiceerd.

NSAID's die langer dan 1 week zijn voorgeschreven, moeten worden gemeld aan de trombosediens.

Voor meer informatie over interactie NSAID – cumarine zie het document 'De Interactie tussen cumarines en NSAID's' op www.fnt.nl.

Acetylsalicylzuur en carbasalaatcalcium (100 mg of minder per dag)

Acetylsalicylzuur en carbasalaatcalcium, minder dan 100 mg per dag, verhogen het bloedingsrisico maar beïnvloeden de INR niet. Acetylsalicylzuur en carbasalaatcalcium hebben naast een irreversibel remmend effect op de trombocytenuitstroom ook een ulcerogeen effect.

Situatie	Actie
1. <ul style="list-style-type: none">• in gebruik: cumarine• start: acetylsalicylzuur of carbasalaatcalcium	Cumarine en acetylsalicylzuur of carbasalaatcalcium van dezelfde cardioloog: afleveren Cumarine of acetylsalicylzuur of carbasalaatcalcium van verschillende voorschrijvers, of zelfde voorschrijver niet zijnde cardioloog: attenderen op verhoogd bloedingsrisico: afleveren en overleggen met de laatste voorschrijver over de wenselijkheid van gecombineerd gebruik van antistollingsmiddelen. Melden aan de trombosediensdienst. Instrueer de patiënt staken van het salicylaat contact op te nemen met de trombosediensdienst.
2. <ul style="list-style-type: none">• in gebruik: acetylsalicylzuur of carbasalaatcalcium• start: cumarine	Geen actie.
3. <ul style="list-style-type: none">• in gebruik: acetylsalicylzuur of carbasalaatcalcium• in gebruik: cumarine	Geen actie.
4. <ul style="list-style-type: none">• starten: acetylsalicylzuur of carbasalaatcalcium• in gebruik: cumarine	Geen actie.

5. Actie wanneer de voorschrijver van het acetylsalicylzuur of carbasalaatcalcium niet bereikbaar is

Acetylsalicylzuur of carbasalaatcalcium in een dosis lager dan 100 mg mag worden afgeleverd. Zo snel mogelijk of uiterlijk op de eerstvolgende werkdag melden aan de trombosediensdienst.

6. Overige opmerkingen en aandachtspunten

Het verhoogde bloedingsrisico komt niet tot uiting in de INR, deze wijzigt niet. De trombosediensdienst kan niet 'bijsturen' door bijvoorbeeld de cumarinedosering aan te passen.

Voor enkele indicaties is het gebruik van de combinatie van laaggedoseerde acetylsalicylzuur of carbasalaatcalcium en cumarine rationeel. Dit geldt bijvoorbeeld voor patiënten met mechanische hartprothesen in combinatie met andere risicofactoren, patiënten met een indicatie voor een cumarine zoals boezemfibrilleren die een percutane transluminale angioplastiek (PTCA, dotteren) of percutane coronaire interventie (PCI) met stentplaatsing hebben ondergaan. De winst van een gecombineerde therapie is vooral bij hartkleprothesen met aanvullende risicofactoren vastgesteld.

Als naast een cumarine, acetylsalicylzuur of carbasalaatcalcium wordt gebruikt, wordt maagprotectie geadviseerd. Op grond van de beschikbare literatuur gaat de voorkeur uit naar een maagprotectief middel zoals een protonpompremmer of misoprostol (800 mcg per dag).

In de NHG-Standaard *Acuut coronair syndroom* wordt acetylsalicylzuur geadviseerd, ook aan patiënten die al cumarines gebruiken.

Nieuw opgenomen geneesmiddelen

vanaf 2004

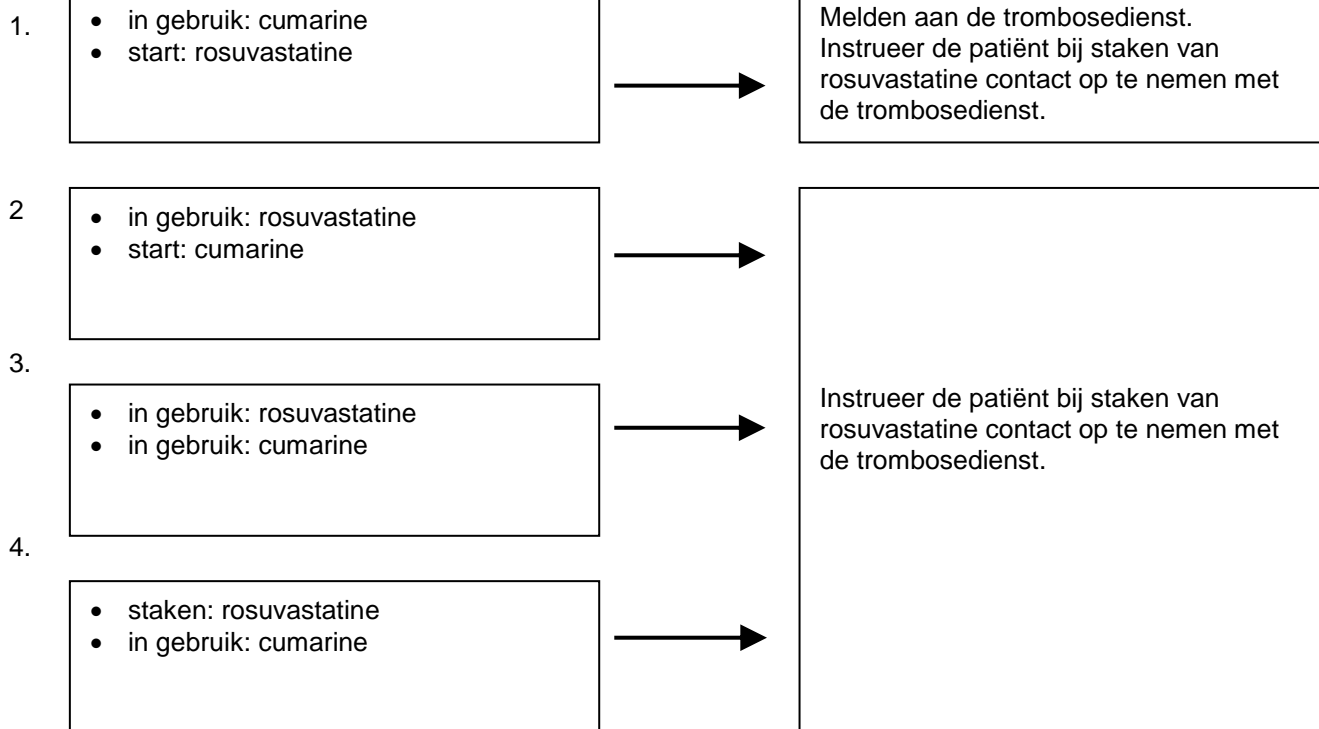
Rosuvastatine



Rosuvastatine kan het effect van cumarines versterken. Rosuvastatine is noch een remmer nog een inductor van CYP-enzymen. Het mechanisme is vooralsnog onbekend.

Situatie

Actie



5. Actie wanneer de trombosedienst niet bereikbaar is

Rosuvastatine mag worden afgeleverd.

Zo snel mogelijk of uiterlijk op de eerstvolgende werkdag melden aan trombosedienst.

6. Overige opmerkingen en aandachtspunten

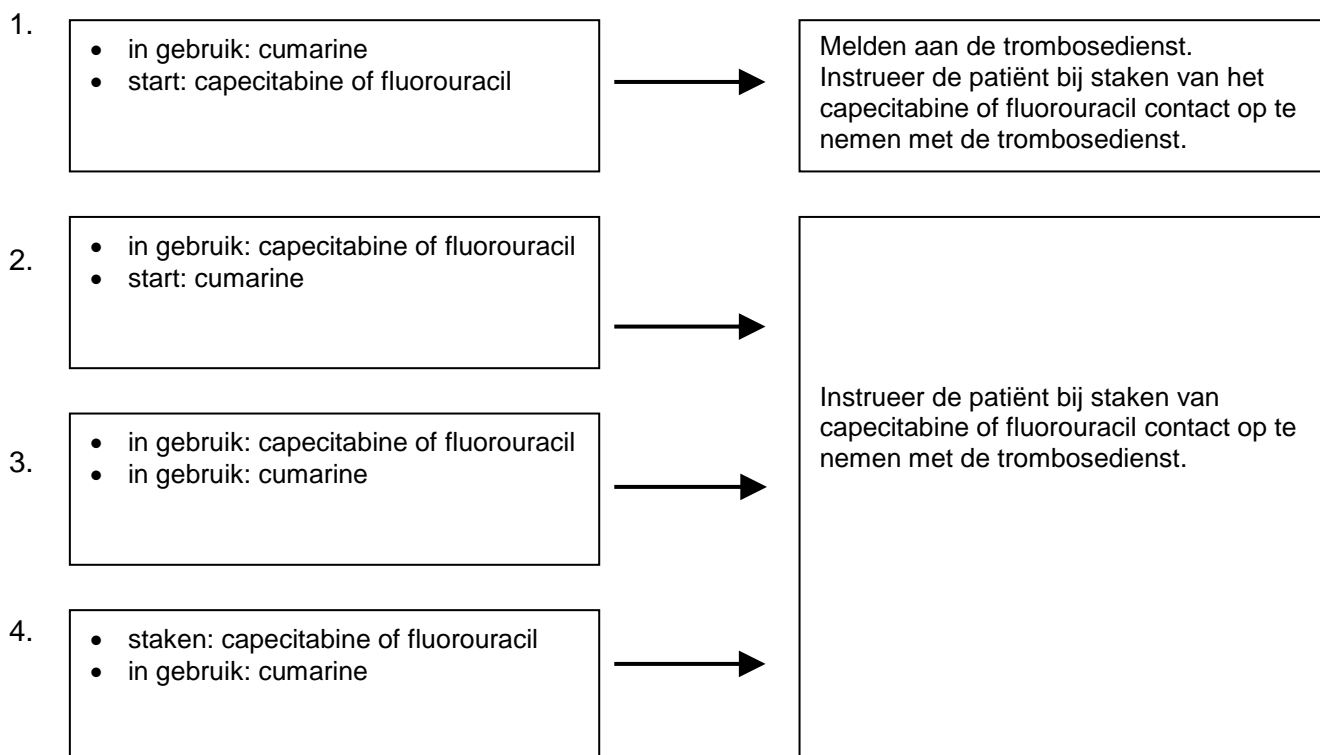
Capecitabine en fluorouracil



Capecitabine en fluorouracil versterken het effect van cumarines, waarschijnlijk door remming van het hepatisch metabolisme van cumarines.

Situatie

Actie



5. Actie wanneer de trombosedienst niet bereikbaar is

Capecitabine of fluorouracil mag worden afgeleverd.

Zo snel mogelijk of uiterlijk op de eerstvolgende werkdag melden aan trombosedienst.

