

Digoxine + Darifenacine

A

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Data on file Novartis, geciteerd in Clin Pharmacokinet 2006;45:325-50 (artikel van Novartis)	digoxine + darifenacine	toename Cmax en AUC digoxine met 20% resp. 16% bij combinatie digoxine 250 µg 1 dd en darifenacine 30 mg 1 dd gedurende meerdere dagen in vergelijking met digoxine en placebo in studie onder 24 gezonde mannen. Geen verandering in renale Cl digoxine. Auteurs: no specific dosage recommendations are given for administration of digoxine with darifenacin. → GIC: dosering darifenacine was hoog, normaal 7.5-15 mg 1 dd.	1A
SPC Emselex	digoxine + darifenacine	darifenacine 30 mg 1 dd tegelijkertijd toegediend met digoxine bij steady state resulteerde in kleine toename in digoxine blootstelling (AUC:16% en Cmax:20%). (Dezelfde informatie als Data on file Novartis)	2A

Overig	Stof	Effect
SPC Emselex	digoxine + darifenacine	standaard therapeutische geneesmiddelmonitoring voor digoxine uitvoeren bij starten en beëindigen van een behandeling met darifenacine als ook bij veranderen van de darifenacine dosering. Scientific Discussion Emselex bevat geen aanvullende informatie.

Opmerkingen

Risicogroep	
-------------	--

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WFG	Ja	Nee	4 september 2007

Digoxine + Ivacaftor

B

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
SPC Kalydeco + Procedural steps taken and scientific information after the authorisation II/0014/G, 17-2-2015. www.ema.europa.eu. Geraadpleegd 20-4-2015.	digoxine + ivacaftor	↑ blootstelling digoxine 1.3x door ivacaftor. Regime: ivacaftor 150 mg 2 dd, digoxine 0.25 mg eenmalig, studie bij gezonde personen. Voorzichtig en controleer op passende wijze bij combinatie met digoxine.	1A
SPC Kaftrio	digoxine + ivacaftor/ tezacaftor/ elexacaftor	↑ AUC digoxine 1.3x door ivacaftor of met ivacaftor/tezacaftor, wat overeenkomt met een zwakke remming van P-gp door IVA.	1A

Overig	Stof	Effect
EPAR Kalydeco	digoxine + ivacaftor	digoxine is P-gp substraat. Ivacaftor is een zwakke remmer van P-gp. in vitro studies of interactions of ivacaftor with digoxin indicated that ivacaftor and M1 (but not M6) inhibit P-gp.
SPC Kaftrio	digoxine + ivacaftor/ tezacaftor/ elexacaftor	bij combinatie met digoxine is voorzichtigheid en gepaste controle geboden.

Opmerkingen

Pubmed, Stockley, Hansten, SPC Lanoxin: --

Label Information Kalydeco USA: geeft hetzelfde advies als SPC.

Risicogroep	
-------------	--

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WFG	Ja	Nee	12 mei 2015

Digoxine + Telmisartan

C

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Stangier J. J Clin Pharmacol. 2000;40:1373-9.	digoxine + telmisartan	toename Cmax digoxine 1.5x (1.7 → 2.5 ng/ml), toename AUC _{144-168h} 1.2x (13.9 → 17 ng.h/ml), toename Cmin 1.1x (0.42 → 0.47 ng/ml) door telmisartan. Geen verschil in veiligheid/verdraagzaamheid tussen combi en digoxine monotherapie, alleen milde/matige bijwerkingen. Regime: 7 dagen digoxine (dag 1: 0,5 mg ochtend + 0,25 mg avond, dag 2-7: 0,25 mg avond) met/zonder telmisartan 120 mg 1dd ochtend. Studie onder 12 gezonde vrijwilligers. Auteurs: vanwege klein verschil in dalspiegels digoxine interactie waarschijnlijk klinisch niet relevant. Doseringsaanpassing bij combi niet noodzakelijk, monitor echter digoxinespiegel bij starten/wijzigen telmisartan.	3A
SPC Dinortes	digoxine + telmisartan	zelfde getallen als Stangier. Bij starten, wijzigen en staken van telmisartan moet de digoxinespiegel gecontroleerd worden om binnen het therapeutisch bereik te blijven.	1A

Opmerkingen

SPC Lanoxin: niet genoemd.

