

Digoxine + P-gp-remmers

MFB 8177

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
zie afzonderlijke onderdelen			

Overig	Stof	Effect

Opmerkingen

Werkgroep Interacties & MFB's 16-2-2023: standaardlijst 'krachtige' P-gp-remmers koppelen (amiodaron, ciclosporine, erytromycine, itraconazol, ketoconazol, kinidine, verapamil, ritonavir). De remmers waren al gekoppeld. Bij bewijs voor 1 remmer uit de standaardlijst, worden ook de overige stoffen van de lijst gekoppeld; voorwaarde is dat de stof een puur P-gp-substraat is (dit zijn er weinig, nl dabigatran, digoxine, edoxaban). Ritonavir loop via M 486.

Amiodaron bovendien: Periode na staken Remmer alleen bij remmer met lange t_{1/2} (zoals amiodaron) en dan pragmatisch 3x t_{1/2} aanhouden; dit betekent voor amiodaron (3x 53 dagen) 160 dagen (Werkgroep Interacties & MFB's 19-9-2019).

Niet op standaardlijst 'krachtige' P-gp-remmers: claritromycine, tacrolimus, azitromycine, (hydroxy)chloroquine, diltiazem, propafenon, voriconazol, posaconazol, isavuconazol, cobicistat. Bij bewijs voor 1 remmer, die niet op de standaardlijst staat, wordt gekoppeld op basis van individuele bewijslast. Dat is hier het geval bij claritromycine, diltiazem en propafenon.

Risicofactoren	hogere leeftijd, nierfunctiestoornis
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WG IA	Ja	Ja	16 februari 2023

Digoxine + Amiodaron

MFB A

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Moysey JO. BMJ 1981;282:272.	digoxine + amiodaron	toename digoxinespiegel (69%), bij 4 van 7 patiënten symptomen van digoxine-intoxicatie	3D
Robinson K. Cardiovasc Drugs Ther 1989;3:25-8.	digoxine + amiodaron	↑ digoxine Cmax 1.55→2.85 ug/l na 1 week miocardon en naar 2.66 ug/l na 6 weken amiodaron; idem ↑ digoxine AUC 7.2 → 12.1 ug/l*h resp. 11.8 ug/l*.h; (vrijwel) geen wijziging creatinine klaring en hoeveelheid onveranderd digoxine in urine. Additie van amiodaron verbeterde ritmecontrole, gem. afname ventriculaire respons 110 →65 beats/min (2 patients reverted to sinus rhythm). Regime: digoxine onderhoudsdosering, amiodaron 800 mg/dag 1 week (oplaad) en vervolgens amiodaron 400 mg/dag (onderhoud); studie in 10 patiënten op digoxine, de dosis digoxine is niet gewijzigd tijdens de eerste 6 weken.	3A
Ben-Chetrit E. Am J Med Sci 1985;289:114-6.	digoxine + amiodaron	digoxine-intoxicatie (bradycardie, misselijkheid), mogelijk door amiodaron geïnduceerde hypothyreoïdie	1D
Klein HO. Am Heart J 1987;113(part 1):399.	digoxine + amiodaron	ritmestoornis: voorbijgaande asystole van 8 sec., sinusbradycardie; toename digoxinespiegel	1E

Overig	Stof	Effect
SPC Lanoxin	digoxine + amiodaron	de serumspiegel wordt verhoogd door amiodaron.
SPC Cordarone	digoxine + amiodaron	de digoxinespiegel kan toenemen door verlaging van de klaring. Controleer in ieder geval digoxinespiegel en ECG, zo nodig dosis digoxine verlagen. Stoornissen van het automatisme (ernstige bradycardie) en AV-geleiding (synergisme) kunnen optreden.

Opmerkingen

Werkgroep Interacties & MFB's 16-2-2023: amiodaron op standaardlijst 'krachtige' P-gp-remmers.

Stockley: "pharmacokinetic interaction well documented, well established and of considerable clinical importance".

Projectgroep 2002: als voorschrijver kijk je in eerste instantie naar de patient, dus niet altijd spiegelcontrole. Als het goed gaat probeer je bij ouderen de dosis te verlagen.

Ziekenhuisapotheker uit de projectgroep: het komt 1-2x per jaar voor dat iemand wordt opgenomen in het ziekenhuis als gevolg van deze interactie.