6. Overige opmerkingen en aandachtspunten

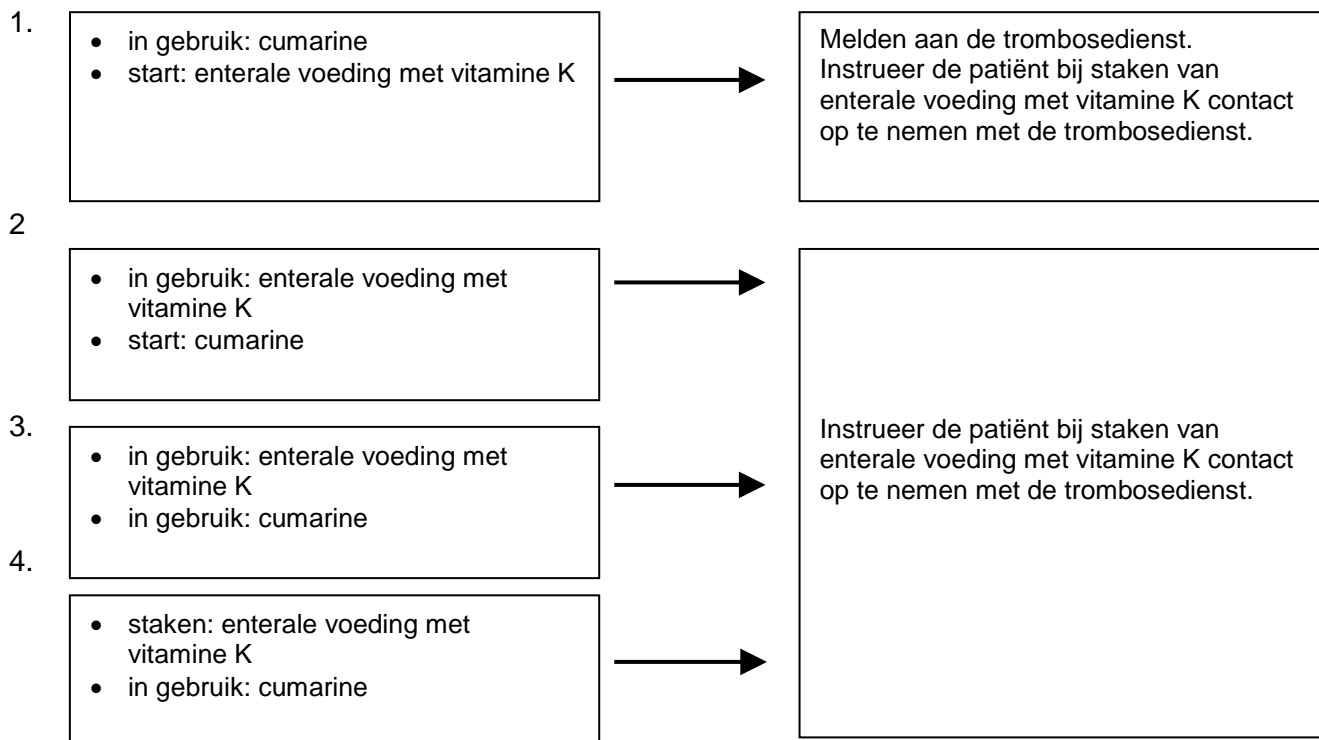
Enterale voeding met vitamine K



Vitamine K (K1 en K2) antagoneert de werking van cumarines. Vitamine K is betrokken bij de synthese van de stollingsfactoren II, VII, IX, X. Cumarines blokkeren de synthese van deze stollingsfactoren.

Situatie

Actie



5. Actie wanneer de trombosedienst niet bereikbaar zijn

Enterale voeding met vitamine K mag worden afgeleverd.

Zo snel mogelijk of uiterlijk op de eerstevolgende werkdag melden aan de trombosedienst.

6. Overige opmerkingen en aandachtspunten

Enkele enterale voedingspreparaten bevatten tussen de 8,0 µg tot 13,0 µg vitamine K per 100 ml voeding. Ontregeling van de patiënt is niet uit te sluiten. Daarom moet bij starten en staken van een enteraal voedingspreparaat de trombosediensten worden geïnformeerd.

Voorbeelden van enterale voedingspreparaten zijn vitamine K zijn Ensini, Forticare, Fortimel en Nutridrink.

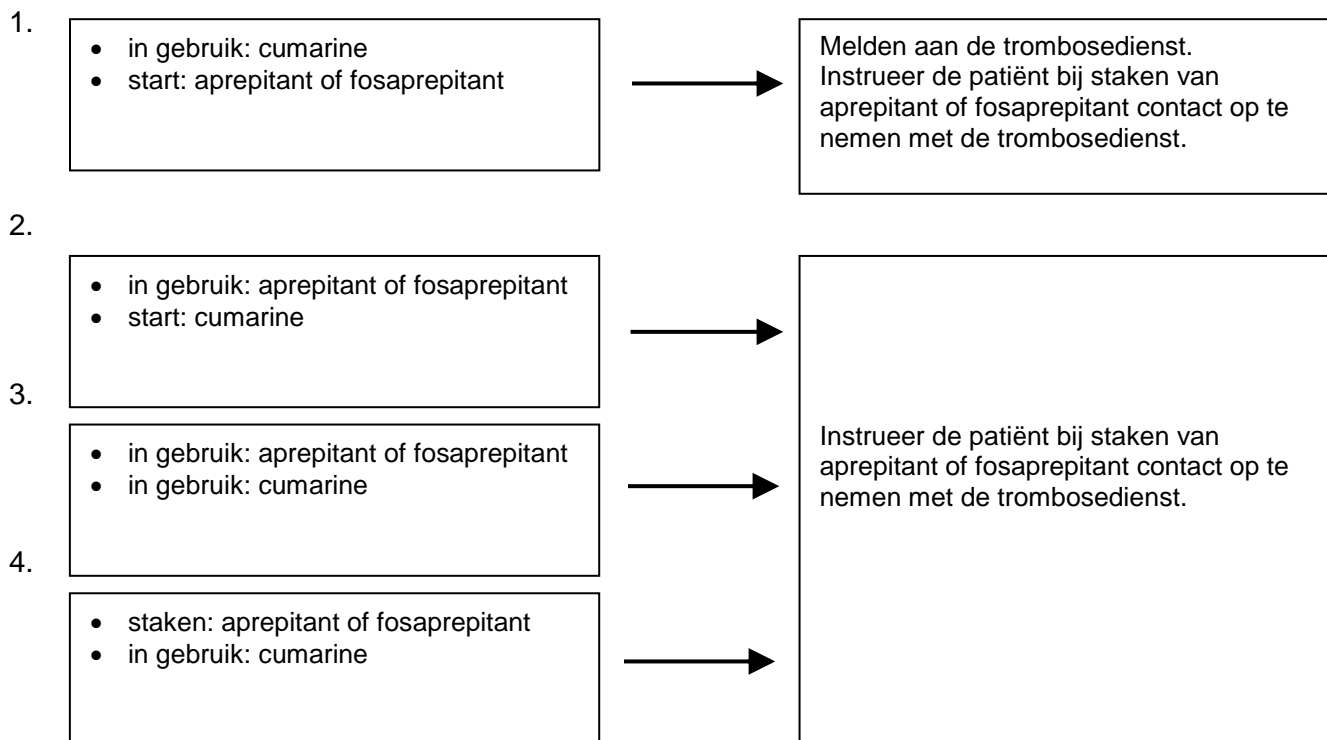
Aprepitant en fosaprepitant



Aprepitant en fosaprepitant verminderen het effect van cumarines door inductie van het hepatisch metabolisme van cumarines.

Situatie

Actie



5. **Actie wanneer de trombosedienst niet bereikbaar zijn**

Aprepitant of fosaprepitant mag worden afgeleverd.

Zo snel mogelijk of uiterlijk op de eerstevolgende werkdag melden aan de trombosedienst.

6. **Overige opmerkingen en aandachtspunten**

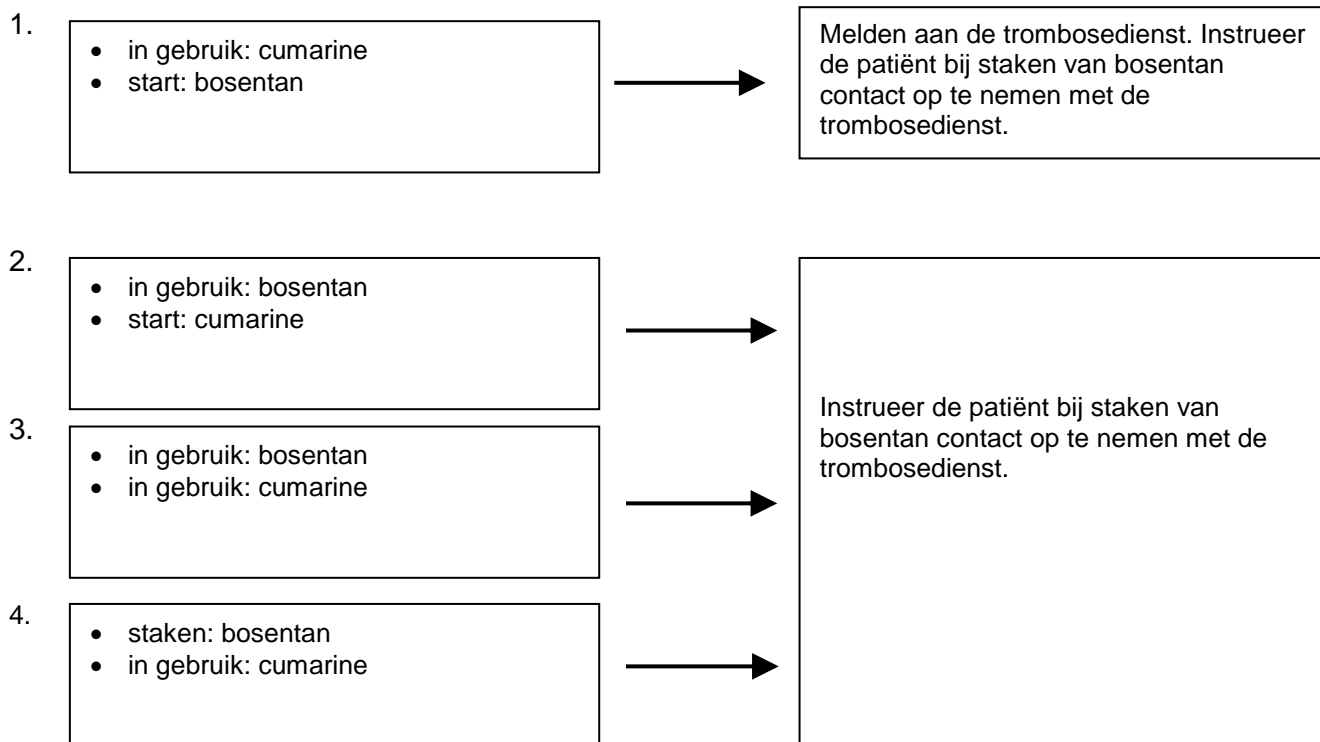
Bosentan



Bosentan vermindert het effect van cumarines, waarschijnlijk door inductie van het hepatisch metabolisme van cumarines.

Situatie

Actie



5. Actie wanneer de trombosedienst niet bereikbaar is

Bosentan mag worden afgeleverd.

Zo snel mogelijk of uiterlijk op de eerstvolgende werkdag melden aan de trombosedienst.

6. Overige opmerkingen en aandachtspunten

Het enzyminducerend effect verloopt geleidelijk en treedt na enkele dagen tot één week in. Het effect is na enkele weken maximaal en verdwijnt na staken pas na enkele weken.

Het starten en staken van dit geneesmiddel gaat veelal gepaard met een periode van inadequate instelling. Zeer frequente controles en dosisaanpassingen door de trombosedienst zijn noodzakelijk.

