

Digoxine + Vandetanib/Entrectinib/ Venetoclax

M 833A

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Johansson S. Clin Pharmacokinet 2014;53:837-47. doi: 10.1007/s40262-014-0161-2.	digoxine + vandetanib	toename AUC digoxine 23% (van 12.9 naar 15.9 ng*h/ml) en Cmax 29% (van 0.99 naar 1.29 ng/ml), afname renale klaring 9% Regime: digoxine 0.25 mg ± vandetanib 300 mg 1-malig; open-label, fase I studie met 14 vrijwilligers	3A
SPC + EPAR Caprelsa rev 2 23/01/2014	digoxine + vandetanib	getallen uit Johansson 2014.	2A
SPC/EPAR Rozlytrek	digoxine + entrectinib	digoxine: ↑AUC 1.2x en Cmax 1.3x; wordt als niet klinisch relevant beschouwd. Regime: digoxine, entrectinib 600 mg 1-malig. In vitro gegevens suggereren dat etrectinib P-gp kan remmen.	1A
Chiney MS. Xenobiotica 2018;48:904-10. doi: 10.1080/00498254.2017.1381779.	digoxine + venetoclax	↑Cmax digoxine 1.35x (1.6→2.2 ng/ml) en AUC 1.1x (35→38 ng*h/ml); vrijwel geen wijziging in t1/2, renale klaring en fractie onveranderd in urine. Regime: digoxine 0.5 mg 1-malig, met of zonder venetoclax 100 mg 1-malig, 30 min na ontbijt; 14 dagen wash-out tussen de 2 periodes; studie met 10 vrouwelijke vrijwilligers. Gebruikte dosis venetoclax is lager dan de therapeutische dosis vanwege het risico van reductie B-lymphocyten. Echter bij deze lagere dosis is de concentratie in de darm ~500x de in vitro P-gp IC50 (0.67 uM, I2/IC50>100). Therefore, the magnitude of increase in digoxin Cmax following repeated dosing of venetoclax at the clinically approved dose of 400 mg 1dd is not expected to exceed that observed in the current study to a clinically relevant extent.	3A
SPC Venclyxto	digoxine + venetoclax	getallen als Chiney 2018	2A

Overig	Stof	Effect
SPC + EPAR Caprelsa rev 2 23/01/2014	digoxine + vandetanib	Bovendien kan het bradycardiale effect van digoxine het risico op QTc intervalverlenging en Torsade de Pointes door vandetanib doen toenemen. Daarom is een gepaste klinische opvolging en/of monitoring van de laboratoriumwaarden aanbevolen bij combinatie met digoxine en het is mogelijk dat deze patiënten een lagere dosis digoxine nodig hebben. Ten aanzien van andere P-gp substraten, zoals dabigatran, wordt klinische monitoring aanbevolen bij combinatie.
Caprelsa. Procedural steps taken and scientific information after the authorisation. 23/01/2014. www.ema.europa.eu. Geraadpleegd 24-11-2014.	vandetanib	Four drug-drug interactions between vandetanib and digoxin, omeprazole/ranitidine, metformin and midazolam were evaluated as post-authorisation measures for the marketing authorisation of Caprelsa (vandetanib). The results of these drug-drug interaction studies described adequately in section 4.5 of the SPC.
http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01561781?term=vandetanib&rank=4	digoxine + vandetanib	NCT01561781: Study in Healthy Volunteers to Assess the Pharmacokinetics (PK) of Digoxin Administered Alone and in Combination With Vandetanib.

SPC Venclyxto	digoxine + venetoclax	venetoclax remt P-gp-, BCRP- en OATP1B1 in vitro. Vermijd combinatie met P-gp- of BCRP-substraten met een smalle therapeutische index. Als dit niet kan, moet combinatie voorzichtig gebeuren. Voor een oraal toegediend P-gp- of BCRP-substraat dat gevoelig is voor remming in het gastro-intestinale kanaal, dient de toediening zo veel mogelijk gescheiden van venetoclax te gebeuren om een mogelijke interactie te minimaliseren. → GIC: we trekken geen analogie naar andere P-gp-substraten. PubMed levert niets op op de in het SPC genoemde substraten als dabigatran, everolimus en sirolimus.
Venclexta prod.info USA geraadpleegd 011119 www.accessdata.fda.gov/dru gsatfda_docs/label/2016/208 573s000lbl.pdf	P-gp-substraten + venetoclax	In vitro data suggest venetoclax has inhibition potential on P-gp substrates at therapeutic dose levels in the gut. Therefore, co-administration of narrow therapeutic index P-gp substrates (e.g., digoxin, everolimus, and sirolimus) with VENCLEXTA should be avoided. If a narrow therapeutic index P-gp substrate must be used, it should be taken at least 6 hours before VENCLEXTA.

Opmerkingen

PubMed, Stockley, Hansten: --

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WG OncoIA	Ja	Nee	18 januari 2024

Digoxine + Lenalidomide

B

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Abstract #PI-86. Abstracts of the 2007 ASCPT (American Society for Clinical Pharmacology and Therapeutics) annual meeting, Anaheim, California, USA	digoxine + lenalidomide	toename AUC en Cmax digoxine met 13.5% (90% CI 100.5-128.2) resp. 14% (90% CI 99.2-131.0) bij combinatie lenalidomide 10 mg/dag gedurende 1 week en digoxine 0.5 mg eenmalig op dag 5 in vergelijking met digoxine en placebo. Studie onder 19 gezonde personen. Auteurs: 'dose justification of digoxin is not needed when lenalidomide is co-administered with digoxin.' → GIC: resultaten studie ook in SPC beschreven.	0A
SPC Revlimid	digoxine + lenalidomide	toename AUC digoxine 14% bij combinatie lenalidomide 10 mg/dag en digoxine 0.5 mg eenmalig. → GIC: normale dosering lenalidomide is 25 mg 1dd op dag 1 t/m 21 van cyclus van 28 dagen.	1A

Overig	Stof	Effect
SPC Revlimid	digoxine + lenalidomide	Effect van lenalidomide in therapeutische situatie (hogere doses lenalidomide en behandeling met dexamethason) is niet bekend. Controle digoxinespiegel wordt aangeraden. Lenalidomide is in vitro substraat voor P-gp, maar is geen P-gp-remmer.

