

Digoxine + Lapatinib

M 1200A

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
SPC Tyverb	digoxine + lapatinib	toename AUC digoxine van ong. 80% bij coadministratie van lapatinib met oraal digoxine EPAR: geen extra informatie.	1A
Tykerb Prescribing Information. www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/022059s011s012lbl.pdf		toename AUC orale digoxine 2.8x na toediening van lapatinib. Monitor serum digoxinespiegel; bij >1.2 ng/ml digoxine dosering halveren.	1A

Overig	Stof	Effect
SPC Tyverb	P-gp-substraten + lapatinib	let op bij combinatie met middelen met een kleine therapeutische bandbreedte, die substraten van Pgp zijn. Overweeg verlaging van de dosering van het Pgp substraat.
Polli W. Drug Metab Dispos 2008;36:695-701.	digoxine + lapatinib	in vitro: afname Pgp-gemedieerd transport van digoxine ('decreased up to 74%'); ³ H-digoxine als probe P-gp-substraat.

Opmerkingen

Stockley: UK fabrikant geeft aan dat lapatinib de blootstelling van digoxine 80% verhoogt, terwijl de US fabrikant aangeeft dat de blootstelling met een factor 2.8 toeneemt. De impact van deze stijging is klinisch relevant en men verwacht dat het nodig is de dosering van digoxine omlaag aan te passen bij gebruik van lapatinib.

Bij alle patiënten die de combinatie gebruiken dient te worden gecontroleerd op bijwerkingen van digoxine (zoals bradycardie), dient de spiegel te worden bepaald en dient de dosering indien nodig te worden verlaagd. Dezelfde veiligheidsmaatregelen dienen te worden genomen voor andere P-gp substraten met een kleine therapeutische breedte.

→ GIC: SPC 'Europa' komt dus op andere getallen dan 'USA'. Dat maakt voor het eindresultaat niet uit, een toename van de digoxinespiegel 25-100% of meer is actie Ja, en ↑ digoxinespiegel 16-30% is actie Nee.

SPC Lanoxin noemt de interactie met lapatinib niet.

Hansten: interactie niet opgenomen.

PubMed: verder niets.

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WG OncolA	Ja	Ja	8 januari 2014

Digoxine + Vemurafenib

B

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
SPC Zelboraf + McIntyre C. Poster AAPS 2015. http://abstracts.aaps.org/Verify/AAPS2015/PosterSubmissions/W5238.pdf . Ontvangen van fabrikant.	digoxine + vemurafenib	toename AUC digoxine 1.8x en Cmax 1.5x Regime: digoxine 0.25 mg op dag 1 en 29, vemurafenib 960 mg 2x per dag op dag 8 t/m 28; 26 patiënten met BRAFV600 mutation-positive metastatic malignancy. Overweeg additionele spiegelcontrole van P-gp substraten met nauwe therapeutische index (bijv. digoxine, dabigatran, aliskiren).	2A

Opmerkingen

PubMed search 7-12-2015: geen gegevens.

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WG OncolA	Als A		

Digoxine + Tucatinib/Capmatinib

C

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
SPC + EPAR Tukysa	digoxine + tucatinib	↑AUC digoxine (P-gp substraat) 1.5x, Cmax 2.4x; Regime (uit EPAR): digoxine 0.5 mg 1-malig, tucatinib 300 mg 2dd → GIC: geen details omtrent duur gebruik tucatinib, patient of vrijwilliger.	1A
Grande E. Br J Clin Pharmacol 2021;87:2867-2878.	digoxine + capmatinib	↑ AUCinf digoxine 1.47x en ↑ Cmax 1.74x door capmatinib. T1/2 van 47 naar 61 uur. Regime: digoxine 0.25 mg eenmalig op dag 1 en 22, capmatinib 400 mg 2 dd op dag 11-32. Open label studie onder 25 patiënten met kanker. Auteurs: this study confirms that capmatinib is an inhibitor of P-gp and BCRP transporters, with clinically relevant DDI potential.	3A
SPC Tabrecta	digoxine + capmatinib	getallen als Grande 2021. ↑ AUCinf digoxine 1.5x en ↑ Cmax 1.7x bij combinatie met capmatinib. Regime: meerdere doses capmatinib 400 mg 2dd, studie onder patiënten met kanker.	2A

Overig	Stof	Effect
SPC + EPAR Tukysa	substraten P-gp + tucatinib	overweeg dosisverlaging P-gp-substraten (waaronder gevoelige intestinale substraten zoals dabigatran).
SPC Tabrecta	P-gp-substraten + capmatinib	combinatie met een P-gp-substraat kan de incidentie en ernst van de bijwerkingen van deze substraten verhogen. Advies: voorzichtig bij combinatie met substraten van P-gp (oa digoxine). Mogelijk is dosisverlaging nodig.

Opmerkingen

Werkgroep Interacties & MFB's 18-1-24: + tucatinib, capmatinib.

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	Ja	Ja	18 januari 2024