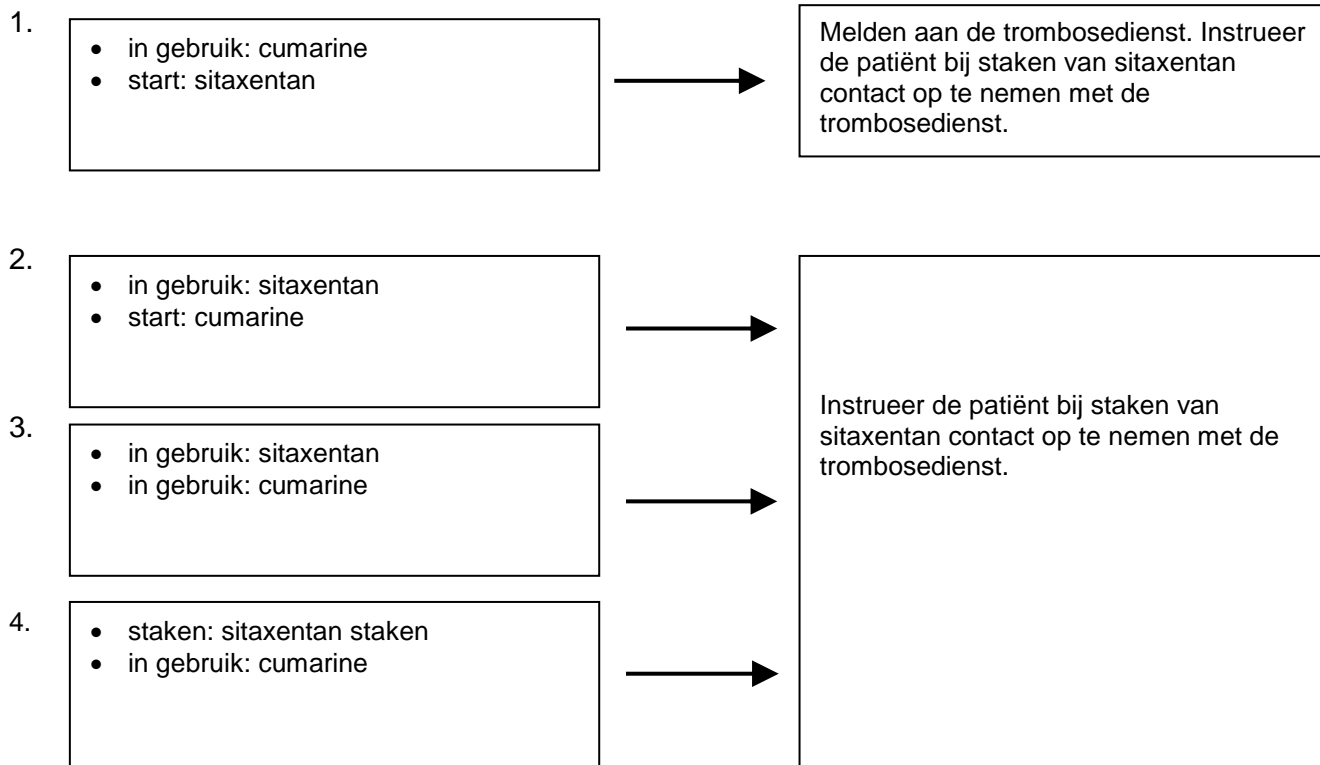
Sitaxentan



Sitaxentan versterkt het effect van cumarines, waarschijnlijk door remming van het hepatisch metabolisme van cumarines.

Situatie

Actie



5. Actie wanneer de trombosedienst niet bereikbaar is

Sitaxentan mag worden afgeleverd.

Zo snel mogelijk of uiterlijk op de eerstvolgende werkdag melden aan de trombosedienst.

6. Overige opmerkingen en aandachtspunten

(Es)omeprazol



(Es)omeprazol versterkt het effect van cumarines door remming van het hepatisch metabolisme van cumarines.

Situatie	Actie
1 <ul style="list-style-type: none">• in gebruik: cumarine• start: (es)omeprazol	Melden aan de trombosedienst. Instrueer de patiënt bij staken van het (es)omeprazol contact op te nemen met de trombosedienst
2 <ul style="list-style-type: none">• in gebruik: (es)omeprazol• start: cumarine	Instrueer de patiënt bij staken van (es)omeprazol contact op te nemen met de trombosedienst.
3 <ul style="list-style-type: none">• in gebruik: (es)omeprazol• in gebruik: cumarine	
4 <ul style="list-style-type: none">• staken: (es)omeprazol• in gebruik: cumarine	

5. Actie wanneer de trombosedienst niet bereikbaar is

(Es)omeprazol mag worden afgeleverd.

Zo snel mogelijk of uiterlijk op de eerstvolgende werkdag melden aan trombosedienst.

6. Overige opmerkingen en aandachtspunten

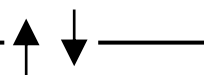
Volgens de fabrikant van omeprazol is in klinisch onderzoek gevonden dat bij gelijktijdig gebruik van warfarine en (es)omeprazol de INR binnen de streefwaarde bleef. Sinds esomeprazol op de markt is, zijn er enkele geïsoleerde gevallen van klinisch significante verhoogde INR gemeld. Daarom beveelt de fabrikant van esomeprazol aan om patiënten gedurende de behandeling met cumarine nauwlettend te volgen.

Uit een retrospectieve analyse van een aantal op acenocoumarol of fenprocoumon ingestelde patiënten bij diverse Nederlandse trombosediensten bleek starten met (es)omeprazol *in de meeste gevallen* gepaard te gaan met de noodzaak tot dosisverlaging van het cumarine en in sommige gevallen met te hoge INR-waarden. Op grond van deze praktijkervaring heeft de Commissie besloten om (es)omeprazol op te nemen in de Standaard.

Het is niet noodzakelijk een alternatief voor (es)omeprazol te geven. Indien de trombosedienst tijdig op de hoogte wordt gesteld, kan de cumarinedosis adequaat worden bijgesteld.

Ook van de andere protonpompremmers lansoprazol, pantoprazol en rabeprazol zijn in de praktijk wel enkele gevallen van te hoge INR en zelfs bloedingen gemeld.

Oncologische middelen (cytostatisch)



De meeste oncologische middelen (cytostatisch) beïnvloeden het effect van cumarines. Hierdoor neemt de stollingstijd toe of af. Bovendien kan chemotherapie trombocytopenie veroorzaken. De combinatie van trombocytopenie en antistolling geeft een verhoogde bloedingsneiging.

Situatie	Actie
1. <ul style="list-style-type: none">in gebruik: cumarinestart: oncologische middel	Het continueren van het cumarine is een beslissing die door de oncoloog of ander behandelend arts in samenspraak met de trombosediensdienst wordt genomen.
2. <ul style="list-style-type: none">in gebruik: oncologische middelstart: cumarine	Als het een veneuze tromboembolie betreft t.g.v. een complicatie bij maligniteit, start met LMWH gedurende de 6 maanden. Als na 6 maanden nog steeds een antistollingsmiddel is geïndiceerd, kan het LMWH door een cumarine worden vervangen.
3. <ul style="list-style-type: none">in gebruik: oncologische middelin gebruik: cumarine	Bij staken van het oncologische middel dient dit door de oncoloog, de apotheek of eventueel door de patiënt te worden doorgegeven aan de trombosediensdienst.
4. <ul style="list-style-type: none">staken: oncologische middelin gebruik cumarine	

5. Actie wanneer de voorschrijver van het interacterend geneesmiddel of de trombosediensdienst niet bereikbaar zijn

In principe overlegt de oncoloog met de behandelend arts (trombosediensstarts) of een cumarine moet worden gecontinueerd of niet.

6. Overige opmerkingen en aandachtspunten

In de CBO richtlijn *Diagnostiek, preventie en behandeling van veneuze trombo-embolie en secundaire preventie arteriële trombose* worden patiënten met maligniteiten die een veneuze trombose krijgen behandeld met LMWH. Als na 6 maanden de behandeling nog noodzakelijk is, wordt veelal overgestapt op een cumarine.

Bij patiënten die op een cumarine staan en daarnaast behandeld worden met oncologische middelen zal de oncoloog overleg moeten plegen met de behandelend arts (trombosearts) of patiënt op cumarine blijft of wordt overgezet op LMWH. Als wordt besloten met de behandeling met een cumarine te continueren, zal de trombosediensdienst intensiever moeten controleren.

Niet alleen de oncologische middelen maar ook het onderliggend lijden geven kan de INR ontregelen.

Thiosix® is geregistreerd voor de onderhoudsbehandeling van inflammatoire darmziekten (ziekte van Crohn of ulceratieve colitis), Lanvis® is geregistreerd voor behandeling van bepaalde oncologische aandoeningen.

Meer informatie

Op de site www.oncotherapie.nl (medicatiebewaking) is meer informatie over de interactie tussen de afzonderlijke oncologische middelen en een cumarine te vinden. Hiervoor is een gratis aan te vragen wachtwoord nodig.

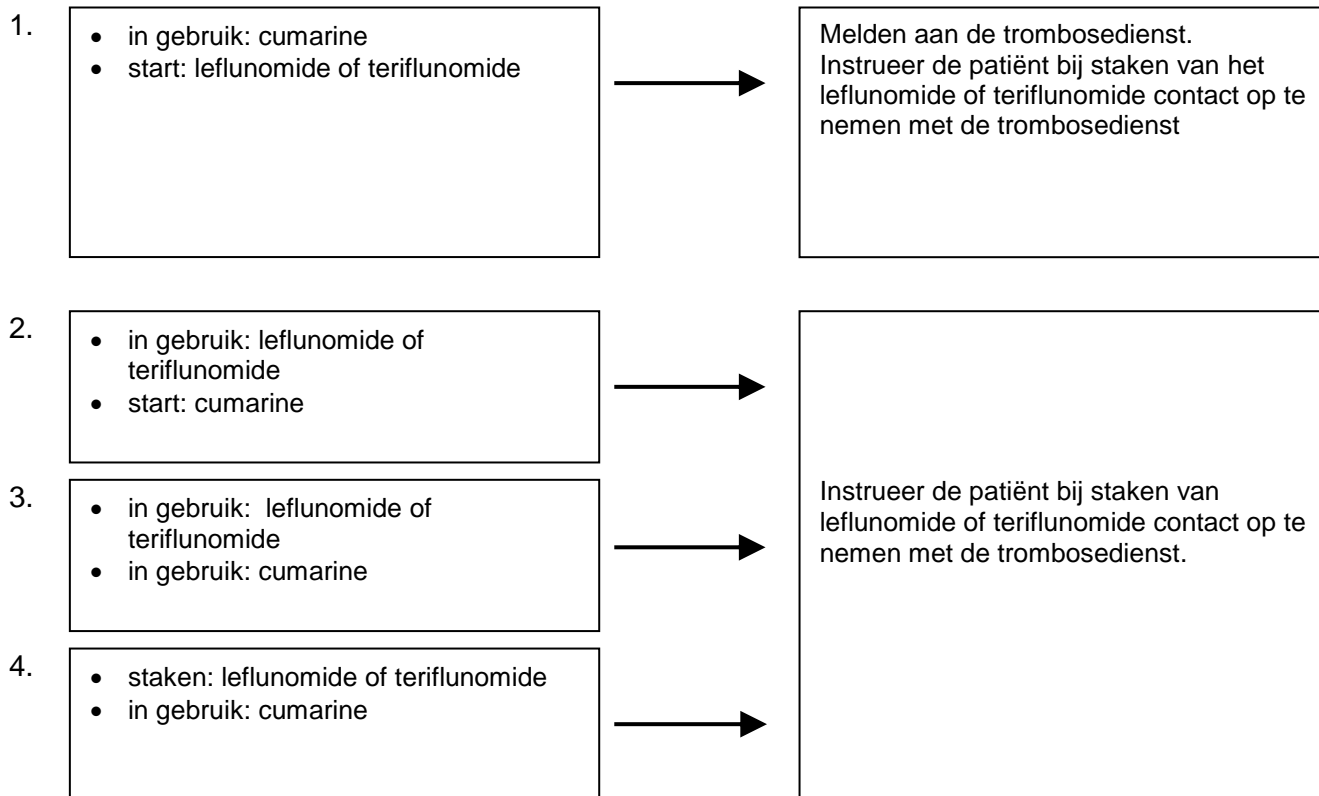
Leflunomide en teriflunomide



Leflunomide en teriflunomide wijzigen het effect van cumarines.

