

INTERAZIONI DEI NUOVI ANTICOAGULANTI ORALI

A cura del Dott. Giuseppe Cozza

I nuovi anticoagulanti orali (NAO), approvati per la prevenzione e il trattamento del tromboembolismo venoso e dell'embolismo sistemico e cerebrale nella fibrillazione atriale (FA) ¹, sono in procinto di rimpiazzare il warfarin nella prevenzione dell'ictus ². In virtù del fatto che il loro effetto anticoagulante è più prevedibile e stabile, i NAO dovrebbero dimostrarsi più sicuri rispetto agli antagonisti della vitamina K (AVK) ³. Il monitoraggio laboratoristico di routine non è necessario con gli inibitori della trombina e del fattore Xa, tuttavia non devono essere sottovalutate potenziali interazioni farmacodinamiche ⁴.

NUOVI ANTICOAGULANTI ORALI

- **DABIGATRAN**

- Interazioni farmacocinetiche con altri farmaci

Dabigatran exetilato, non essendo metabolizzato dal CYP450, ha un basso potenziale di interazioni clinicamente rilevanti con i farmaci metabolizzati da tale citocromo ⁵. D'altra parte, essendo questo farmaco un substrato della P-glicoproteina 1 (P-gp) ⁶, la sua co-somministrazione con forti inibitori (es. ketoconazolo e verapamil) o induttori (es. rifampicina, erba di San Giovanni, carbamazepina e fenitoina) della P-gp dovrebbe essere evitata ⁷. Non sono richiesti aggiustamenti della dose con l'utilizzo concomitante di amiodarone (sebbene sia un induttore della P-gp), mentre nei pazienti che utilizzano verapamil, la dose di dabigatran dovrebbe essere ridotta da 150 mg a 110 mg divisi in 2 somministrazioni giornaliere ⁸. Il dronedarone non dovrebbe essere co-somministrato con dabigatran, poiché i livelli di quest'ultimo aumenterebbero fino a due volte ⁹. In generale, dabigatran exetilato dovrebbe essere somministrato almeno 2 ore prima di assumere qualsiasi inibitore della P-gp ¹⁰. Atorvastatina (substrato del CYP3A4), diclofenac (substrato del CYP2C9) e digossina (inibitore della P-gp) hanno un impatto limitato su efficacia, sicurezza e tollerabilità del dabigatran ¹¹; l'assorbimento di quest'ultimo viene ridotto dalla co-somministrazione di anti-acidi come gli inibitori di pompa protonica (IPP) ¹², anche se questo effetto è di rado clinicamente rilevante. La biodisponibilità del dabigatran aumenta dopo la co-somministrazione di ketoconazolo ¹³ o chinidina ¹⁴ e diminuisce dopo la co-somministrazione di rifampicina ¹⁵. Dunque, tali associazioni dovrebbero essere evitate.

➤ Interazioni farmacodinamiche con altri farmaci

La co-somministrazione di dabigatran con altri farmaci anticoagulanti/antiplateletici dovrebbe essere evitata e/o limitata nel tempo, ad es. il clopidogrel incrementa la AUC e la Cmax del dabigatran rispettivamente del 30 e del 40%¹⁶. Inoltre, la co-somministrazione del dabigatran con aspirina (o diclofenac) richiede prudenza a causa dell'alto rischio di sanguinamento¹⁷.

