

VKA's + TKI's: erlotinib/gefitinib/ sorafenib/dabrafenib

M 1140A

Protrombinetijd = PT

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
--			

Overig	Stof	Effect
SPC Marcoumar, acenocoumarol	acenocoumarol, fenprocoumon + nibben	noemen nibben niet
SPC's nibben	acenocoumarol, fenprocoumon + nibben	sommige noemen warfarine, zie aldaar.

Opmerkingen

PubMed: geen informatie

Stockley, Hansten: geen informatie.

Werkgroep Interacties met oncologische middelen 8-1-2014: in advies en achtergrondtekst G-Standaard staat een passage uit de Richtlijn Antitrombotisch Beleid mbt 'na 6 maanden van LMWH weer overgaan op een VKA'. Dit klopt wel wat betreft cytostatische oncologische middelen, maar is niet van toepassing bij doelgerichte therapie.

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WG OncolA	Ja	Ja	2 oktober 2024

Ter informatie: Warfarine + TKI's

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Hoch M. Clin Transl Sci 2022;15:1406-1416. SPC Scemblix: getallen als Hoch 2022	warfarine + asciminib	↑ AUCinf warfarine 1.4x en ↑ Cmax 1.1x Regime: warfarine 5 mg eenmalig op dag 1 en 11, asciminib 40 mg 2 dd ged. 5 dagen op dag 9-13, studie onder 22 gezonde personen. Auteurs: we conclude that asciminib is a weak inhibitor of CYP2C9. Advies: voorzichtig bij combinatie met CYP2C9-substraten zoals warfarine. Aanpassen dosis asciminib niet nodig.	(3A)
Thomas KS. Am J Health Syst Pharm 2010;67:1426-9.	erlotinib + warfarine	toename INR van 2.8 naar 5.3, 7 dagen na start erlotinib bij een man (47) met gevorderd longkanker op warfarine vanwege VTE. Na overslaan 2 doses warfarine verdere toename INR naar 9.1 en hematoom elleboog. Fytomenadion toegediend en warfarine gestaakt. 1 dag na staken warfarine afname INR naar 2.4. Na weer 2 dagen INR naar 0.9. Vóór start erlotinib was de INR stabiel op 2.1-3.2 ged. 8 weken op warfarine 2.5 mg. Auteurs: 'probable interaction' volgens Naranjo probability scale score.	(1D)
Arai S. Int J Clin Oncol 2009;14:332-6.	gefitinib + warfarine	toename INR binnen 2 weken na start gefitinib bij 6 van 12 patiënten op warfarine. 2 van de 12 patiënten hadden levermetastasen. Retrospectieve studie met patiënten met niet-kleincellig longcarcinoom.	(1A)

Moretti LV. Am J Health Syst Pharm 2009;66:2123-5	sorafenib + warfarine	warfarinetoxiciteit, bloeding benen, toename INR naar 39.5, 1 maand na start sorafenib 200 mg/dag vanwege leverkanker bij man (70) sinds ong. 5 maanden ingesteld op warfarine 36 mg/week wegens atriumfibrilleren. Sorafenib gestopt. Warfarine tijdelijk gestopt, herstart met 3 mg/dag en na ong. 1 maand weer naar 36 mg/week. Wederom toename INR naar 4.7, 2 weken na herstart sorafenib. Sorafenib werd blijvend gestopt. Auteurs: 'probable interaction' volgens de Naranjo probability scale score (scoe 5)	(2D)
GSK Result Summary http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/result_detail.jsp?protocolld=113771&studyld=013CCA7D-6002-478F-BEFC-343893AB5DAF&compound=GSK2118436 geraadpleegd 12-12-2013	dabrafenib + warfarine ratio = warfarine+dabra : warfarine alleen	studie 113771 AUC en Cmax warfarine op dag 1 en dag 22 (tabel p.3+4) - S-warfarine: afname AUC van 28201 naar 17815 ng*h/ml (ratio 0.63, = afname met 37%) en toename Cmax van 808 naar 956 ng/ml (ratio 1.18) - R-warfarine: afname AUC van 58109 naar 38660 ng*h/ml (ratio 0.67 = afname met 33%) en toename Cmax van 828 naar 985 ng/ml (ratio 1.19) Concomitant administration of dabrafenib 150 mg twice daily decreased the single dose AUC of S- and R-warfarin and resulted in a small increase in Cmax. Regime: dabrafenib 150 mg 2dd op dag 1 t/m 22, warfarine 15 mg/dag op dag 1 en 22 bij 14 patiënten.	(2A)