Situatie

Actie



5. Actie wanneer de trombosedienst niet bereikbaar is

Leflunomide of teriflunomide mag worden afgeleverd.

Zo snel mogelijk of uiterlijk op de eerstvolgende werkdag melden aan trombosedienst.

6. Overige opmerkingen en aandachtspunten

Na toevoegen van leflunomide aan warfarine is een toename van de INR gemeld. In 1 geval is hematurie gemeld.

Na toevoegen van teriflunomide aan warfarine is een afname van 25% in de peikwaarde van de INR waargenomen. Teriflunomide heeft geen effect op de farmacokinetiek van s-warfarine.

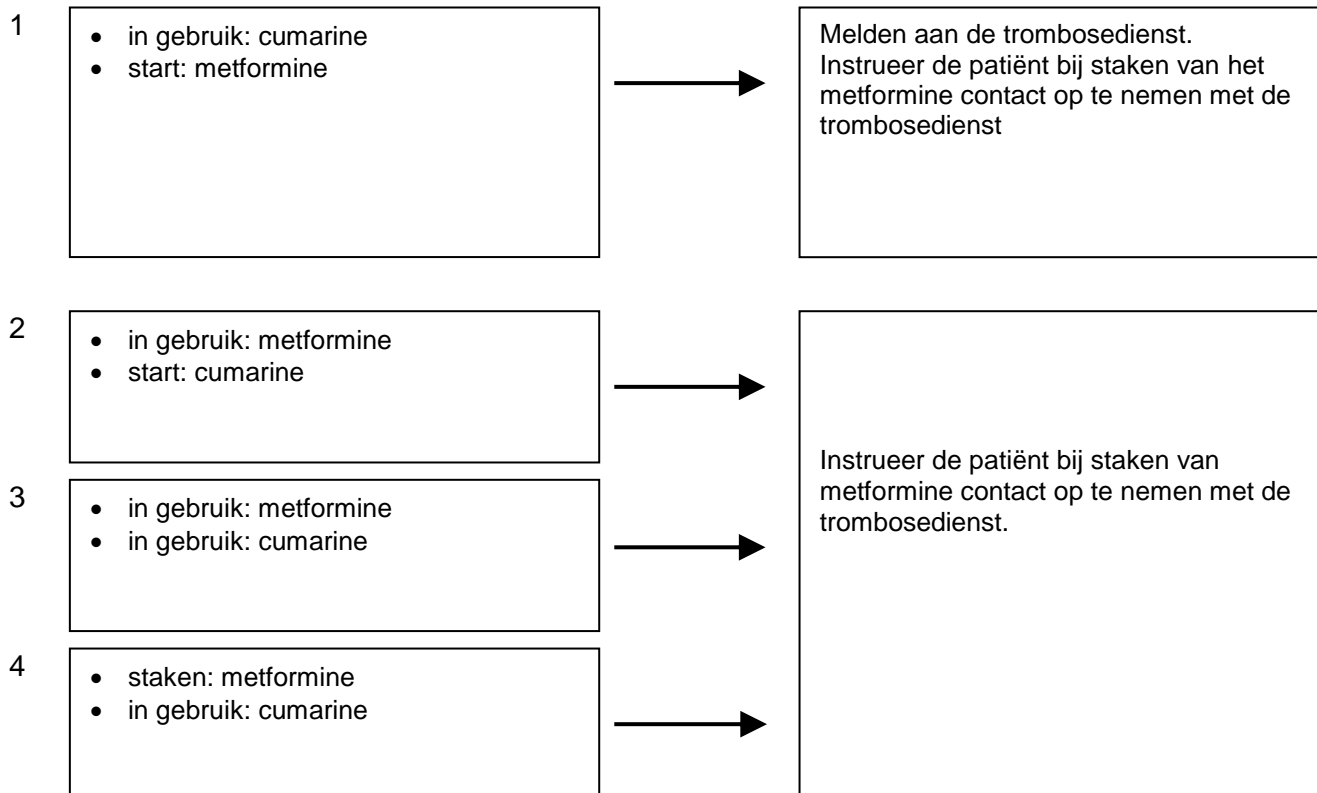
Metformine



Metformine vermindert het effect van cumarines. Het mechanisme is onbekend.

Situatie

Actie



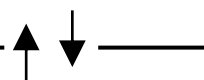
5 Actie wanneer de trombosedienst niet bereikbaar is

Metformine mag worden afgeleverd.

Zo snel mogelijk of uiterlijk op de eerstvolgende werkdag melden aan trombosedienst.

6 Overige opmerkingen en aandachtspunten

Bij de Commissie interacterende medicatie cumarines is een aantal keren een daling van de INR geconstateerd. In de literatuur zijn enkele meldingen gepubliceerd van verminderd effect van een cumarine bij metforminegebruik.



Een aantal 'nibben' zoals dabrafenib, erlotinib, gefitinib en sorafenib beïnvloeden het effect van cumarines. Hierdoor neemt de stollingstijd toe of af. Bovendien kunnen deze stoffen trombocytopenie veroorzaken. De combinatie van trombocytopenie en antistolling geeft een verhoogde bloedingsneiging.

Situatie	Actie
1. <ul style="list-style-type: none"> in gebruik: cumarine start: dabrafenib/erlotinib/gefitinib/regorafenib/sorafenib 	Het continueren van het cumarine is een beslissing die door de oncoloog of ander behandelend arts in samenspraak met de trombosediensdienst wordt genomen.
2. <ul style="list-style-type: none"> in gebruik: dabrafenib/erlotinib/gefitinib/regorafenib/sorafenib start: cumarine 	Als het een veneuze tromboembolie betreft t.g.v. een complicatie bij maligniteit, start met LMWH gedurende de 6 maanden. Als na 6 maanden nog steeds een antistollingsmiddel is geïndiceerd, kan het LMWH door een cumarine worden vervangen.
3. <ul style="list-style-type: none"> in gebruik: dabrafenib/erlotinib/gefitinib/regorafenib/sorafenib in gebruik: cumarine 	Bij staken van het dabrafenib/erlotinib/gefitinib/regorafenib/sorafenib dient dit door de oncoloog, de apotheek of eventueel door de patiënt te worden doorgegeven aan de trombosediensdienst.
4. <ul style="list-style-type: none"> staken: dabrafenib/erlotinib/gefitinib/regorafenib/sorafenib in gebruik: cumarine 	

5. Actie wanneer de voorschrijver van het interacterend geneesmiddel of de trombosediensdienst niet bereikbaar zijn

In principe overlegt de oncoloog met de behandelend arts (trombosediensstarts) of een cumarine moet worden gecontinueerd of niet.

6. Overige opmerkingen en aandachtspunten

In de CBO richtlijn *Diagnostiek, preventie en behandeling van veneuze trombo-embolie en secundaire preventie arteriële trombose* worden patiënten met maligniteiten die een veneuze trombose krijgen behandeld met LMWH. Als na 6 maanden de behandeling nog noodzakelijk is, wordt veelal overgestapt op een cumarine.

Bij patiënten die op een cumarine staan en daarnaast behandeld worden met oncologische middelen zal de oncoloog overleg moeten plegen met de behandelend arts (trombosearts) of patiënt op cumarine blijft of wordt overgezet op LMWH. Als wordt besloten met de behandeling met een cumarine te continueren, zal de trombosediensdienst intensiever moeten controleren.

Niet alleen de oncologische middelen maar ook het onderliggend lijden geven kan de INR ontregelen.

Meer informatie

Op de site www.oncotherapie.nl (medicatiebewaking) is meer informatie over de interactie tussen de afzonderlijke oncologische middelen en een cumarine te vinden. Hiervoor is een gratis aan te vragen wachtwoord nodig.

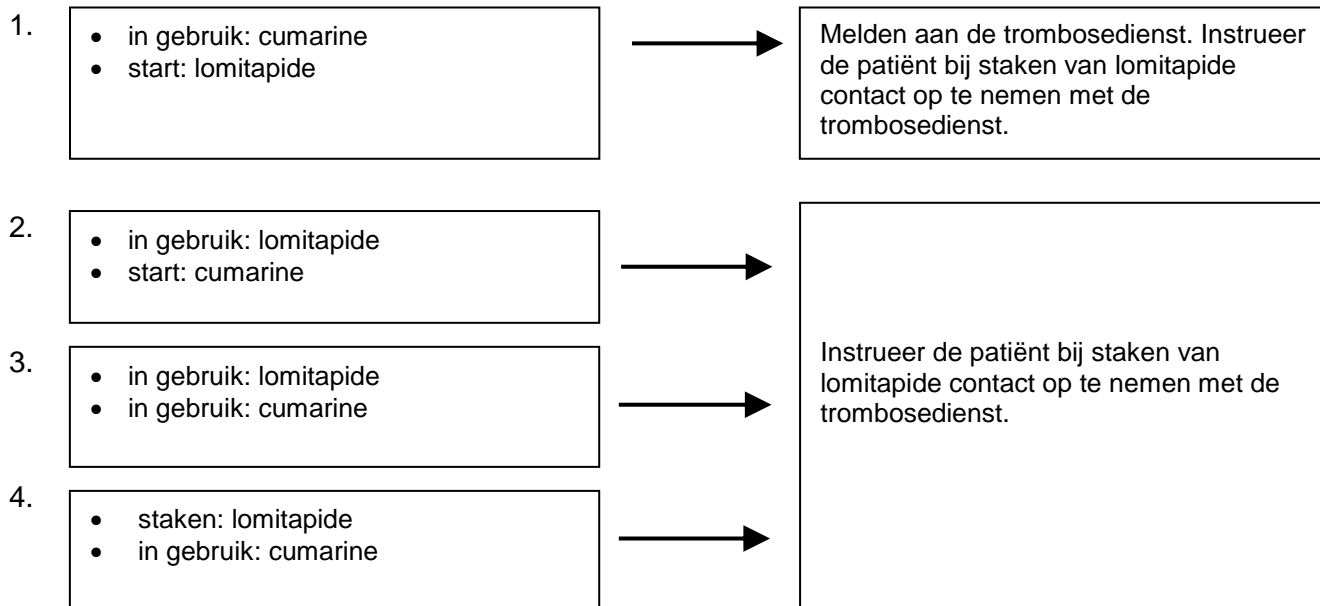
Lomitapide



Lomitapide versterkt het effect van cumarines, waarschijnlijk door remming van het hepatisch metabolisme van cumarines.