Hansten: bespreekt alleen fabrikanteninfo (Micardis). Advies: monitor digoxinespiegel en let op signalen van dogoxinetoxiciteit bij gebruik combinatie. Mechanisme onbekend.

Stockley: bespreekt Stangier 2000. Monitor wel vaker digoxine-effecten (bijv. bradycardie) en –spiegels, pas zo nodig de digoxinedosering aan. Mechanisme: P-gp remming door telmisartan gezien in vitro.

Risicogroep	
-------------	--

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WFG	Ja	Nee	10 mei 2016

Digoxine + Maribavir	D
----------------------	---

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Song IH. J Clin Pharmacol 2020;60:96-106. doi: 10.1002/jcph.1504.	Digoxine + Maribavir	↑digoxine AUC 1.21x en Cmax 1.25x. Regime: digoxine 0.5 mg 1x met maribavir 400 mg 2dd voor 8 dagen; 17 vrijwilligers. Auteurs: maribavir's effect on the pharmaco- kinetics of P-gp substrates should be evaluated individually, and caution should be exercised with P-gp substrates with narrow therapeutic windows.	3A
SPC + EPAR Livtency	Digoxine + Maribavir	zelfde getallen als Song 2008.	2A

Overig	Stof	Effect
SPC + EPAR Livtency	Digoxine + Maribavir	Advies: de dosis van gevoelige P-gp substraten zoals digoxine moet mogelijk worden verlaagd. Since digoxin has a relatively high bioavailability (60-80%) and it is not regarded as a sufficiently sensitive probe substrate for P-gp inhibition in the intestine, these data are indicative of P-gp inhibition, and could be even more pronounced for P-gp substrates with lower oral bioavailability.

Opmerkingen

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WG IA	Ja	Nee	5 oktober 2023

Digoxine + Sitagliptine

D

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Miller J. Clin Pharmacol Ther 2006;79:P24 (abstract)	digoxine + sitagliptine	toename AUC digoxine met 11% bij combinatie digoxine 0,25 mg/dag en sitagliptine 100 mg/dag (n=12) gedurende min. 10 dagen toename AUC digoxine met 18% bij combinatie digoxine 0,25 mg/dag en sitagliptine 200 mg/dag (n=20) gedurende 10 dagen. Klein effect op C _{max} , C _{24h} en renale Cl digoxine (waarden niet gegeven). Geen effect op T _{max} . Auteurs: although sitagliptin has a modest effect on the plasma pharmacokinetics of digoxine, the effects are considered not to be clinically meaningful.	0A
SPC Januvia	digoxine + sitagliptine	toename AUC digoxine met 11% en C _{max} met 18%, na dagelijkse toediening digoxine 0.25 mg en sitagliptine 100 mg gedurende 10 dagen.	2A
Scientific Discussion Xelvia NB: naam product in NL Januvia, in Engeland Xelvia2	digoxine + sitagliptine	toename C _{max} digoxine met 18% bij combinatie met 100 mg sitagliptine en met 24% bij 200 mg.	2A
Overig			
	Stof	Effect	
SPC Januvia	digoxine + sitagliptine	sitagliptine had gering effect op de digoxinespiegel. Geen aanpassing dosering digoxine aanbevolen, maar patiënten met risico op digoxinetoxiciteit moeten hierop worden gecontroleerd als sitagliptine en digoxine gelijktijdig worden toegediend.	

Opmerkingen

GIC: in het verleden zijn digoxine-interacties als Ja/Ja beoordeeld, als de digoxinespiegel toenam met factor 2-5. Het gaat hier om een kleinere toename.