Overig	Stof	Effect
SPC Tarceva Scientific Discussion	erlotinib + warfarine erlotinib + warfarine	verhogingen van INR en bloedingen zijn in klinische studies gemeld, waarvan sommige geassocieerd werden met gelijktijdige toediening van warfarine. Bij combinatie: controle protrombine tijd of INR. p. 37: Study BR.21. On-study INR-waarden van 32 patiënten op erlotinib en 14 op placebo. Wijziging naar INR ≥ 4 bij 11 in de erlotinibgroep (27%) en bij 4 in de placebogroep (21%). Bij 50% van elke groep INR >6, zonder ernstige bloeding. p.36: in Study BR.21, 10 patients (2%) in the erlotinib arm had a gastrointestinal hemorrhage compared with 1 patient (< 1%) in the placebo arm. Eight of these were serious adverse events, all were associated with contributing factors that included concomitant warfarin administration in 2 patients, concurrent NSAID in 3 patients, and antiulcer medication in 4 patients suggesting active peptic ulcer disease. Overall, 24% of patients in the erlotinib arm and 17% of patients in the placebo arm experienced a bleeding disorder.
SPC Iressa	gefitinib + warfarine	INR verhogingen en/of bloedingen zijn gemeld bij enkele patiënten die gelijktijdig warfarine gebruikten. Bij combinatie dient de PT of INR regelmatig te worden gecontroleerd.
SPC Nexavar Scientific Discussion Nexavar	sorafenib + warfarine sorafenib + warfarine	in vitro remt sorafenib CYP2C9; niet uit te sluiten dat sorafenib de spiegel van CYP2C9 substraten verhoogt. Combinatie met warfarine (CYP2C9 substraat) resulteerde niet in verandering van de gemiddelde PT-INR tov placebo. Echter, patiënten die warfarine of fenprocoumon gebruiken dienen hun INR regelmatig te laten controleren. Bloedingen of verhoging van INR zijn zelden gerapporteerd. p. 21: the effect of sorafenib on warfarin metabolism was assessed indirectly by measuring PT-INR for patients treated with warfarin. The incidence rate of a 50% increase in PT-INR from baseline and a 100% increase in PT-INR from baseline, in patients on warfarin, were similar in the sorafenib vs. placebo groups. Mean percent maximum change in PT-INR ratios was lower in the sorafenib vs. placebo group.

<p>Onoda S. Jpn J Clin Oncol 2005;35:478-82</p>	<p>gefitinib + warfarine</p>	<p>- casus 1: toename INR van 2 naar 2.4 bij vrouw (74) na start gefitinib ondanks preventief verlagen warfarinedosering van 4 naar 3 mg/dag. Na verlagen warfarinedosering naar 2.5 mg/dag INR weer binnen de therapeutische range. - casus 2: geen verwachte toename INR bij vrouw (56) na start gefitinib en op voorhand verlagen van warfarinedosering van 5 naar 3 mg/dag. Na terugzetten op warfarine 5 mg/dag, INR weer binnen de therapeutische range. Auteurs: interindividuele variatie tussen casus 1 en 2. Werkgroep Oncolytica-interacties: niet onderbouwend, want toename INR van 2 naar 2.4 valt binnen de therapeutische marge.</p>
<p>Laber DA. Clin Genitourin Cancer 2009;7:34-8. <i>artikel niet in bezit GIC, alleen abstract</i></p>	<p>sorafenib + warfarine</p>	<p>In 2005, a phase III trial demonstrated a significant increase in progression-free survival in patients with renal cell cancer treated with sorafenib versus placebo. While awaiting the full review by the FDA, we initiated a treatment protocol as a mechanism for providing sorafenib to patients with advanced RCC but who were ineligible for other sorafenib clinical trials, also known as "compassionate use." In December 2005, sorafenib became commercially available, and this protocol was closed. Herein, we report our single-institution experience with this study: 14 patients with advanced RCC with adequate organ function and performance status 2; oraal sorafenib 400 mg 2dd. One patient (7%) had a partial response, and 3 (21%) had stable disease, for a clinical benefit rate of 29%. Severe toxicities included 1 patient with each of grade 4 thrombocytopenia, grade 3 warfarin-induced coagulopathy (drug-to-drug interaction), hypertension, diarrhea, anorexia, nausea, rash, and headache. Five subjects received concomitant radiation therapy without unexpected toxicities.</p>
<p>SPC Tafinlar EPAR</p>	<p>dabrafenib + warfarine</p>	<p>combinatie met warfarine kan resulteren in een verminderde blootstelling aan warfarine. Voorzichtigheid is geboden en extra controle van de INR wordt aanbevolen.</p> <p>p. 42: In study 2011N124750 the potential for increased exposure (AUC) warfarin (CYP2C9) if coadministered with dabrafenib, taking into account any contributing metabolites has been investigated. For dabrafenib the hepatic inlet concentration was estimated however, for the metabolites the unbound Cmax was used. The extrapolated increase in warfarin AUC was estimated to be 1 ie indicating no interaction.</p> <p>p.84: Pharmacovigilance plans - BRF113771: Four-part Pharmacokinetic Study To evaluate the effects of repeat dose dabrafenib on the single dose pharmacokinetics of warfarin, the effects of repeat dose oral ketoconazole and oral gemfibrozil on the repeat dose pharmacokinetics of dabrafenib, and the repeat dose pharmacokinetics of dabrafenib in subjects with BRAF mutant solid tumors. Final report 2Q2013</p>