Situatie

Actie



5. Actie wanneer de trombosedienst niet bereikbaar zijn

Lomitapide mag worden afgeleverd.

Zo snel mogelijk of uiterlijk op de eerst volgende werkdag melden aan de trombosedienst.

6. Overige opmerkingen en aandachtspunten

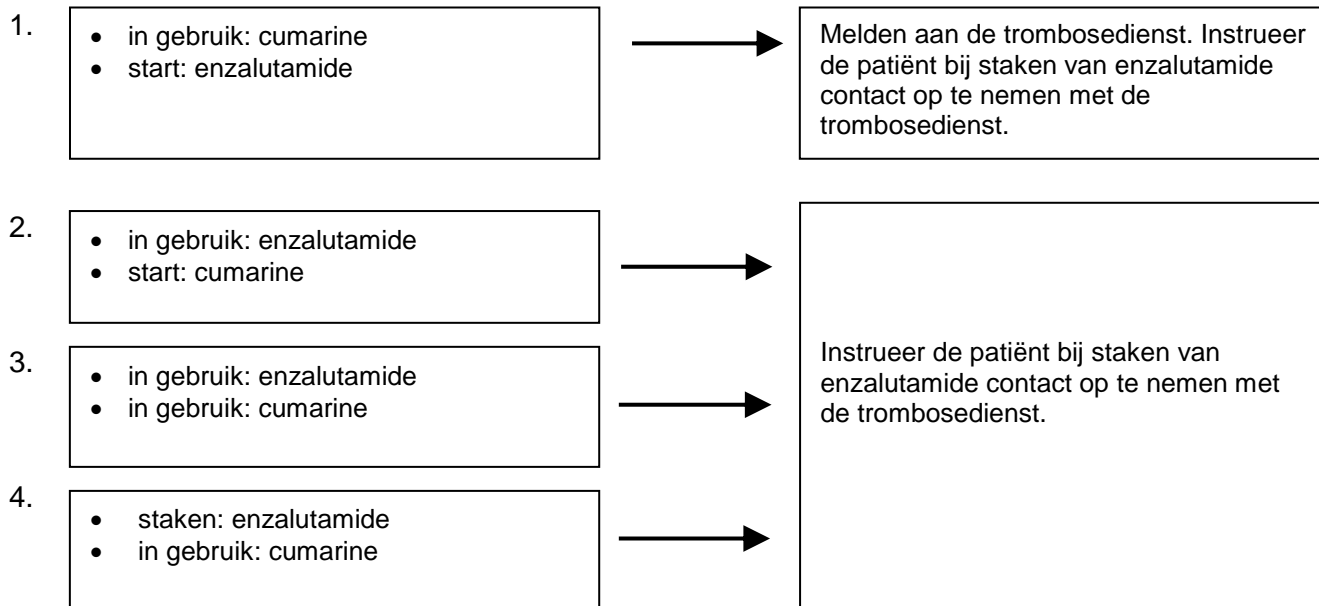
Enzalutamide



Enzalutamide vermindert het effect van cumarines door inductie van het hepatisch metabolisme van cumarines.

Situatie

Actie



5. Actie wanneer de trombosedienst niet bereikbaar zijn

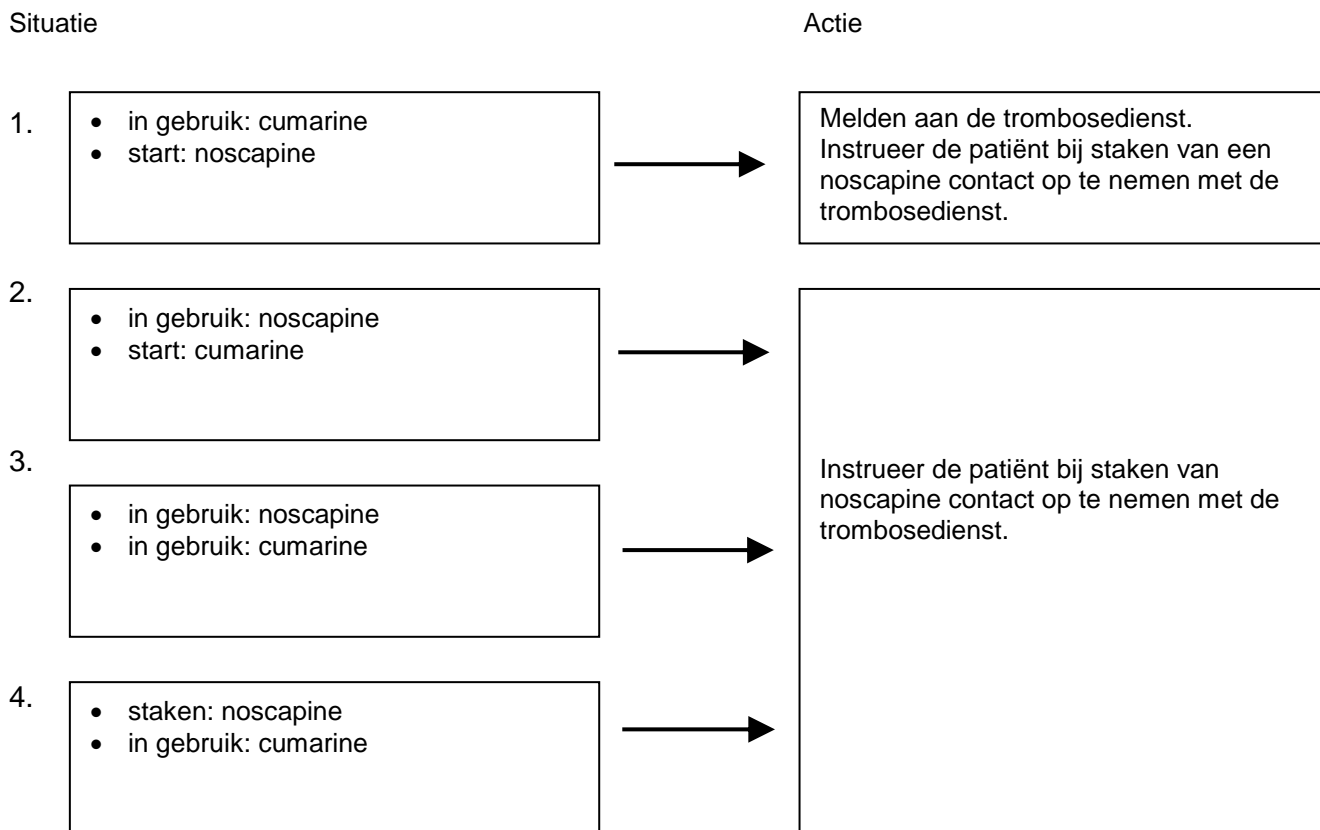
Enzalutamide mag worden afgeleverd.

Zo snel mogelijk of uiterlijk op de eerst volgende werkdag melden aan de trombosedienst.

6. Overige opmerkingen en aandachtspunten

Noscapine

Noscapine kan het effect van cumarines versterken. Het mechanisme van deze interactie is niet bekend.



5. Actie wanneer de trombosedienst niet bereikbaar is

Het noscapine mag worden afgeleverd.

Zo snel mogelijk of uiterlijk op de eerstvolgende werkdag melden aan de trombosedienst.

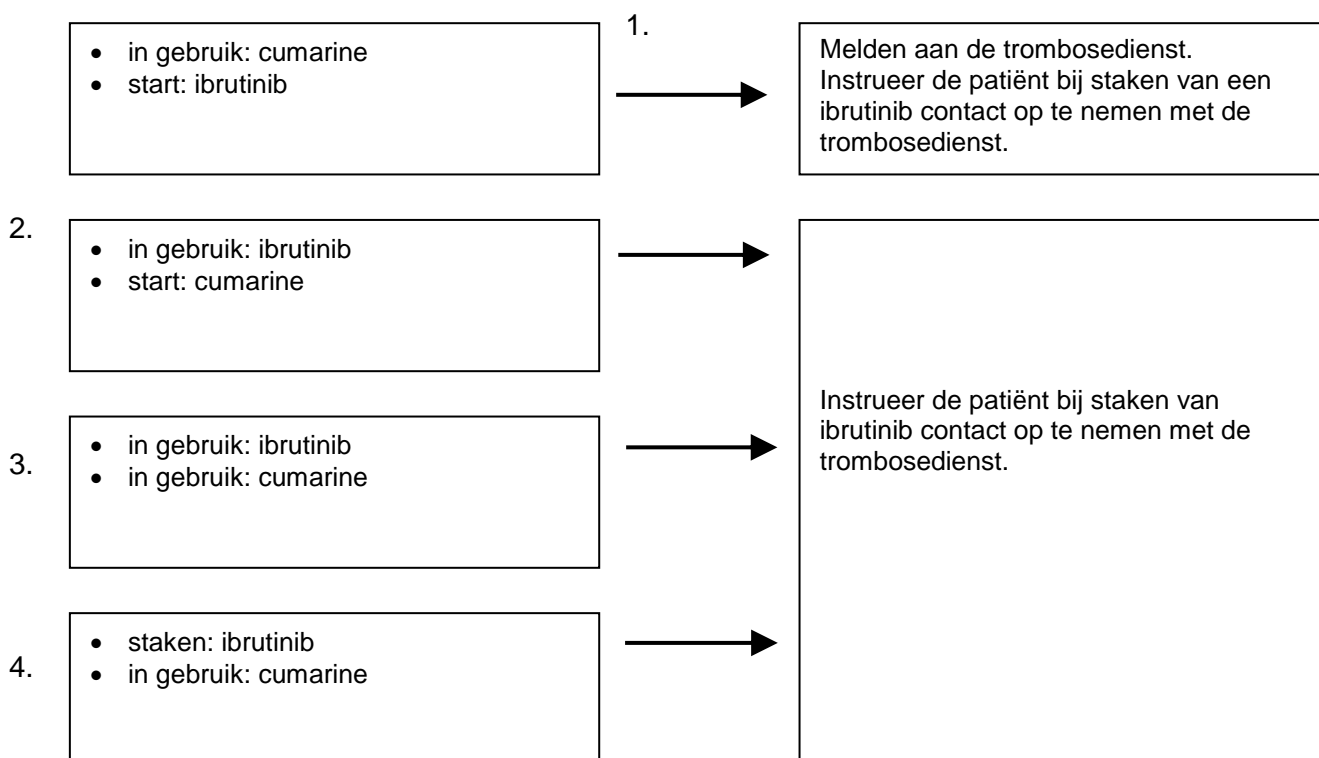
6. Overige opmerkingen en aandachtspunten

Ibrutinib

Ibrutinib verhoogt het bloedingsrisico door trombocytenuitremming maar de INR wordt niet beïnvloed. Bovendien kan ibrutinib trombocytopenie veroorzaken. De combinatie van trombocytopenie en antistolling geeft een verhoogde bloedingsneiging.

Situatie

Actie



5. Actie wanneer de trombosediens niet bereikbaar is

Ibrutinib mag worden afgeleverd.

Zo snel mogelijk of uiterlijk op de eerstvolgende werkdag melden aan de trombosediens.