Risicogroep	
-------------	--

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WFG	Ja	Nee	2 september 2007

Digoxine + Canagliflozine

E

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
SPC Invokana	digoxine + canagliflozine	toename AUC digoxine met 20% en Cmax met 36%, waarschijnlijk door P-gp-remming Regime: canagliflozine 300 mg/dag gedurende 7 dagen, digoxine 0.5 mg op dag 1 gevolgd door 0,25 mg/dag gedurende 6 dagen	1A

Overig	Stof	Effect
http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2013/204042Orig1s000ClinPharmR.pdf Geometric mean ratio = ratio met / ratio zonder canagliflozine	digoxine + canagliflozine	Geometric mean ratio AUC digoxine 1.20, Cmax 1.36 (outside 80%-125% limit) Regime: digoxine 0,5 mg op dag 1, gevolgd door 0,25 mg/dag gedurende 6 dagen, canagliflozine 300 mg/dag gedurende 7 dagen Major interaction pathway: P-gp remming

Opmerkingen

Hansten: canagliflozine modestly increases digoxin concentrations; some patients may experience increased digoxin effect or toxicity.

Risicogroep	
-------------	--

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WFG	Ja	Nee	23 september 2014

Digoxine + Ticagrelor

F

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Teng R. Eur J Clin Pharmacol 2013;69:1801-8. doi: 10.1007/s00228-013-1543-3. *GIC: normale dosering is 180 mg/dag	digoxine + ticagrelor	toename digoxine Cmax 75% (van 1.8 naar 3.0 ng/ml), Cmin met 31% (van 0.5 naar 0.7 ng/ml), AUC met 28% (van 17 naar 21 ng*h/ml), t1/2 van 42 naar 52h; geen wijziging renale klaring digoxine. Regime: ticagrelor 400 mg/dag* of placebo op dag 1-16, en digoxine 0.25 mg 2dd op dag 6 en 0.25 mg/dag op dag 7-14; 20 vrijwilligers, randomized, double-blind, two-period crossover study. Auteurs: these results indicate that ticagrelor is a weak inhibitor of the P-glycoprotein transporter. Based on these findings, it is recommended that serum concentrations of drugs like digoxin (P-gp substrates with a narrow therapeutic range) are monitored when initiating or changing ticagrelor therapy.	3A
SPC Brilique	digoxine + ticagrelor	toename Cmax en AUC digoxine met 75% resp. 28% na toevoeging van ticagrelor. Gemiddelde toename digoxinespiegel 30%, in enkele individuele gevallen maximale toename factor 2. → GIC: getallen uit Teng 2013.	1A

Overig	Stof	Effect
Teng R. Eur J Clin Pharmacol 2013;69:1801-8. doi: 10.1007/s00228-013-1543-3.	ticagrelor + digoxine	zie Teng bij Onderbouwend. andersom geen effect digoxine op kinetiek ticagrelor of actieve metaboliet AR-C124910XX.
SPC Brilique	digoxine + ticagrelor	het wordt aanbevolen plasmaspiegels te controleren bij middelen met kleine, P-gp afhankelijke therapeutische breedte, zoals digoxine of ciclosporine.

Opmerkingen

SPC Lanoxin noemt de interactie met ticagrelor niet.

Stockley, Hansten, Pubmed, clinicaltrials.gov, fabrikant Brilique: geen aanvullende informatie.

→ WFG 01-11-2011: combinatie wordt vooral in ziekenhuis gestart, een stijging van de digoxinespiegel wordt daar gemonitord. Toename digoxinespiegel met 30% is minder dan toename die je krijgt als de bestaande dosering met 0.0625 mg wordt verhoogd. Stijging AUC 28% klinisch niet relevant.

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WFG	Ja	Nee	24 maart 2015

Digoxine + Mirabegron

G

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Groen-Wijnberg M. Eur J Drug Metab Pharmacokinet 2017;42:417-29. doi: 10.1007/s13318-016-0350-5.	digoxine + mirabegron	toename digoxine AUC 1.27x en Cmax 1.29x Regime: digoxine 0.25 mg alleen en in combinatie met mirabegron 100 mg 1dd; 25 vrijwilligers. Auteurs: indicating that mirabegron is a weak inhibitor of P-gp in vivo; patients may require additional monitoring of digoxin concentrations with dose adjustments where necessary, due to its narrow therapeutic index.	3A
SPC Betmiga	digoxine + mirabegron	→ getallen uit Groen-Wijnberg 2017 toename AUC digoxine met 27% en AUC met 29% door mirabegron bij vrijwilligers Bij start combinatie in eerste instantie laagste dosering digoxine voorschrijven. Monitor digoxine-spiegel en titreer tot gewenste klinische effect.	1A

Overig	Stof	Effect

Opmerkingen

Stockley, Hansten, PubMed: geen gegevens.