Opmerkingen

Stockley verwijst naar productinformatie:

- erlotinib prod. info: toename INR en bloedingen zijn gemeld bij patiënten die erlotinib en warfarine gebruikten.
 - sorafenib prod.info: geen invloed op INR, ondanks eerder in vitro bewijs dat sorafenib CYP2C9 remt. Echter toename INR en meer bloeding is wel gemeld.
 - gefitinib prod. info: toename INR en bloedingen zijn gemeld bij patiënten die gefitinib en warfarine gebruikten.
- Er is echter geen specifieke farmacokinetische verklaring voor een interactie, omdat gefitinib in vitro CYP2C9 en CYP 3A4 niet remt.

VKA's + TKI's overig

B

Protrombinetijd = PT

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
--			

Overig	Stof	Effect
SPC Marcoumar, acenocoumarol	acenocoumarol, fenprocoumon + nibben	noemen TKI's niet
SPC's TKI's	acenocoumarol, fenprocoumon + nibben	sommige noemen warfarine, zie aldaar.
SPC + EPAR Vargatef	fenprocoumon + nintedanib	patiënten die gelijktijdig antistollingsmiddelen innemen, zoals warfarine of fenprocoumon, dienen regelmatig te worden gecontroleerd op veranderingen in protrombinetijd, INR en klinische bloedingsvoorvallen.
SPC Cotellic	cobimetinib	niet genoemd. Bij > 5% lymfopenie.
SPC Sprycel	dasatinib	ernstige bloeding in het centrale zenuwstelsel bij <1% van de patiënten in studies. De meeste bloedingen konden in verband gebracht worden met ernstige trombocytopenie.
SPC Sutent	sunitinib	zelden bloedingen. Bij combinatie met antistollingsmiddelen event. periodieke controle dmv van volledige telling bloedplaatjes en stollingsfactoren (PT/INR). Tijdens klinische studies traden bij ongeveer 2% van de patiënten met GIST behandlings-gerelateerde bloedingen van de tumor op.
SPC Xalkori	crizotinib	interacties met warfarine niet genoemd. Kan neutropenie geven. PubMed: niets op acenocoumarol, fenprocoumon, warfarine.
SPC Jakavi	ruxolitinib	warfarine niet genoemd. Kan myelosuppressie geven (oa anemie, trombocytopenie en neutropenie). PubMed: niets op acenocoumarol, fenprocoumon, warfarine.
SPC Rozlytrek	entrectinib	in vitro kan entrectinib pregnan-X-receptor-gereguleerde enzymen induceren; de concentratie van substraten van CYP2C8, 2C9 of 2C19 (zoals warfarine) zou kunnen dalen.
SPC overige TKI's	diverse TKI's	interactie niet genoemd.

Opmerkingen

Werkgroep Interacties oncologische middelen 2-10-24: + selumetinib, pemigatinib.

Idem 15-3-23: + asciminib, capmatinib, tepotinib, selpercatinib, tucatinib. Verwijderen aflibercept, is geen TKI; ook geen signaal nodig.

Idem 17-11-21: + avapritinib, fedratinib, giliteritinib.

Idem 2-12-20: + larotrectinib.

Idem 30-10-20: + dacomitinib, entrectinib, lorlatinib.