6. Overige opmerkingen en aandachtspunten

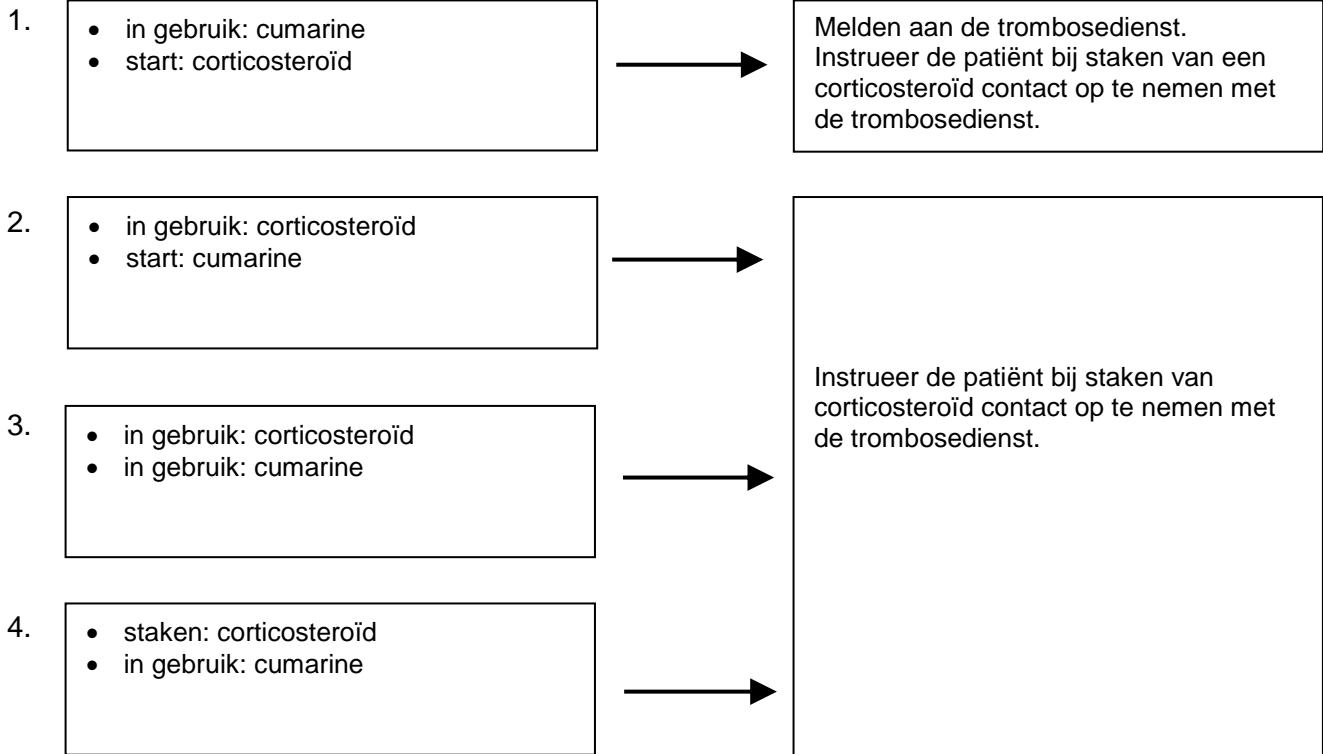
Bij patiënten die op een cumarine staan en daarnaast behandeld worden met ibrutinib zal de oncoloog overleg moeten plegen met de behandelend arts (trombosearts) of de patiënt op een cumarine blijft of wordt overgezet op LMWH. Als wordt besloten de behandeling met een cumarine te continueren, zal de trombosediens intensiever moeten controleren.

Corticosteroiden, systemisch

Hoog gedoseerde corticosteroiden kunnen het effect van cumarines versterken. Het mechanisme van deze interactie is niet bekend.

Situatie

Actie



5. Actie wanneer de trombosediens niet bereikbaar is

Het corticosteroid mag worden afgeleverd.

Zo snel mogelijk of uiterlijk op de eerstvolgende werkdag melden aan de trombosediens.

6. Overige opmerkingen en aandachtspunten

Met name systemisch werkende corticosteroiden in hoge dosis kunnen de INR verhogen.

Systemisch werkende corticosteroiden zijn corticosteroiden die oraal, IV, IM of SC worden gebruikt. Dit zijn betamethason, cortison, dexamethason, hydrocortison, predniso(lo)n, methylprednisolon en triamcinolon.

Ook sommige rectaal gebruikte corticosteroiden, zoals budesonide, worden tot de systemische corticosteroiden gerekend.

In de apotheek kan niet, op een geautomatiseerde wijze, onderscheid worden gemaakt tussen laag of hoog gedoseerde corticosteroiden. Daarom zal de apotheek alle systemische corticosteroiden melden aan de trombosediens.

Een dosering van 15 mg of hoger predniso(lo)n per dag of een equivalent hiervan, is in dit kader een hoge dosis corticosteroid.

Voor het maken van een vergelijking voor andere corticosteroiden, kan gebruik worden gemaakt van de onderstaande tabel. Die doseringen gelden alleen bij systemische toepassing.

Equivalente doseringen t.o.v. predniso(lo)n 15 mg:

- 1,95 mg betamethason
- 2,25 mg dexamethason
- 12 mg methylprednisolon of triamcinolon
- 60 mg hydrocortison
- 75 mg cortison

ATTENTIELIJST

In de attentielijst zijn geneesmiddelen opgenomen waarvan op dit moment de relevantie nog onbekend is. De hier onderstaande geneesmiddelen zullen pas in de Standaard afhandeling cumarine-interacties worden opgenomen na overtuigende signalen vanuit de trombosedienst en de literatuur.

Fluvastatine

Fluvastatine wordt door CYP2C9 gemetaboliseerd. Bij poor metabolizers zou fluvastatine een competitie kunnen aangaan met het cumarine waardoor het cumarine minder snel wordt afgebroken.

Literatuur

Registratiedossier Lescol® (fluvastatine). Arnhem. IB Novartis. 29 oktober 2003.

Clotrimazol

Sinds clotrimazol werd aangewezen als vervangend preparaat voor miconazol vaginaal en cutaan heeft de commissie enkele meldingen van mogelijke interactie met VKA ontvangen. Aangezien een vervangend preparaat in principe veilig moet zijn, is het van belang mogelijke interacties te melden.

MELDINGSFORMULIER VOOR TROMBOSEDIENST VAN APOTHEEK

Aan Trombosedienst :
Plaats :
Telefoonnummer :
Faxnummer :
Email :

Van Apotheek :
Plaats :
Telefoonnummer :
Faxnummer :
Email :

Patiëntengegevens

patiëntnummer (indien bekend)

naam :

adres :

woonplaats :

geboortedatum :

gebruikt: acenocoumarol / fenprocoumon

voorschrijver :

datum afleveren :

De volgende geneesmiddelen zijn afgeleverd

1 naam geneesmiddel :

aantal afgeleverd :

gebruik geneesmiddel :

datum afleveren :

op voorschrift van :

2 naam geneesmiddel :

aantal afgeleverd :

gebruik geneesmiddel :

datum afleveren :

op voorschrift van :

ingevuld op

datum :

tijd :

ingevuld :

REGISTER VAN OPGENOMEN INTERACTERENDE GENEESMIDDELEN

Abraxane, zie paclitaxel.....	56	Carbamazepine, zie anti-epileptica (enzyminducerend).....	17
ACCod, zie acetylsalicylzuur.....	45	Carbasalaatcalciumpoeder	
Aceclofenac, zie NSAID's overige.....	46	zie acetylsalicylzuur, carbasalaatcalcium,	
Acetylsalicylzuur,		analgetisch.....	45
zie acetylsalicylzuur, carbasalaatcalcium,		zie acetylsalicylzuur carbasalaatcalcium,	
analgetisch.....	45	antitrombotisch.....	47
antitrombotisch.....	47	Carbimazol, zie thyreostatica	15
Advil, zie ibuprofen	46	Carboplatine, zie oncologische middelen (cytostatisch).....	56
Aleve, zie naproxen	46	Carbosin, zie carboplatine.....	56
Alimta, zie pemetrexed	56	Carmustine, zie oncologische middelen (cytostatisch).....	56
Alka-Seltzer, zie acetylsalicylzuur	45	Cataflam, zie diclofenac	46
Alkeran, zie melfalan	56	Ceclor, zie cefaclor.....	21
Allopurinol	27	Cedax, zie ceftibuten.....	21
Amikacine, zie antibiotica	21	Cefacidal, zie cefazoline.....	21
Aminoglutethimide.....	16	Cefaclor, zie antibiotica	21
Aminolevulinezuur, zie oncologische middelen		Cefalexine, zie antibiotica.....	21
(cytostatisch).....	56	Cefalotine, zie antibiotica.....	21
Amiodaron	28	Cefamandol.....	32
Amobarbital, zie anti-epileptica (enzyminducerend).....	17	Cefazoline, zie antibiotica.....	21
Amoxicilline, zie antibiotica	21	Cefotaxim, zie antibiotica.....	21
Amsacrine, zie oncologische middelen (cytostatisch)	56	Cefpirom, zie antibiotica	21
Amsidine, zie amsacrine.....	56	Cefpodoxim, zie antibiotica.....	21
Amukin, zie amikacine.....	21	Cefradine, zie antibiotica	21
Andriol, zie testosteron	30	Ceftazidim, zie antibiotica	21
Androgel, zie testosteron.....	30	Ceftibuten, zie antibiotica	21
Antabus, zie disulfiram	36	Ceftriaxon, zie antibiotica	21
APC, zie acetylsalicylzuur.....	45	Cefuroxim, zie antibiotica	21
Aprepitant.....	52	Celebex, zie celecoxib	46
Aptivus, zie tipranavir	29	Celecoxib, zie NSAID's overige.....	46
Arava, zie leflunomide	57	Celestone, zie betamethason	64
Arcoxia, zie etoricoxib.....	46	Cenaman energy, div smaken, zie enterale voeding met	
Arseentrioxide, zie oncologische middelen (cytostatisch).....	56	vit K	51
Arthrotec, zie diclofenac	46	Cerubidine, zie daunorubicine	56
Asasantin, zie acetylsalicylzuur	47	Chefarine, zie acetylsalicylzuur	45
Ascal, zie carbasalaatcalcium.....	45,47	Chinidini, zie kinidine.....	22
Asparaginase, zie oncologische middelen (cytostatisch).....	56	Chloorambucil, zie oncologische middelen (cytostatisch)	56
Aspégic, zie acetylsalicylzuur	45	Chlooramfenicol, zie antibiotica.....	21
Aspirine, zie acetylsalicylzuur	45	Cimetidine	33
Aspro, zie acetylsalicylzuur.....	45	Cipramil, zie citalopram	25
Atazanavir, zie HIV-middelen.....	29	Ciprofibrat, zie fibraten	37
Atriance, zie nelarabine	56	Ciprofloxacine, zie antibiotica	21
Atripla, zie efavirenz	29	Ciproxin, zie ciprofloxacine.....	21
Aubagio, zie teriflunomide	57	Cisplatin, zie oncologische middelen (cytostatisch)	56
Augmentin, zie amoxicilline	21	Citalopram, zie serotonine-heropnameremmers	25
Auxib, zie etoricoxib.....	46	Cladribine, zie oncologische middelen (cytostatisch).....	56
Avelox, zie moxifloxacin.....	21	Claforan, zie cefotaxim.....	21
Azacididine, zie oncologische middelen (cytostatisch)	56	Claritromycine, zie antibiotica.....	21
Azathioprine	11	Clindamycine, zie antibiotica	21
Azitromycine, zie antibiotica	21	Clofarabine, zie oncologische middelen (cytostatisch).....	56
Bactrimel, zie cotrimoxazol	34	Clofazimine, zie antibiotica	21
Belustine, lomustine	56	Clotrimazol, zie attentielijst	65
Bendamustine, zie oncologische (cytostatisch).....	56	Cobicistat, zie HIV-middelen	29
Benzbromaron.....	31	Colestyramine	12
Benzylpenicilline, zie antibiotica.....	21	Colistin, zie colistine.....	21
Best life shake, zie enterale voeding met vit K.....	51	Colistine, zie antibiotica.....	21
Betamethason, zie corticosteroïden	64	Combinatiepreparaten met vitamine K.....	20
Bezafibraat, zie fibraten.....	37	Competact, zie metformine.....	58
Bezalip, zie bezafibraat.....	37	Cordarone, zie amiodaron	28
Biofenac, zie aceclofenac.....	46	Corticosteroïden.....	64
Bioform Sint Janskruid, zie hypericum	18	Cortiment, zie budesonide.....	64
Bleomycine, zie oncologische middelen (cytostatisch).....	56	Cortison, zie corticosteroïden	64
Bortezomib, zie oncologische middelen (cytostatisch)	56	Cotrimoxazol	34
Bosentan	53	Crestor, zie rosuvastatine	49
Brexine, piroxicam	43	Crixivan, zie indinavir	29
Brintellix, zie vortioxetine	25	Cyclobarbitalum, zie anti-epileptica (enzyminducerend)	17
Broxil, zie feneticilline	21	Cyclofosfamide, zie oncologische middelen (cytostatisch).....	56
Brufen, zie ibuprofen	46	Cymbalta, zie duloxetine	25
Budesonide, zie corticosteroïden.....	64	Cynomel, zie liothyroxine.....	41
Budenofalk, zie budesonide.....	64	Cytarabine, zie oncologische middelen (cytostatisch).....	56
Buscozol, zie omeprazol.....	55	Cytomel, zie liothyronine	41
Busilvex, zie busulfan	56	Dabrafenib, zie oncologische middelen (cytostatisch).....	59
Busulfan, zie oncologische middelen (cytostatisch)	56	Dacarbazine, zie oncologische middelen (cytostatisch)	56
Butazolidon, zie fenylbutazon	44	Dacogen, zie decitabine	56
Cabazitaxel, zie zie oncologische middelen (cytostatisch)	56	Dactinomycine, zie oncologische middelen (cytostatisch).....	56
Caelyx, zie doxorubicine.....	56	Diadreson-F, zie prednisolon.....	64
Canesten, zie clotrimazol.....	65	Daktarin, zie miconazol	42
Capecitabine	50	Dalacin, zie clindamycine	21