• **RIVAROXABAN**

➤ Interazioni farmacocinetiche con altri farmaci

La co-somministrazione di rifampicina con rivaroxaban (forte induttore del CYP3A4) determina una riduzione media dei valori di circa il 50% nella AUC di quest'ultimo⁸. Dunque, bisogna attendersi riduzioni della concentrazione plasmatica del rivaroxaban nei pazienti che in concomitanza assumono altri forti induttori del CYP3A4 (es. fenitoina, carbamazepina, fenobarbitale ed erba di San Giovanni). Perciò, è necessario prestare attenzione a tali associazioni. La co-somministrazione di claritromicina o eritromicina (forti induttori del CYP3A4 ed inibitori moderati della P-gp) determina un incremento modesto e clinicamente irrilevante nella media dei valori della AUC e della Cmax del rivaroxaban¹⁸. Al contrario, la co-somministrazione di rivaroxaban con forti inibitori del CYP3A4 e della P-gp (ketoconazolo o ritonavir) portano ad un incremento nella media dei valori della AUC e della Cmax, i quali si traducono in un rischio maggiore di sanguinamento^{19,20}. In definitiva, è controindicato il trattamento contemporaneo con rivaroxaban e forti inibitori sia del CYP3A4 che della P-gp.

➤ Interazioni farmacodinamiche con altri farmaci

Non sono stati riportati significativi effetti farmacodinamici durante la co-somministrazione di rivaroxaban e aspirina²¹ o clopidogrel²². Peraltro, i dati derivanti da uno studio non hanno evidenziato un prolungamento significativo del tempo medio di sanguinamento da parte del clopidogrel nei soggetti in trattamento con rivaroxaban²³. Allo stesso modo, la co-somministrazione di rivaroxaban (15 mg) con naprossene (500 mg) per 2 giorni consecutivi non è associata ad un prolungamento clinicamente significativo del tempo di sanguinamento²⁴. Infine, a causa dell'effetto additivo, è da scoraggiare l'uso concomitante di rivaroxaban con altri anti-coagulanti, come ad es. l'enoaparina (inibitore del fattore Xa)^{17,25}.

- **APIXABAN**

- Interazioni farmacocinetiche con altri farmaci

L'associazione di forti induttori del CYP3A4 e della P-gp (es. fenitoina, carbamazepina, fenobarbital, rifampicina, erba di San Giovanni) può portare ad una riduzione delle concentrazioni plasmatiche di apixaban, è dunque necessario prestare attenzione in questi casi ²⁶. L'uso di apixaban è sconsigliato anche nei pazienti in trattamento con forti inibitori del CYP3A4 e della P-gp (es. ketoconazolo e ritonavir), i quali possono incrementare drammaticamente le sue concentrazioni plasmatiche ²⁷⁻²⁹. Al contrario non sono necessari aggiustamenti del dosaggio di apixaban quando co-somministrato con moderati/deboli inibitori del CYP3A4 (es. diltiazem) o della P-gp (es. naprossene).

- Interazioni farmacodinamiche con altri farmaci

Apixaban può essere co-somministrato in sicurezza con aspirina o clopidogrel nei pazienti con FA ³⁰ ma non in quelli con sindrome coronarica acuta ³¹. Anche per apixaban, come per il rivaroxaban, è sconsigliata l'associazione con eparine a basso peso molecolare.

- **EDOXABAN**

- Interazioni farmacocinetiche con altri farmaci

Il trattamento concomitante con edoxaban è controindicato nei soggetti che assumono ritonavir, ciclosporina, eritromicina, azitromicina, claritromicina, ketoconazolo, itraconazolo, perché questi farmaci incrementano le sue concentrazioni plasmatiche allo stato stazionario ³². Il metabolismo dell'edoxaban è anche ampiamente influenzato da inibitori o induttori della P-gp. La dose di edoxaban dovrebbe essere dimezzata quando co-somministrato con inibitori della P-gp (dronedarone, chinidina, verapamil) ^{33,34}, mentre non sono necessari aggiustamenti della dose quando edoxaban viene co-somministrato con amiodarone ³⁵.

- Interazioni farmacodinamiche con altri farmaci

In linea con gli altri NAO, anche edoxaban ha importanti interazioni farmacodinamiche con gli antibiotici (claritromicina, eritromicina, rifampicina), gli anticoagulanti (enoxaparina, warfarin), i FANS (ketoprofene, naprossene) e farmaci che modificano la funzione piastrinica (naprossene, clopidogrel, aspirina) ³⁶⁻³⁸. Le interazioni di edoxaban con alte o basse dosi di

aspirina (100-325 mg) o di naprossene (500 mg) somministrate a soggetti sani, sembrano non essere clinicamente rilevanti ³⁸; inoltre, l'inibizione dell'aggregazione piastrinica da parte di basse/alte dosi di aspirina o di naprossene non è influenzata da edoxaban ³⁸.