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WFG	Ja	Nee	1 juli 2014

Digoxine + Tolvaptan

H

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Shoaf SE. J Clin Pharmacol 2011;51:761-9.	digoxine + tolvaptan	toename AUC digoxine 1.2x (19.9 → 23.4 ng.h/ml), toename Cmax 1.3x (1.8 → 2.34 ng/ml) en toename Cmin 1.2x (0.62 → 0.75), afname renale klaring digoxine met 59% (1.05 → 0.43 ml/min/kg) door tolvaptan (waarden bij steady-state digoxine). Geen ernstige bijwerkingen, wel 1x misselijkheid, 3x hoofdpijn, 1x rash tijdens combinatie. Regime: dag 1 en dag 12-16 tolvaptan 60 mg, dag 4: oplaaddosis digoxine ('s ochtends 0,5 mg, 's middags 0,25 mg), dag 5-16 digoxine 0,25 mg 1dd, 14 gezonde vrijwilligers Auteurs: mechanisme via P-gp, tolvaptan remt P-gP. Forse daling renale klaring digoxine mogelijk door meetfout. Combinatie met tolvaptan zorgt voor toename van urine output waardoor sterk verdunde urine samples en digoxine moeilijker meetbaar.	3A
SPC/EPAR Jinarc 2015	digoxine + tolvaptan	toename AUC digoxine 1.2x en Cmax 1.3x Regime: digoxine + tolvaptan 60 mg 1dd (meerdere dagen). Voorzichtigheid geboden, monitor op verschijnselen van overdosering van digoxine.	2A
SPC/EPAR Samsca 2009	digoxine + tolvaptan	conform Jinarc	

Overig	Stof	Effect
SPC/EPAR Jinarc 2015	tolvaptan + P-gp- remmers	voorzichtigheid geboden bij combinatie met P-gp-remmers met een smalle therapeutische index.

Opmerkingen

SPC digoxine: niets over interactie met tolvaptan of P-gp-remmers algemeen.

Hansten: bespreekt productinfo Samsca. De interactie zal ongemerkt blijven in vele patienten, maar sommigen kunnen last krijgen van extra bijwerkingen zoals veranderingen in hartgeleiding en maagdarmklachten. Advies: monitor op bijwerkingen van digoxine en veranderingen in de digoxinespiegel.

Stockley: bespreekt Shoaf 2011. Mechanisme: remming van P-gp door tolvaptan. De kleine stijging in digoxineconcentratie kan voor sommige patienten klinisch relevant zijn. Wees alert op bijwerkingen van digoxine zoals bradycardie, monitor de digoxinespiegel en pas zo nodig de dosering van digoxine aan.

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WFG	Ja	Nee	24 november 2015

Digoxine + (hydro)Kinine

I

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Aronson JK. Lancet 1981;i:1418.		toename digoxinespiegel van 0,63 naar 1,10 nmol/l en afname Clr van 2,32 naar 1,86 ml/min/kg, 4 dagen na start kinine. Regime: digoxine 0,25 mg 1dd + kinine 300 mg 4dd (n=4)	1A
Pedersen KE. Acta Med Scand 1985;218:229-32.		toename digoxinespiegel van 0,64 naar 0,80 ng/ml en toename 'urinary recovery' van 154,0 naar 181,5 ng/ml, een week na toevoeging kinine 250 mg/dag (dosering digoxine onbekend) bij 7 vrijwilligers; geen veranderingen in renale klaring. Na verhoging kininedosis (750 mg/dag) verdere stijging digoxinespiegel (getallen onbekend).	1A
Wandell M. Clin Pharmacol Ther 1980;28:425-30.		afname Cl _{tot} van 2,98 naar 2,22 ml/min/kg (-26%), toename t _{1/2} van 34,2 naar 51,8 u, toename Ae van 628,29 naar 772,52 ug(+23%), afname niet renale Cl van 1,2 naar 0,55 ml/min/kg (-55%) van digoxine na toevoeging kinine; geen verandering in Clr en Vd Regime: periode 1 - digoxine 1,0 mg iv eenmalig; periode 2 - kinine 200 mg 3dd 4 dagen vóór en 4 dagen na een 2 ^e eenmalige dosis digoxine 1,0 mg iv (4 vrijwilligers, 2 patiënten (TBC, MS). Comedicatie patiënt 1 (pulmonale TBC): isoniazide, erythromycine, streptomycine, rifampicine, ethionamide (in NL niet in de handel) Comedicatie patiënt 2 (multiple sclerose): chloorpromazine, lithiumcarbonaat	3A
Hedman A. Clin Pharmacol Ther 1990;47:20-6.		toename C _{ss} van 1,1 naar 1,2, afname biliaire klaring van 134 naar 87 ml/min (-34%) van digoxine; geen verandering in Clr Regime: periode 1 - digoxine 0,5-0,75 mg/dag gedurende 7 dagen; periode 2 - digoxine 0,38-0,5 mg + kinine 250 mg 3dd (n=8 vrijwilligers); bij deze studie is de dosering digoxine na toevoeging van kinine expres verlaagd, om intoxicatie te voorkomen. Verlaagde dosering digoxine i.c.m. kinine geeft echter gelijke spiegel als hoge dosering digoxine zonder kinine!	3A