Dalbavancine.....	21	Fidaxomicine, zie antibiotica.....	21
Danatrol, zie danazol.....	35	Flagyl, zie metronidazol.....	40
Danazol.....	35	Floxapen, zie flucloxacilline.....	21
Dapoxetine, zie serotonine-heropnameremmers.....	25	Flucloxacilline, zie antibiotica.....	21
Dapson, zie antibiotica.....	21	Fluconazol.....	38
Daro hoofdpijnpoeders, zie propyfenazon.....	46	Fludara, zie fludarabine.....	56
Darunavir, zie HIV-middelen.....	29	Fludarabine, zie oncologische middelen (cytostatisch).....	56
Daurubicine, zie oncologische middelen (cytostatisch).....	56	Fluorouracil.....	50
Davitamon Calcium met vitamines D + K, zie combinatiepreparaten met vitamine K.....	20	Fluoxetine, zie serotonine-heropnameremmers.....	25
Decadurabolin, zie nandrolon.....	30	Fluracedyl, zie fluorouracil.....	50
Decitabine, zie oncologische middelen (cytostatische).....	56	Flurbiprofen, zie NSAID's overige.....	46
Dehydroepiandrosteron, zie prasteron.....	30	Fluvastatine, zie attentielijst	65
Demeclocycline, zie antibiotica.....	21	Fluvoxamine, zie serotonine-heropnameremmers.....	25
Depocyte, zie cytarabine.....	56	Forcid, zie amoxicilline.....	21
Desuric, zie benzbromaron.....	31	Fortovase, zie saquinavir.....	29
Deticene, zie dacarbazine.....	56	Forticare, div smaken, zie enterale voeding met vit K.....	51
Dexamethason, zie corticosteroïden.....	64	Forticreme, div smaken, zie enterale voeding met vit K.....	51
Dexibuprofen, zie NSAID's overige.....	46	Fortimel, div smaken, zie enterale voeding met vit K.....	51
Dexketoprofen, zie NSAID's overige.....	46	Fortum, zie ceftazidim.....	21
DHEA, zie prasteron.....	30	Fosamprenavir, zie HIV-middelen.....	29
Diclofenac, zie NSAID's overige.....	46	Fosaprepitant.....	52
Difclir, zie fidaxomicine.....	21	Fosfomycine, zie antibiotica.....	21
Diflucan, zie fluconazol.....	38	Fresubin, div smaken, zie enterale voeding met vit K.....	51
Diphantoïne, zie fenytoïne.....	17	Fucidin, zie fusidinezuur.....	21
Disopyramide.....	22	Furabid, zie nitrofurantoin.....	21
Disulfiram.....	36	Furadantine, zie nitrofurantoin.....	21
Docetaxel, zie oncologische middelen (cytostatisch).....	56	Fusidinezuur, zie antibiotica.....	21
Dometin, zie indometacine.....	46	Fytomenadion, zie combinatiepreparaten met vitamine K.....	20
Doribax, zie doripenem.....	21	Garamycin, zie gentamicine.....	21
Doripenem, zie antibiotica.....	21	Gefitinib.....	59
Doxorubicine, zie oncologische middelen (cytostatisch).....	56	Gemcitabine, zie oncologische middelen (cytostatisch).....	56
Doxy disp, zie doxycycline.....	21	Gemfibrozil, zie fibraten.....	37
Doxycycline, zie antibiotica.....	21	Gentamicine, zie antibiotica.....	21
Duloxetine, zie serotonine-heropnameremmers.....	25	Genvoya, zie elvitegravir/cobicistat.....	29
Dynastat, zie parecoxib.....	46	Gliolan, zie aminolevulinezuur.....	56
Efavirenz, zie HIV-middelen.....	29	Glucagen, zie glucagon.....	23
Efexor, zie venlafaxine.....	25	Glucagon.....	23
Efracea, doxycycline.....	21	Glucovance, zie metformine.....	58
Efudix, zie fluorouracil.....	50	Griseofulvine.....	13
Elvitegravir.....	29	Gyno Daktarin, zie miconazol.....	42
Eltroxin, zie levothyroxine.....	41	Gyno miconazol, zie miconazol.....	42
Emend, zie aprepitant.....	52	Halaven, zie eribuline.....	56
Emthexate, zie methotrexaat.....	56	Heparon, zie enterale voeding met vit K.....	51
Endoxan, zie cyclofosfamide.....	56	Heptobarbital, zie anti-epileptica (enzyminducerend).....	17
Ensi, div smaken, zie enterale voeding met vit K.....	51	Holoxan, zie ifosfamide.....	56
Ensure, div smaken, zie enterale voeding met vit K.....	51	Humatin, zie paromomycine.....	21
Enzalutamide.....	61	Hycantin, zie topotecan.....	56
Epanutin, zie fenytoïne.....	17	Hydroxycarbamide, zie oncologische middelen (cytostatisch).....	56
Epirubicine, zie oncologische middelen (cytostatisch).....	56	Hydroxyurea, zie hydroxycarbamide.....	56
Eposin, zie etoposide.....	56	Hypericum.....	18
Eribuline, zie oncologische middelen (cytostatisch).....	56	Hyperiforce forte, zie hypericum.....	18
Erlotinib.....	59	Ibrutinib.....	63
Ertapenem, zie antibiotica.....	21	Ibuprofen, zie NSAID's overige.....	46
Erythrocin-ES, zie erytromycine.....	21	Idarubicine, zie oncologische middelen (cytostatisch).....	56
Erytromycine, zie antibiotica.....	21	Ifosfamide, zie oncologische middelen (cytostatisch).....	56
Erwinase, zie asparaginase.....	56	Imbruvica, zie ibrutinib.....	63
Escitalopram, zie serotonine-heropnameremmers.....	25	Imipenem, zie antibiotica.....	21
Esomeprazol.....	55	Imuran, zie azathioprine.....	11
Estracyt, zie estramustine.....	56	Indinavir, zie HIV-middelen.....	29
Estramustine, zie oncologische middelen (cytostatisch).....	56	Indocid, zie indometacine.....	46
Etravirine, zie HIV-middelen.....	29	Indometacine, zie NSAID's overige.....	46
Ethambutol, zie antibiotica.....	21	Intelence, zie etravirine.....	29
Etoposide, zie oncologische middelen (cytostatisch).....	56	Invanz, zie ertapenem.....	21
Etoricoxib, zie NSAID's overige.....	46	Invirase, zie saquinavir.....	29
Eucreas, zie metformine.....	57	Iressa, zie gefitinib.....	59
Euthyrox, zie levothyroxine.....	41	Irinotecan, zie oncologische middelen (cytostatisch).....	56
Evotaz, zie atazanavir/cobicistat.....	29	Isoniazide.....	24
Excedrin, zie acetylsalicylzuur.....	45	Itraconazol.....	39
Farmorubicine, zie epirubicine.....	56	Ivemend, zie fosaprepitant.....	52
Fenazon, NSAID's overige.....	46	Janumet, zie metformine.....	58
Feneticilline, zie antibiotica.....	21	Javlor, zie vinflunine.....	56
Fenobarbital, zie anti-epileptica (enzyminducerend).....	17	Jentadueto, zie metformine.....	58
Fenoxymethylpenicilline, zie antibiotica.....	21	Jevtana, zie cabazitaxel.....	56
Fenylbutazon.....	44	Kaletra, zie lopinavir.....	29
Fenytoïne, zie anti-epileptica (enzyminducerend).....	17	Keflin, zie cefalotine.....	21
Fevarin, zie fluvoxamine.....	25		