➤ Interazioni farmacocinetiche o farmacodinamiche dei NAO con cibo e prodotti a base di erbe

Non ci sono evidenze disponibili circa il rischio inerente la co-somministrazione di NAO e cibo o medicinali a base di erbe.

È presumibile che l'erba di San Giovanni, potente induttore della P-gp e del CYP3A4, riduca le concentrazioni plasmatiche di dabigatran (substrato della P-gp) e di rivaroxaban o apixaban (substrati della P-gp e del CYP3A4). Ne deriva che tali associazioni dovrebbero essere effettuate con cautela per quanto riguarda dabigatran, ed evitate per rivaroxaban o apixaban ⁷. Tuttavia, le informazioni relative a siffatte interazioni di tipo farmacocinetico sono solo teoriche e non ci sono, ad oggi, evidenze dirette; inoltre al momento nessun dato relativo ad interazioni di tipo farmacodinamico è disponibile. Nella seguente tabella sono riassunte le interazioni farmacologiche rilevanti dei NAO (dabigatran, rivaroxaban, apixaban, edoxaban):

	FARMACI LIBERAMENTE UTILIZZABILI	FARMACI DA UTILIZZARE CON CAUTELEA	FARMACI DA EVITARE	FARMACI CHE POTENZIANO O L'EFFETTO	FARMACI CHE RIDUCONO L'EFFETTO
DABIGATRAN	Amiodarone Atorvastatina (CYP3A4) Claritromicina Diclofenac (CYP2C9) Digossina (P-gp)	Chinidina Chinino Verapamil	Carbamazepina Ciclosporina Dronedarone Ketoconazolo Fenitoina Rifampicina Iperico Verapamil	Amiodarone Dronedarone Ketoconazolo Chinidina Chinino Verapamil	Inibitori di pompa
RIVAROXABAN APIXABAN EDOxabAN	Atorvastatina Claritromicina Digossina Eritromicina Fluconazolo Midazolam	Carbamazepina Iperico Fenitoina Rifampicina	Amiodarone Cloramfenicolo Claritromicina Ciclosporina Dronedarone Itraconazolo Ketoconazolo Chinidina Chinino Ritonavir Verapamil	Azitromicina Claritromicina Ciclosporina Diltiazem Dronedarone Eritromicina Itraconazolo Ketoconazolo Naprossene Chinidina Ritonavir Antifungini sistemici Verapamil	Carbamazepina Iperico Fenobarbital Fenitoina Rifampicina
			Il trattamento concomitante con <u>edoxaban</u> è controindicato anche nei soggetti che assumono <u>eritromicina</u> ed <u>azitromicina</u> .	La dose di <u>edoxaban</u> dovrebbe essere dimezzata quando il farmaco è co-somministrato con <u>dronedarone</u> , <u>chinidina</u> , o <u>verapamil</u> ; Non sono necessari aggiustamenti della dose di <u>amiodarone</u> .	La co-somministrazione di <u>apixaban</u> e rifampicina determina una riduzione significativa nella media della AUC e della Cmax di <u>apixaban</u> .