Idem 10-4-19: gezien de snelle ontwikkelingen op dit vlak en nog weinig klinische ervaring, uit pragmatisch oogpunt alle TKI's koppelen. Een deel van de TKI's zat als Nee/Nee interactie in het bestand, een deel was 'geparkeerd', in beide gevallen omdat er geen informatie was.

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WG OncolA	als A		

Ter informatie: Warfarine

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
--	meeste TKI's		
Hurtado FK. Cancer Chemother Pharmacol 2021;87:475-86.	warfarine + ceritinib	↑ AUC S-warfarine 1.54x Regime: warfarine 10 mg 1-malig op dag 1 & 28, ceritinib van dag 7-28; studie (phase I, multicenter, open-label, single sequence, crossover) met patients (ALK + NSCLC or other advanced tumors). Conclusion: ceritinib is a weak CYP2C9 inhibitor.	(3A)

Overig	Stof	Effect
Primeaux B. J Oncol Pharm Pract 2018;24:74-75.	warfarine + axitinib	casus: suprathérapeutische INR snel na start van age- appropriate warfarine 5 mg/dag dosis bij man (65) op axitinib 5 mg 2dd na 3 dagen warfarine 5 mg INR 4.2; op dag 4 warfarine 2.5 mg maar toename INR naar 5.7 op dag 5; warfarine 2 dagen gestaakt tot INR <4 op dag 7; herstart warfarine 2.5 mg/dag zonder problemen; geen bloedingen gemeld; lever/nierfunctie 'normaal'. Auteurs: 2 possible mechanisms, including competitive protein binding and decreased metabolism. Werkgroep Interacties met oncologische middelen 10-4-19: niet onderbouwend, kan ook door start warfarine komen.
Kubomura Y. J Nippon Med Sch 2017;84:291-3.	warfarine + crizotinib	casus: toename INR 2.6→3.65, 7 dagen na start crizotinib bij vrouw (74) op warfarine 2 mg/dag; warfarine direct gestopt, en 2 dagen later ook crizotinib gestopt; vrouw overleden 13 dagen na start crizotinib. Auteurs: The present case report has several limitations. First, it cannot be ruled out that the findings presented herein represent an accidental phenomenon because no other studies have reported a possible interaction between warfarin and crizotinib. Second, it is unknown whether crizotinib increased blood concentrations of warfarin because these were not measured. Third, we did not investigate potential polymorphisms for warfarin, which may have affected the pharmacokinetics of warfarin. Werkgroep Interacties met oncologische middelen 10-4-19: niet onderbouwend, kan ook door levertoxiciteit komen.
Foxx-Lupo WT. Clin Genitourin Cancer 2016;14:e119-21. doi: 10.1016/j.clgc.2015.09.015.	cabozantinib + warfarine	toename INR van 2.2-3.1 naar 9.7, 2 weken na start cabo- zantinib bij man (64) met gemetastateerd RCC op warfarine; na fytomenadion en onderbreking warfarine INR 3.4, herstart warfarine in lagere dosis; 6 dagen na herstart warfarine neusbloedingen en INR 18, weer fytomenadion, FFP en onderbreken warfarine; cabozantinib gestaakt, en uiteindelijk warfarine herstart in oorspronkelijke dosis (voor start caboz.). Auteurs: patiënt had ook levermetastasen, en verhoogd bilirubine tijdens cabozantinib, maar dit speelde waarschijnlijk geen rol. Cabozantinib remt 2C9/2C19, 2C8 en zwak 3A4. → Werkgroep Interacties Oncologische middelen: niet onderbouwend, kan ook door andere oorzaak komen.
Yin OQ. Clin Drug Investig 2011;31:169-79. doi: 10.2165/11538700- 000000000-00000	nilotinib + warfarine	geen wijziging farmacokinetiek en -dynamiek van warfarine. in een single dose crossover studie met warfarine 25 mg en nilotinib 800 mg of placebo bij 24 vrijwilligers.