Keforal, zie cefalexine	21	Natterman Noscasan stroop, zie noscapine	62
Kefzol, zie cefazoline	21	Natulan, zie procarbazine	56
Kenacort, zie triamcinolon	64	Navelbine, zie vinorelbine	56
Ketocal, zie enterale voeding met vit K	51	Nebcin, zie tobramycine	21
Ketoconazol	39	Nelarabine, zie oncologische middelen (cytostatisch)	56
Ketoprofen, zie NSAID's overige	46	Neomycine, zie antibiotica	21
Kinidine	22	Netilmicine, zie antibiotica	21
Kinidine durette, zie kinidine	22	Netromycine, zie netilmicine	21
Kira, zie hypericum	18	Nevirapine, zie HIV-middelen	29
Klacid, zie claritromycine	21	Nexavar, zie sorafenib	59
Kneipp Sint Janskruid, zie hypericum	18	Nexium, zie esomeprazol	55
Komboglyze, zie metformine	58	Nitrofurantoïne, zie antibiotica	21
Laif, zie hypericum	18	Nizoral, zie ketoconazol	39
Lampren, zie clofazimine	21	Nolvadex, zie tamoxifen	26
Lanvis, zie tioguanine	56	Norfloxacin, zie antibiotica	21
Ledermycine, zie demeclocycline	21	Noroxin, zie norfloxacin	21
Leflunomide	57	Norvir, zie ritonavir	29
Lescol, zie fluvastatine, zie attentielijst	65	Noscapine,	62
Leukeran, zie chloorambucil	56	Nurofen, zie ibuprofen	46
Leustatin, zie cladribine	56	Nutrilis complete stage, div smaken, zie enterale voeding met vit K	51
Levact, zie bendamustine	56	Nutricover, div smaken, zie enterale voeding met vit K	51
Levofloxacin, zie antibiotica	21	Nutridrink, div smaken, zie enterale voeding met vit K	51
Levothyroxine, zie thyreomimetica	41	Nutrigain, div smaken, zie enterale voeding met vit K	51
Lexapro, zie escitalopram	25	Nutrison, div smaken, zie enterale voeding met vit K	51
Lidatrim, zie trimethoprim-sulfametrol	34	Nycopren, zie naproxen	46
Lincomycine, zie antibiotica	21	Obracin, zie tobramycine	21
Linezolid, zie antibiotica	21	Ofloxacin, zie antibiotica	21
Liothyronine, zie thyreomimetica	41	Omeprat, zie (es)omeprazol	55
Litak, zie cladribine	56	Omeprazol, zie (es)omeprazol	55
Lodotra, zie prednison	64	Omolin, zie (es) omeprazol	55
Lojuxta, zie lomitapide	60	Oradex, zie dexamethason	64
Lomitapide	60	Orimeten, zie aminoglutethimide	16
Lomustine, zie oncologische middelen (cytostatisch)	56	Orthica hypericum cum 3, zie hypericum	18
Linsurf, zie trifluridine/tipiracil	56	Orudis, zie ketoprofen	46
Lopid, zie gemfibrozil	37	Otrivin noscapine HCl stroop, zie noscapine	62
Lopinavir, zie HIV-middelen	29	Oxaliplatin, zie oncologische middelen (cytostatisch)	56
Loracarbef, zie antibiotica	21	Oxalisin, zie oxaliplatin	56
Losec, zie omeprazol	55	Paclitaxel, zie oncologische middelen (cytostatisch)	56
Lumiracoxib, zie NSAID's overige	46	Panclamox, zie antibiotica	21
Lysodren, zie mitotaan	56	Pantopac, zie antibiotica	21
Mandel, zie cefamandol	32	Parecoxib, zie NSAID's overige	46
Mebutan, zie nabumeton	46	Paromomycine, zie antibiotica	21
Melfalan, zie oncologische middelen (cytostatisch)	56	Paronal, zie asparaginase	56
Meloxicam, zie NSAID's overige	46	Paroxetine, zie serotonine-heropnameremmers	25
Mercaptopurine	11	Pemetrexed, zie oncologische middelen (cytostatisch)	56
Meronem, zie meropenem	21	Peadiasure, zie enterale voeding met vit K	51
Meropenem, zie antibiotica	21	Penidural, zie benzylpenicilline	21
Metformine	58	Perika, zie hypericum	18
Methenamine, zie antibiotica	21	Phytocaps Sint Janskruid, zie hypericum	18
Methotrexaat, zie oncologische middelen (cytostatisch)	56	Pipemidinezuur, antibiotica	21
Methylaminolevulinaat, zie oncologische middelen (cytostatisch)	56	Piperacilline, zie antibiotica	21
Methylfenobarbital, zie anti-epileptica (enzyminducerend)	17	Pipram, zie pipemidinezuur	21
Methylprednisolon, zie corticosteroiden	64	Piroxicam	43
Methyltestosteron, zie androgenen en anabole steroiden	30	Pixuvri, zie pixantron	56
Metoject, zie methotrexaat	56	PKU lophlex sensation, zie enterale voeding met vit K	51
Metronidazol	40	Prasteron, zie androgenen en anabole steroiden	30
Metvix, zie methylaminolevulinaat	56	Prednisolon, zie corticosteroiden	64
Miconazol	42	Prednison, zie corticosteroiden	64
Migrafin, zie acetylsalicylzuur	45	Prexige, zie lumiracoxib	46
Minocin, zie minocycline	21	Prezista, zie darunavir	29
Minocycline, zie antibiotica	21	Priligy, zie dapoxetine	25
Mitomycine, zie oncologische middelen (cytostatisch)	56	Primidon, zie anti-epileptica (enzyminducerend)	17
Mitotaan, zie oncologische middelen (cytostatisch)	56	Procarbazine, zie oncologische middelen (cytostatisch)	56
Mitoxantron, zie oncologische middelen (cytostatisch)	56	Propafenon	28
Modalim, zie ciprofibrat	37	Propyfenazon, zie NSAID's overige	46
Monuril, zie fosfomycine	21	Propylthiouracil, zie thyreostatica	15
Movicox, zie meloxicam	46	Prozac, zie fluoxetine	25
Moxifloxacin, zie antibiotica	21	Psychotonin M, zie hypericum	18
Myambutol, zie ethambutol	21	Purinethol, zie mercaptopurine	11
Mycobutin, zie rifabutine	19	Pyrazinamide, zie antibiotica	21
Myleran, zie busulfan	56	Questran, zie colestyramine	12
Myocet, zie doxorubicine	56	Refusal, zie disulfiram	36
Mysoline, zie primidon	17	Regorafenib	59
Nabumeton, zie NSAID's overige	46	Rezoltra, zie darunavir/cobicistat	29
Nandrolon, zie androgenen en anabole steroiden	30	Reyataz, zie atazanavir	29
Naproxen, zie NSAID's overige	46	Rifabutine	19

Rifadin, zie rifampicine	19	Thyroxif, zie levothyroxine	41
Rifampicine	19	Tiaprofeenzuur, zie NSAID's overige	46
Rifaximine	19	Tienam, zie imipenem	21
Rifinah, zie rifampicine	19	Tilcotil, zie tenoxicam	46
zie isoniazide	24	Tigecycline, zie antibiotica	21
Ritmoforine, zie disopyramide	22	Tioguanine, zie oncologische middelen (cytostatisch)	56
Ritonavir, zie HIV-middelen	14	Tipranavir	29
Rocephin, zie ceftazidim	21	Tirosint, zie levothyroxine	41
Rosuvastatine	49	Tobi, zie tobramycine	21
Roter APC, zie acetylsalicylzuur	45	Tobramycine, zie antibiotica	21
Roter Noscapect, zie noscapine	62	Toposin, zie etoposide	56
Rovamycine, zie spiramycine	21	Topotecan, zie oncologische middelen (cytostatisch)	56
Roxitromycine, zie antibiotica	21	Tostran, zie testosteron	30
Rulide, zie roxitromycine	21	Trabectedine, zie oncologische middelen (cytostatische)	56
Rythmodan, zie disopyramide	22	Tracleer, zie bosentan	53
Rytmonorm, zie propafenon	28	Triamcinolon, zie corticosteroiden	64
Sanalgin, zie NSAID's overige	46	Trazodon	25
Saquinavir, zie HIV-middelen	29	Trazolan, zie trazodon	25
Saridon, zie NSAID's overige	46	Treosulfan, zie oncologische middelen (cytostatisch)	56
Seractil, zie dexibuprofen	46	Trifluridine/tipiracil, zie oncologische middelen (cytostatisch)	56
Seroxat, zie paroxetine	25	Trimethoprim	21
Sertraline, zie serotonine-heropnameremmers	25	Trimethoprim-sulfamethoxazol, zie co-trimoxazol	34
Silkos, zie hydroxycarbamide	56	Trimoxol, zie co-trimoxazol	34
Sint-Janskruid	18	Trisenox, zie arseentrioxide	56
Sitaxentan	54	Trisporal, zie itraconazol	39
Sivextro, zie tedizolid	21	Tybost, zie cobicistat	29
Solu-cortef, hydrocortison	64	Tygacil, zie tigecycline	21
Solu-medrol, zie methylprednisolon	64	Vancocin, zie vancomycine	21
Sorafenib	59	Vancomycine, zie antibiotica	21
Spidifen, zie ibuprofen	46	Velcade, zie bortezomib	56
Spiramycine, zie antibiotica	21	Velosef, zie cefradine	21
Stadium, zie dexketoprofen	46	Venlafaxine	25
Stivarga, zie regorafenib	59	Vepesid, zie etoposide	56
Stribild, zie elvitegravir/cobicistat	29	Vfend, zie voriconazol	38
Striant, zie testosteron	30	Vibramycin, zie doxycycline	21
Stocrin, zie efavirenz	29	Vidaza, zie azacitidine	56
Strepfen, zie flurbiprofen	46	Vimovo, zie naproxen	46
Strumazol, zie thiamazol	15	zie omeprazol	55
Surgam, zie tiaprofeenzuur	46	Vinblastine, zie oncologische middelen (cytostatisch)	56
Sustanon, zie testosteron	30	Vincristine, zie oncologische middelen (cytostatisch)	56
Symtuza, zie darunavir/cobicistat	29	Vinflunine, zie oncologische middelen (cytostatisch)	56
Synjardy, zie metformine	58	Vinorelbine, zie oncologische middelen (cytostatisch)	56
Tafinlar, zie dabrafenib	59	Viramune, zie nevirapine	29
Tagamet, zie cimetidine	33	Vitafo, div smaken, zie enterale voeding met vit K	51
Tamoxifen	26	Vitamine K, zie combinatiepreparaten met vitamine K	20
Tarceva, zie erlotinib	59	Vitelle Sint Janskruid, zie hypericum	18
Targocid, zie teicoplanine	21	Vogel hyperisan tinctuur, zie hypericum	18
Tavanic, zie levofloxacin	21	Vogel hypericum oer, zie hypericum	18
Taxotere, zie docetaxel	56	Vokanamet, zie metformine	58
Tazocin, zie piperacilline	21	Voltaren, zie diclofenac	46
Tedizolid, zie antibiotica	21	Vortioxetine, zie serotonine-heropnameremmers	25
Tegafur, zie oncologische middelen (cytostatisch)	56	Voriconazol	38
Tegretol, zie carbamazepine	17	Vumon, zie teniposide	56
Teicoplanine, zie antibiotica	21	Xeloda, zie capecitabine	50
Telzir, zie fosamprenavir	29	Xcyst, zie methenamine	21
Temodal, zie temozolomide	56	Xifaxan, zie rifaximine	19
Temoporfine, zie oncologische middelen (cytostatisch)	56	Xigduo, zie metformine	58
Temozolomide, zie oncologische middelen (cytostatisch)	56	Xtandi, zie enzalutamide	61
Teniposide, zie oncologische middelen (cytostatisch)	56	Xydalba, zie dalbavancine	21
Tepadina, zie thiotepa	56	Yondelis, zie trabectedine	56
Terifflunomide	57	Zafen, zie ibuprofen	46
Testim, zie testosteron	30	Zanosar, zie streptozocine	56
Testoderm, zie testosteron	30	Zavedos, zie idarubicine	56
Testosteron, zie androgenen en anabole steroiden	30	Zinacef, zie cefuroxim	21
Tetracycline, zie antibiotica	21	Zinnat, zie cefuroxim	21
Teysuno, zie tegafur	56	Zitromax, zie azitromycine	21
Thelin, zie sitaxentan	54	Zolof, zie sertraline	25
Thiamazol, zie thyreostatica	15	Zyloric, zie allopurinol	27
Thiotepa, zie oncologische middelen (cytostatisch)	56	Zyvoxid, zie linezolid	21
Thiosix, zie tioguanine	56		
Thyrax, zie levothyroxine	41		