Opmerkingen

PubMed, Stockley, Hansten: --

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WG OncoIA	als A		

Digoxine + Rucaparib/Neratinib

C

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Xiao JJ. Clin Transl Sci 2019;12:58–65. doi:10.1111/cts.12600.	digoxine + rucaparib	ratio AUC digoxine (h*pg/ml) met/zonder rucaparib: 1.20, Cmax (pg/ml) 0.96 Regime: rucaparib 600 mg 2x per dag op dag 5-16, digoxine 0.25 mg op dag 2 en dag 13; 16 patiënten	3A
SPC Rubraca	digoxine + rucaparib	↑AUC digoxine 1.2x, geen effect Cmax	2A
SPC + EPAR Nerlynx	digoxine + neratinib	↑ AUC digoxine 1.3x en ↑ Cmax 1.5x na 1-malig digoxine en meerdere doses neratinib 240 mg. Geen wijziging in klaringswaarden digoxine. Studie bij gezonde personen. Remmende effect op P-gp van neratinib betreft vooral de activiteit van Pgp in het maag-darmkanaal als gevolg van pre-systemische remming.	2A

Overig	Stof	Effect
SPC Rubraca	P-gp-substraten + rucaparib	Bij combinatie met P-gp-substraten wordt dosisaanpassing niet aanbevolen.
SPC Nerlynx	P-gp substraten + neratinib	pre-systemische interactie van neratinib met digoxine kan klinisch relevant zijn voor P-gp-substraten met nauwe therapeutische breedte (bijv. dabigatran, digoxine en fexofenadine). Bij combinatie nauwlettend volgen.

Opmerkingen

PubMed search maart 2019: geen aanvullende gegevens.

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WG OncoIA	als A		

Digoxine + Zanubrutinib/Sotorasib	D
--	----------

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Ou YC. Br J Clin Pharmacol 2021;87:2926-36.	digoxine + zanubrutinib	↑AUC 1.1x ; ↑ Cmax 1.34x Regime: single oral doses of probe drugs alone and after at least 8 days of treatment with zanubrutinib 160 mg 2dd; simultaneous doses of digoxin 0.25 mg (P-gp) on Day 3 and Day 16; single-sequence study in 18 healthy male volunteers. PK parameters were estimated from samples obtained up to 12 h post dose for zanubrutinib; 24 h for digoxin. Conclusions: Z 320 mg/day had minimal or no effect on the activity of P-gp, CYP2C9 and BCRP.	3A
SPC + EPAR Brukinsa, Brukinsa FDA product label.	digoxine + zanubrutinib	↑AUC digoxine (P-gp substraat) 1.1x en Cmax 1.34x. → GIC: geen details omtrent duur gebruik zanubrutinib, patient of vrijwilliger; getallen lijken op die van Ou 2021.	1A
Cardona P. Clin Pharmacol Drug Dev 2025;14:298-303. SPC + EPAR Lumykras	digoxine + sotorasib	↑ digoxine Cmax 1.9x en AUC 1.2x Regime: digoxine 0.5 mg 1x op dag 1 en 7, sotorasib 960 mg 1x op dag 7; studie met 14 gezonde personen.	2A

Overig	Stof	Effect	
SPC + EPAR Brukinsa	substraten P-gp + zanubrutinib	voorzichtig bij combinatie met P-gp-substraten met kleine therapeutisch breedte	
EPAR Brukinsa PBPK: physiologically-based pharmacokinetic model	substraten P-gp + zanubrutinib	p.62 Zanubrutinib as a perpetrator was investigated in vivo in a cocktail DDI study (BGB-3111-108) with substrates for CYP3A4 (midazolam), CYP2C9 (S-warfarin), CYP2C19 (omeprazole), P-gp (digoxin) and BCRP (rosuvastatin, also substrate for OATP1B1, OATP1B3).	
Wang K. CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol 2021;10:441-54. doi: 10.1002/psp4.12605.	substraten + zanubrutinib	PBPK model: model predictions were generally within 1.5-fold of the observed clinical data. The PBPK simulations showed that clinically relevant concentrations of Z as a DDI perpetrator, would have no or limited impact on the enzyme activity of CYP2B6 and CYP2C8.	
SPC + EPAR Lumykras	P-gp-substraten + sotorasib	combinatie met P-gp-substraten met een smalle therapeutische breedte niet aanbevolen. Als vermijden niet kan, dosering van het P-gp-substraat aanpassen.	

Opmerkingen

Werkgroep Interacties & MFB's 18-1-24: + zanubrutinib, sotorasib.

De werkgroep Interacties Oncologische middelen heeft deze interacties 'doorgestuurd' naar de werkgroep Interacties & MFB's. Het betreft interacties waarbij het oncologisch middel als dader een effect heeft op stoffen waar de oncologen/hematologen niet zo veel mee te maken hebben, en die qua effectgrootte 'op het randje zitten' bij de keuze voor actie Ja of actie Nee. Bij alle adviezen uit SPC's geldt dat we niet extrapoleren naar andere substraten.

Stockley, PubMed: niets.

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WG OncolA	Als A		