Overig	Stof	Effect
Doering W. Am J Cardiol 1981;48:975-6.		toename digoxinespiegel van 1,02 naar 1,94 ng/ml na toevoeging kinine 750 mg/dag in 19 patiënten. Echter, in 17 andere patiënten werd na toevoeging van kinine geen overall verschil in digoxinespiegel gevonden. Bij 11 van deze 17 patiënten was er geen verandering van de spiegel, bij 2 patiënten een afname en bij 4 patiënten een stijging. → WFG: niet onderbouwend, onduidelijk waardoor verschillen worden veroorzaakt. Tevens dosering digoxine onbekend.

Opmerkingen

WFG: kinine is geen eerstekeusmiddel bij malaria. Het wordt voornamelijk kortdurend, in hoge doseringen en in de kliniek toegepast ('laatste redmiddel').

Hansten: minimize risk; geen dosisaanpassing digoxine nodig bij lage doses kinine. Bij hoge doses (> 600 mg/dag) monitoren voor verhoogde digoxineconcentraties en digoxinetoxiciteit.

Stockley: established interaction of clinical importance but only moderately documented; monitoren.

SPC Lanoxin: de serumspiegel van digoxine kan door gelijktijdige toediening van kinine worden verhoogd.

SPC Chinini sulfas: bij het gelijktijdig gebruik van digoxine en kinine kan de bloedplasmaconcentratie van digoxine toenemen.

Pubmed: --

Hydrokinine is chemisch verwant aan kinine en vertoont dezelfde kinetiek. Daarom is ook hydrokinine gekoppeld aan deze interactie.

Risicogroep	
Incidentie	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WFG	Ja	Nee	11 mei 2010

Digoxine + Voclosporine	J
-------------------------	---

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Ling SY. Br J Clin Pharmacol 2014;77:1039-50.	digoxine + voclosporine	↑digoxine Cmax 1.5x, AUC 1.25x and urinary excretion 1.2x Regime: digoxine 0.5 mg op dag 1 en 0.25 mg op dag 2-18, met de ochtenddosering voclosporine 0.4 mg/kg 2dd op dag 8-18; studie met 24 gezonde personen. Conclusion: voclosporin is considered a clinical inhibitor of P-gp.	3A
Spc + EPAR Lupkynis	digoxine + voclosporine	getallen als Ling 2014	2A

Overig	Stof	Effect
Spc + EPAR Lupkynis	P-gp-substraten + voclosporine	voclosporine remt P-gp; voorzichtigheid is geboden bij combi met gevoelige P-gp-substraten, met name die met een kleine therapeutische index (bijv. digoxine), waarbij patiënten op passende wijze gemonitord moeten worden zoals beschreven in de betreffende productinformatie. EPAR: based on <i>in vitro</i> studies, voclosporin is an inhibitor of P-gp, An <i>in vivo</i> study has been performed investigating the effects of multiple doses of voclosporin on digoxin, resulting in 1.5-fold increase in digoxin Cmax and 1.25-fold increase in AUC.

Opmerkingen

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WG IA	Ja	Nee	8 april 2024