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WG IA	Ja	Ja	16 februari 2023

Digoxine + Ciclosporine	B
--------------------------------	----------

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Robieux I. J Clin Pharmacol 1992;32:338-43. doi: 10.1002/j.1552-4604.1992.tb03845.x.	digoxine + ciclosporine	↑verdelingsvolume Vss 5.1→8.0 l/kg en t1/2 49→84 (ml/min/1.7m2); totale klaring onveranderd. Regime: 1-malig digoxine, voor en 1 maand na harttransplantatie en start ciclosporine, 7 patiënten. Auteurs: dit is in tegenspraak met Dorian 1988. Verklaring: door transplantatie zijn hemodynamie en nierfunctie verbeterd, dit heft remmende effect van ciclo op renale klaring digoxine op. ↑Vss en t1/2 heffen elkaar op, zou geen verandering in C _{ss} geven.	3A
Dorian P. Clin Invest Med 1988;11:108-12.	digoxine + ciclosporine	2 patiënten met digoxinetoxiciteit na start ciclosporine; ↑digoxinespiegels, gastro-intestinale symptomen, aritmie. → GIC: dit zijn de 2 casus uit Dorian 1987. Daarop studie in nog twee patiënten, voor en na start ciclosporine: afname Vd met 71% en CI met 53%	2D
Dorian P. Transplant Proc 1987;19:1825-7.	digoxine + ciclosporine	- man (50): ↑creatininespiegel 110 → 120 μmol/l, ↑digoxinespiegel 4x (1.5→5.7 nmol/l), 48 uur na toevoegen ciclosporine 400 mg 2dd aan digoxine 0.375 mg/dag. - vrouw (47): digoxinetoxiciteit 3 dagen na toevoegen ciclosporine 375 mg 2dd aan digoxine 0.375 mg/dag: ↑creatininespiegel 84→181 μmol/l, ↑digoxinespiegel 2.6→10.6 nmol/l na 14 dagen. Slechts gedeeltelijk verklaard door slechtere nierfunctie. Daarop studie in nog 4 patiënten. Twee patiënten: acuut nierfalen. Twee patiënten: afname Vd met 69 resp 72%, afname klaring met 47 resp 58%. Vermindering nierfunctie onvoldoende om effect te verklaren.	2D

Overig	Stof	Effect
SPC Lanoxin	digoxine + ciclosporine	noemt geen IA met ciclosporine. Algemeen: IA's kunnen ontstaan als gevolg van effect op renale uitscheiding, binding aan weefsels, plasma-eiwitbinding, verdeling in lichaam, absorptie in darm en gevoeligheid voor digoxine. Als voorzorgsmaatregel dient steeds bij combinatie rekening te worden gehouden met IA. Bepaal bij twijfel digoxinespiegel.
SPC Sandimmune SPC Neoral	digoxine + ciclosporine	kan klaring digoxine verminderen en zo digoxine toxiciteit veroorzaken. SPC Neoral: noemt geen IA met digoxine.
Okamura N. J Pharmacol Exp Ther 1993;266:1614-9.	digoxine + ciclosporine	auteurs suggereren, op basis van dierstudie, dat remming van renaal P-gp het mechanisme is.

Opmerkingen

Werkgroep Interacties & MFB's 16-2-2023: ciclosporine op standaardlijst 'krachtige' P-gp-remmers.

Stockley: Information seems limited to the studies cited. The effects of concurrent use should be monitored very closely, and digoxin dosage should be adjusted as necessary.

Pubmed: geen aanvullende info.