RILEVANZA CLINICA E CONCLUSIONI

- **NAO**

- Studi di fase 3³ su larga scala e valutazioni nella reale pratica clinica hanno definitivamente stabilito che l'utilizzo dei NAO (rispetto a warfarin) è ben tollerato, e che le reazioni avverse (rischio di sanguinamento intra-cerebrale) sono, da un punto di vista clinico, quantitativamente e qualitativamente meno rilevanti di quelle derivanti dall'utilizzo di warfarin^{39,40};
- La farmacocinetica degli inibitori del fattore Xa può essere influenzata dalla co-somministrazione di induttori/inibitori del CYP3A4 e della P-gp^{41,42,43}, in particolare: potenti inibitori del CYP3A4 e della P-gp (es. ketoconazolo o inibitori della proteasi del HIV) dovrebbero essere evitati⁴⁴, mentre bisogna porre attenzione alla co-somministrazione di potenti induttori degli stessi enzimi (es. carbamazepina, fenitoina)⁴⁵;
- Forti inibitori/induttori della P-gp non dovrebbero essere co-somministrati con dabigatran (substrato specifico per P-gp);
- Ad oggi, sono disponibili poche informazioni sulle interazioni dei NAO con il cibo, la maggior parte dei prodotti erboristici ed i farmaci OTC, tutte sostanze in grado di modificare l'attività della P-gp, motivo per cui la loro capacità di interferire con il potenziale anticoagulante dei NAO dovrebbe essere attentamente analizzato.

Bibliografia

1. Chan NC, Paikin JS, Hirsh J, Lauw MN, Eikelboom JW, Ginsberg JS. New oral anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation: impact of study design, double counting and unexpected findings on interpretation of study results and conclusions. *Thromb Haemost* 2014;111(5):798–807.
2. American College of Cardiology F, American Heart A, European Society of C, Heart Rhythm S, Wann LS, Curtis AB, et al. Management of patients with atrial fibrillation (compilation of 2006 ACCF/AHA/ESC and 2011 ACCF/AHA/HRS recommendations): a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation* 2013;127(18):1916–26.
3. Di Minno A, Spadarella G, Prisco D, Scalera A, Ricciardi E, Di Minno G. Antithrombotic drugs, patient characteristics, and gastrointestinal bleeding: clinical translation and areas of research. *Blood Rev* 2015;29(5):335–43.
4. Di Minno G, Ricciardi E, Scalera A. Laboratory tests during direct oral anticoagulant treatment? *No Intern Emerg Med* 2013;8(5):367–70.
5. Blech S, Ebner T, Ludwig-Schwellinger E, Stangier J, Roth W. The metabolism and disposition of the oral direct thrombin inhibitor, dabigatran, in humans. *Drug Metab Dispos* 2008;36(2):386–99.
6. Scaglione F. New oral anticoagulants: comparative pharmacology with vitamin K antagonists. *Clin Pharmacokinet* 2013;52(2):69–82.
7. Walenga JM, Adiguzel C. Drug and dietary interactions of the new and emerging oral anticoagulants. *Int J Clin Pract* 2010;64(7):956–67.
8. Eriksson BI, Quinlan DJ, Weitz JI. Comparative pharmacodynamics and pharmacokinetics of oral direct thrombin and factor xa inhibitors in development. *Clin Pharmacokinet* 2009;48(1):1–22
9. Eisert WG, Huel N, Stangier J, Wiene W, Clemens A, van Ryn J. Dabigatran: an oral novel potent reversible nonpeptide inhibitor of thrombin. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010; 30(10):1885–9.
10. Hartter S, Sennewald R, Nehmiz G, Reilly P. Oral bioavailability of dabigatran etexilate (Pradaxa((R))) after co-medication with verapamil in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2013;75(4):1053–62.
11. Di Minno A, Spadarella G, Prisco D, Franchini M, Lupoli R, Di Minno MN. Clinical judgment when using coagulation tests during direct oral anticoagulant treatment: a concise review. *Semin Thromb Hemost* 2013;39(7):840–6.
12. Stangier J, Eriksson BI, Dahl OE, Ahnfelt L, Nehmiz G, Stahle H, et al. Pharmacokinetic profile of the oral direct thrombin inhibitor dabigatran etexilate in healthy volunteers and patients undergoing total hip replacement. *J Clin Pharmacol* 2005;45(5):555–63.
13. Seiffge D, Nedeltchev K, Lyrer P. The new anticoagulants - their role in secondary prevention of thromboembolism after stroke. *Ther Umsch* 2012;69(9):517–22.

14. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361(12):1139–51.
15. Chin PK, Barclay ML, Begg EJ. Rifampicin and dabigatran etexilate: a place for laboratory coagulation monitoring. *Br J Clin Pharmacol* 2013;75(2):554–5.
16. Wang Y, Bajorek B. New oral anticoagulants in practice: pharmacological and practical considerations. *Am J Cardiovasc Drugs* 2014;14(3):175–89.
17. Nutescu E, Chuatrisorn I, Hellenbart E. Drug and dietary interactions of warfarin and novel oral anticoagulants: an update. *J Thromb Thrombolysis* 2011;31(3):326–43.
18. Gnoth MJ, Buetehorn U, Muenster U, Schwarz T, Sandmann S. In vitro and in vivo P-glycoprotein transport characteristics of rivaroxaban. *J Pharmacol Exp Ther* 2011; 338(1):372–80.
19. Kubitzka D, Roth A, Becka M, Alatrach A, Halabi A, Hinrichsen H, et al. Effect of hepatic impairment on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of a single dose of rivaroxaban, an oral, direct Factor Xa inhibitor. *Br J Clin Pharmacol* 2013;76(1):89–98.
20. Rathbun RC, Liedtke MD. Antiretroviral drug interactions: overview of interactions involving new and investigational agents and the role of therapeutic drug monitoring for management. *Pharmaceutics* 2011;3(4):745–81.
21. Kubitzka D, Becka M, Mueck W, Zuehlsdorf M. Safety, tolerability, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of rivaroxaban – an oral, direct factor Xa inhibitor – are not affected by aspirin. *J Clin Pharmacol* 2006;46(9):981–90.
22. Mueck W, Stampfuss J, Kubitzka D, Becka M. Clinical pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of rivaroxaban. *Clin Pharmacokinet* 2014;53(1):1–16.
23. Kubitzka D, Becka M, Mueck W, Schwes S. Effect of co-administration of rivaroxaban and clopidogrel on bleeding time, pharmacodynamics and pharmacokinetics: a phase I study. *Pharmaceutics (Basel)* 2012;5(3):279–96.
24. Kubitzka D, Becka M, Mueck W, Zuehlsdorf M. Rivaroxaban (BAY 59-7939) –an oral, direct Factor Xa inhibitor – has no clinically relevant interaction with naproxen. *Br J Clin Pharmacol* 2007;63(4):469–76.
25. Di Minno A, Spadarella G, Spadarella E, Tremoli E, Di Minno G. Gastrointestinal bleeding in patients receiving oral anticoagulation: current treatment and pharmacological perspectives. *Thromb Res* 2015;136(6):1074–81.
26. Lippi G, Favaloro EJ, Mattiuzzi C. Combined administration of antibiotics and direct oral anticoagulants: a renewed indication for laboratory monitoring? *Semin Thromb Hemost* 2014;40(7):756–65.
27. Cabral KP. Pharmacology of the new target-specific oral anticoagulants. *J Thromb Thrombolysis* 2013;36(2):133–40.