SPC Glivec	imatinib + warfarine	aangezien warfarine door CYP2C9 wordt gemetaboliseerd, zouden patiënten die anticoagulatie nodig hebben, LMWH of heparine moeten krijgen. In vitro remt Glivec CYP2D6-activiteit in concentraties vergelijkbaar met degene die de CYP3A4-activiteit beïnvloeden.
Scientific Discussion Glivec	imatinib + warfarine	p. 24+6: in phase II studies 2.8% of patients treated experienced serious cases of CNS hemorrhage. The majority occurred in a context of rapidly progressive disease, with concomitant thrombocytopenia. One case was considered to be potentially related to a drug interaction between imatinib and warfarine, leading to a permanent discontinuation of imatinib. The common way of metabolism of imatinib and warfarine may increase the concentrations of warfarine and in case of the use of warfarine in thrombosis prophylaxis becomes necessary, special caution has to be taken.
SPC Tasigna	nilotinib + warfarine	in vitro relatief sterke remmer van CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 en UGT1A1. De klinische relevantie van deze potentiële interacties is niet onderzocht. Aangezien warfarine wordt gemetaboliseerd door CYP2C9 en CYP3A4 moet het met voorzichtigheid worden gegeven.
SPC, Sci Di Tyverb	lapatinib + warfarine	niet genoemd
SPC Caprelsa	vandetanib + VKA	Vanwege mogelijke interactie met vitamine-K-antagonisten en chemotherapie, wordt veelvuldiger controle van de INR aanbevolen.
Scientific discussion	vandetanib + warfarine	p. 30: S-warfarin (the pharmacologically more active enantiomer) is metabolized by CYP2C9 and R-warfarin is metabolized principally by CYP1A2 and to a lesser degree by CYP3A4. Vandetanib has been shown to have a moderate potential to inhibit these iso-enzymes.
Quintás-Cardama A. Blood 2009;114:261-3.	imatinib + warfarine	studie met CML-patiënten naar effect op de plaatjes-aggregatie van dasatinib, imatinib en nilotinib. Alle patiënten hadden normale coagulatiewaarden, behalve 3 op warfarine + imatinib (verlengde PT); verder geen details hierover. Dasatinib: afname plaatjesaggregatie (gestimuleerd met arachidonzuur, epinefrine of beide) bij 70%, resp. 85% resp. 59% van 27 CML-patiënten. Imatinib: afname plaatjesaggregatie (gestimuleerd met arachidonzuur) bij 66% van 15 CML-patiënten. Nilotinib: 100% had normale plaatjesaggregatie. →Werkgroep Oncolytica Interacties: telt niet mee, gaat niet over interactie met warfarine.
SPC Stivarga + EPAR	regorafenib + warfarine	klinische probe-substraatstudie naar effect van 14 dagen 160 mg regorafenib op farmacokinetiek van probe-substraten van oa CYP2C9 (S-warfarine). Gegevens afkomstig van farmacokinetisch onderzoek geven aan dat regorafenib gelijktijdig kan worden gegeven met substraten van CYP2C9, zonder klinisch relevante interacties. rubriek Waarschuwingen: regorafenib is in verband gebracht met een verhoogde incidentie van bloedingen, waarvan sommige met fatale afloop. Bloedbeeld en stollingsparameters dienen te worden gecontroleerd bij patiënten met aandoeningen met een verhoogd bloedingsrisico en bij patiënten die worden behandeld met antistollingsmiddelen (bijv. warfarine en fenprocoumon) of andere gelijktijdig toegediende geneesmiddelen die het risico op bloedingen verhoogt. In geval van ernstige bloedingen waarvoor direct medisch ingrijpen noodzakelijk is, moet worden overwogen de behandeling met Stivarga permanent te stoppen. PubMed nov 2013: niets op VKA.
Yagishita H. J Clin Pharm Ther 2019;44:977-980. niet in bezit	lenvatinib + warfarine	casus: ↑INR 1.9→3.5, 10 dagen na start lenvatinib 12 mg/dag bij patient (CYP2C9*1/*3) op warfarine. Auteurs: lenvatinib remt CYP2C8; (S)-warfarin wordt omgezet tot (S)-7-hydroxywarfarine door CYP2C9 en (S)-4'-hydroxywarfarine door CYP2C8.

spc Zykadia	warfarine + ceritinib	getallen als Hurtado 2021 Advies: vermijd substraten die vnl gemetaboliseerd worden door CYP2C9 of met CYP2C9-substraten met een kleine therapeutische breedte.
-------------	--------------------------	--

Opmerkingen

Stockley verwijst naar productinformatie:

- imatinib prod info: de fabrikant adviseert LMWH of heparine ipv warfarine. Dit is gebaseerd op een casus (Novartis Personal communication dec. 2001) en in vitro studies waaruit blijkt dat imatinib CYP2C9 remt.
- nilotinib prod.info: in een single-dose studie had nilotinib geen effect op de farmacokinetiek van warfarine (substraat voor CYP2C9). Toch adviseert de fabrikant een alternatief voor warfarine, omdat dit ook deels wordt gemetaboliseerd door CYP3A4.