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WG IA	als A		

Digoxine + Erytromycine/Claritromycine

C

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Midoneck SR. N Engl J Med 1995;333:1505.	digoxine + claritromycine	4 dagen na start claritromycine misselijk, verward, bronchitis, 2 dagen na staken al verbetering; ↑ spiegel digoxine 1.0 →3.7 ng/ml	1D
Ford A. Clin Infect Dis 1995;21:1051- 2.	digoxine + claritromycine	binnen 17 dagen misselijk, wazig zien, tachycardie; ↑ digoxinespiegel 1.68 →4.34 ng/ml	1D
Brown BA. Clin Infect Dis 1997;24:92-3.	digoxine + claritromycine	buikkrimp, misselijk, braken, anorexie; ↑ spiegel digoxine 1.2 →3.5 ng/ml, 9 dagen na start claritro	1D
Guillemet C. Presse Med 1997;26:512. [French.]	digoxine + claritromycine	'auriculaire' hartfibrilleren bij man (87, normale nier- functie) op digoxine enkele dagen na start claritro, spiegel digoxine bleek 2.8 ng/ml; herstel na staken beide middelen; op dag 3 na staken spiegel 1.1 ng/ml, op dag 5 herstart digoxine en dag 13 later herstart claritro halve dosis; 2 dagen later wederom ↑ spiegel digoxine van 1.1 via 2.4 naar 3.1 ng/ml	2D
Tanaka H. Ann Pharmacother 2003;37:178-81.	digoxine + claritromycine	↑ digoxinespiegel 0.84 →1.36 ng/ml, bij 8 patiënten op digoxine (hartfalen) die 7 dagen claritro (100-400 mg) krijgen ter preventie/behandeling pneumonie; 1 pat. misselijk en anorexie na 4 dagen (2.6 ng/ml). Relatie tussen toename digoxine spiegel en dosis claritro. Extrapolatie: 400 mg/dag claritro geeft toename digoxine spiegel 70%.	3A 3D
Friedman HS. Chest 1982;82:202.	digoxine + erytromycine	misselijk, braken, verstoord sinusritme, ↑digoxine spiegel 1.7→2.6 ng/ml, 4 dagen na start erytr.	1D
Lindenbaum J. N Engl J Med 1981;305:789- 94.	digoxine + erytromycine	tweevoudige toename digoxinespiegel	3A
Maxwell DL. BMJ 1989;298:572.	digoxine + erytromycine	4 dagen na start erytromycine misselijk, braken, ritmestoornis; 24 uur na staken symptomen verdwenen, volgens patiënte zelfde symptomen 1 jaar eerder tijdens erytro; ↑digoxinespiegel 2.3 →4.7 nmol/l.	2D
Morton MR. DICP 1989;23:668-70.	digoxine + erytromycine	toenemende lethargie, ↑digoxinespiegel 1.9 →5.1 nmol/l, binnen 6 dagen na start erytromycine	1D

Overig	Stof	Effect
Chan AL. Eur J Clin Pharmacol 2009;65:1237-43. PDD: prescribed daily dose DDD: defined daily dose GIC: zelf toegevoegd, niet beoordeeld door werkgroep	digoxine + claritromycine	retrospectief: the prescription of clarithromycin at 7, 14, and 30 days prior to the index date was associated with a 4.36-, 5.07-, and 2.98-fold increase in hospitalization for digoxin intoxication, respectively. The results of the dose–response relationship also indicated that clarithromycin prescribed with a PDD/DDD ratio >2 led to a 55.4-fold increase of the risk, which is significantly greater than that prescribed with a 1–2 PDD/DDD ratio or with a <1 PDD/DDD ratio. Methods: retrospective population-based nested case–control study; heart failure (HF) patients newly treated with digoxin were the study cohort. Case patients, admitted to the hospitals with the diagnosis of digoxin intoxication were identified from the study cohort and compared with the matched controls for the receipt of clarithromycin. A total of 154,058 patients were identified as the study cohort; from these, 595 cases and 27,020 matched controls were selected for study. Conclusion: this study provides empirical evidence that digoxin–clarithromycin interactions do increase the risk of hospitalization for digoxin intoxication in HF patients and that this risk could reach as high as 55.4-fold. We strongly recommend that the combined should be avoided and that digoxin concentrations should be monitored closely in situations where the combination can not be avoided.

Opmerkingen

Werkgroep Interacties & MFB's 16-2-23: erytromycine op standaardlijst 'krachtige' P-gp-remmers, claritromycine niet maar wordt gekoppeld op basis van onderbouwing.

Azitromycine

Werkgroep Interacties & MFB's 16-2-23: azitromycine niet (meer) koppelen aan digoxine, er is geen onderbouwing voor een interactie. Ook geen onderbouwing voor azitromycine als 'sterke' P-gp-remmer.