28. Wang L, Zhang D, Raghavan N, Yao M, Ma L, Frost CE, et al. In vitro assessment of metabolic drug-drug interaction potential of apixaban through cytochrome P450 phenotyping, inhibition, and induction studies. *Drug Metab Dispos* 2010;38(3):448–58.
29. Carreiro J, Ansell J. Apixaban, an oral direct factor Xa inhibitor: awaiting the verdict. *Expert Opin Investig Drugs* 2008;17(12):1937–45. Prom R, Spinler SA. The role of apixaban for venous and arterial thromboembolic disease. *Ann Pharmacother* 2011;45(10):1262–83.
30. Frost C, Wang J, Nepal S, Schuster A, Barrett YC, Mosqueda-Garcia R, et al. Apixaban, an oral, direct factor Xa inhibitor: single dose safety, pharmacokinetics, pharmacodynamics and food effect in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2013;75(2):476–87.
31. Committee AS, Investigators, Alexander JH, Becker RC, Bhatt DL, Cools F, et al. Apixaban, an oral, direct, selective factor Xa inhibitor, in combination with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome: results of the Apixaban for Prevention of Acute Ischemic and Safety Events (APPRAISE) trial. *Circulation* 2009;119(22):2877–85.
32. Bounameaux H, Camm AJ. Edoxaban: an update on the new oral direct factor Xa inhibitor. *Drugs* 2014;74(11):1209–31.
33. Mendell J, Zahir H, Matsushima N, Noveck R, Lee F, Chen S, et al. Drug-drug interaction studies of cardiovascular drugs involving P-glycoprotein, an efflux transporter, on the pharmacokinetics of edoxaban, an oral factor Xa inhibitor. *Am J Cardiovasc Drugs* 2013; 13(5):331–42.
34. Ruff CT, Giugliano RP, Antman EM, Crugnale SE, Bocanegra T, Mercuri M, et al. Evaluation of the novel factor Xa inhibitor edoxaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation: design and rationale for the effective anticoagulation with factor xA next generation in atrial fibrillation-thrombolysis in myocardial infarction study 48 (ENGAGE AF- TIMI 48). *Am Heart J* 2010;160(4):635–41.
35. Bathala MS, Masumoto H, Oguma T, He L, Lowrie C, Mendell J. Pharmacokinetics, biotransformation, and mass balance of edoxaban, a selective, direct factor Xa inhibitor, in humans. *Drug Metab Dispos* 2012;40(12):2250–5.
36. Harder S. Pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation of rivaroxaban: considerations for the treatment of venous thromboembolism. *Thromb J* 2014;12:22.
37. Mendell J, Noveck RJ, Shi M. A randomized trial of the safety, pharmacokinetics and pharmacodynamics of edoxaban, an oral factor Xa inhibitor, following a switch from warfarin. *Br J Clin Pharmacol* 2013;75(4):966–78.
38. Mendell J, Lee F, Chen S, Worland V, Shi M, Samama MM. The effects of the antiplatelet agents, aspirin and naproxen, on pharmacokinetics and pharmacodynamics of the anticoagulant edoxaban, a direct factor Xa inhibitor. *J Cardiovasc Pharmacol* 2013;62(2): 212–21.

39. Graham DJ, Reichman ME, Wernecke M, Zhang R, Southworth MR, Levenson M, et al. Cardiovascular, bleeding, and mortality risks in elderly Medicare patients treated with dabigatran or warfarin for nonvalvular atrial fibrillation. *Circulation* 2015;131(2):157–64.
40. Beyer-Westendorf J, Ebertz F, Forster K, Gelbricht V, Michalski F, Kohler C, et al. Effectiveness and safety of dabigatran therapy in daily-care patients with atrial fibrillation. Results from the Dresden NOAC Registry. *Thromb Haemost* 2015;113(6):1247–57.
41. Gnoth MJ, Buetehorn U, Muenster U, Schwarz T, Sandmann S. In vitro and in vivo P-glycoprotein transport characteristics of rivaroxaban. *J Pharmacol Exp Ther* 2011; 338(1):372–80.
42. Weinz C, Schwarz T, Kubitz D, Mueck W, Lang D. Metabolism and excretion of rivaroxaban, an oral, direct factor Xa inhibitor, in rats, dogs, and humans. *Drug Metab Dispos* 2009;37(5):1056–64.
43. Harder S, Graff J. Novel oral anticoagulants: clinical pharmacology, indications and practical considerations. *Eur J Clin Pharmacol* 2013;69(9):1617–33.
44. Klausner W, Dutsch M. Practical management of new oral anticoagulants after total hip or total knee arthroplasty. *Musculoskelet Surg* 2013;97(3):189–97.
45. Zaccara G, Perucca E. Interactions between antiepileptic drugs, and between antiepileptic drugs and other drugs. *Epileptic Disord* 2014;16(4):409–31.