- Clin Drug Invest 2000;20: 61–4: casus: ↑digoxinespiegel 1.3x en symptomen toxiciteit, 3 dagen na start azitromycine bij jongen (31 mnd) met Downsyndroom en tetralogy of Fallot; herstel na staken digoxine; geen problemen bij herstart digoxine na beëindigen kuur azitromycine. Werkgroep Interacties & MFB's: niet onderbouwend, de uitgangswaarde van 1.8 ng/ml is al aan de hoge kant.
- spc Zithromax: combinatie van macroliden met P-gp-substraten zoals digoxine leidt tot verhoogde serumspiegels van het P-gp-substraat. Monitor.
- J Pharmacol Sci 2010;113:315-24 - In vitro study: azithromycin had little effect on the transport of digoxin or metabolites.
- Curr Ther Res 2000;61:148-60: 101 meldingen bij fabrikant, niet gepubliceerd; binnen 2-4 dagen na start azitro digoxinetoxiciteit. Stockley nuanceert dit: slechts van aantal meldingen waren spiegels gemeten.
- Clin Drug Invest 2001;21:233 - Reactie fabrikant: nuanceert de genoemde aantallen van '101 meldingen'; hiervan waren er 8 mogelijk een interactie; slechts bij 3 waren digoxine spiegels gemeten voor start van azitromycine, waarvan er maar bij 1 ook spiegels na start bekend waren, dat is Clin Drug Invest 2000.

GIC dec 2022: info mbt roxitromycine verwijderd want is sinds 2019 niet meer in gebruik volgens het Informatorium.

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WG IA	als A		

Digoxine + Itraconazol/Ketoconazol	D
------------------------------------	---

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Rex J. Ann Intern Med 1992;116:525.	itraconazol	2 weken na start itra: misselijkheid, fatigue. Na rechallenge traden de symptomen weer op, alsmede ritmestoornis. Tweevoudige toename digoxinespiegel	2D
Sachs MK. Clin Infect Dis 1993;16:400-3.	itraconazol	9 dagen na start itra: misselijk, braken, patient zag later 'gele halo'; 58% dosisverlaging digoxine gaf weinig verbetering; toename digoxinespiegel van 1.5 naar 5.9 nmol/l; toename t _{1/2} digoxine	1-2D
McClellan KL. Clin Infect Dis 1994;18:259-60.	itraconazol	binnen 2 weken na start itra: visusstoornis, misselijk, braken, ritmestoornis; toename digoxinespiegel van 1.6 naar 5.6 µg/l	1D
Kauffman CA. Clin Infect Dis 1992;15:886-7.	itraconazol	9 dagen na start itra: fatigue, lethargie, misselijk, symptomen namen af na verlaging digoxinedosis (50%); toename digoxinespiegel van 1.4 naar 2.4 ng/ml	1-2D
Alderman CP. Med J Aust 1993;159(11-12):838-9.	itraconazol	9 dagen na start itra: lethargie, misselijk; toename digoxinespiegel van 2.1 naar 5.4 nmol/l	1D
Cone LA. West J Med 1996;165:322.	itraconazol	binnen 10 dagen na start itra: visusstoornis, misselijk, braken, symptomen traden weer op na rechallenge; toename digoxinespiegel (8.4 nmol/l)	2D
Meyboom RHB. NTvG 1994;138:2353-6.	itraconazol	3 dagen na start itra: duizelig, zwaktegevoel, anorexie, misselijk, braken, bradycardie; toename digoxinespiegel van 1.3 naar 4.98 ng/ml	1D
Jalava KM. Ther Drug Monit 1997;19:609-13.	itraconazol	tot tweevoudige toename digoxinespiegels, afname renale klaring en toename AUC digoxine met 68%	3A

Overig	Stof	Effect

Opmerkingen

Werkgroep Interacties & MFB's 16-2-2023: itraconazol, ketoconazol op standaardlijst 'krachtige' P-gp-remmers. Over ketoconazol is verder niets te vinden in Stockley/Pubmed.

Projectgroep 15-1-2002: ketoconazol koppelen naar analogie; is evenals itraconazol een remmer van P-gp (Hansten top 100; Yu DK. The contribution of P-glycoprotein to pharmacokinetic drug-drug interactions. J Clin Pharmacol 1999;39:1203), hierdoor kan de digoxinespiegel stijgen. Doseergrens 200 mg itraconazol laten vervallen, is geen bewijs voor.

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WG IA	als A		

Digoxine + Verapamil/Diltiazem	E1
---------------------------------------	-----------

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Pedersen KE. Clin Pharmacol Ther 1981;30:311-6.	digoxine + verapamil	toename t½ digoxine, afname klaring, duizeligheid en hartkloppingen bij 8 vrijwilligers die digoxine 1x kregen zonder en na 10 dagen verapamil.	2D
Klein HO. Circulation 1982;65:998-1003.	digoxine + verapamil	toename digoxinespiegel, afname renale klaring; bij 7 van 49 patiënten symptomen digoxine-intoxicatie (anorexie, misselijkheid, braken, malaise)	3D
Hedman A. Clin Pharmacol Ther 1991;49:256-62.	digoxine + verapamil	toename digoxinespiegel (44%) door afname klaring via gal bij 6 patiënten	2A
Zatuchni J. Am Heart J 1984;108:412-3.	digoxine + verapamil	7 dagen na start verapamil toename digoxinespiegel (4 ng/ml), overlijden (2 'fatally ill patients')	1F
Gordon M. J Am Geriatr Soc 1986;34:659-62.	digoxine + verapamil	toename digoxinespiegel 3x (7.5 nmol/l); anorexie, misselijkheid, 2 dagen na start verapamil bij vrouw (80).	1D
Rameis H. Clin Pharmacol Ther 1984;36:183-9.	digoxine + diltiazem	toename digoxinespiegel en AUC 22.4%; 24 vrijwilligers	3A
Kuhlmann J. Clin Pharmacol Ther 1985;37:150-6.	digoxine + diltiazem	toename digoxinespiegel 24-70%; patiënten	3A
Andrejak M. J Clin Pharmacol 1987;27:967-70.	digoxine + diltiazem	3 dagen na start diltiazem toename digoxinespiegel van 1.1 naar 1.54 ng/ml; asymptomatisch; 11 patiënten	2-3A
North DS. Drug Intell Clin Pharm 1986;20:500-3.	digoxine + diltiazem	toename digoxinespiegel van 0.32 naar 0.48 ng/ml; 8 vrijwilligers	2A

Overig	Stof	Effect
Clarke WR. Pharmacotherapy 1993;13:402-5.	digoxine + diltiazem	casus: 1 week na foutieve dubbele digoxinedosis bradycardie tot bijna syncope; toename digoxinespiegel (1.5 ng/ml). → Projectgroep 2002: bij deze casus is al een fout gemaakt, het effect is niet toe te schrijven aan interactie.
Moser LR. Pharmacother 1996;16:306-10.	digoxine + diltiazem	casus: binnen 7 min na iv diltiazem daling hartslag en bloeddruk, bradycardie, na 12 min asystole leidend tot overlijden. Oorzaak onbekend, mogelijk interactie met digoxine. Het betrof vrouw met reeds vermoede digoxine-intoxicatie (2.5 ng/ml) en hyperkaliëmie. → Projectgroep 2002: telt niet mee, is al fout gemaakt.
NHG -Standaard Atriumfibrilleren M79 versie september 2017	digoxine + diltiazem, verapamil	bij combi met verapamil: geef de helft van de gebruikelijke dosis digoxine; bij combi met diltiazem: geef driekwart van de gebruikelijke dosis digoxine.

Opmerkingen

Werkgroep Interacties & MFB's 16-2-2023: verapamil op standaardlijst 'krachtige' P-gp-remmers, diltiazem niet maar wordt gekoppeld op basis van onderbouwing.

Projectgroep 2002: geen doseergrens verapamil 160 mg/dag hanteren, want de meeste patienten krijgen 240 mg vera + 1/4 digoxine.

Stockley - verapamil: well documented, well established. IA begint binnen 2-7 dagen, nadert maximum binnen 14 dagen; toename afhankelijk van dosis verapamil.

-diltiazem: well documented pharmacokinetic interaction, but no clear explanation for inconsistent results.

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

Interactie	Actie	Datum
Beslissing WG IA	als A	

Digoxine + Kinidine	E2
----------------------------	-----------

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Mungall DR. Ann Intern Med 1980;93:689-93.	digoxine + kinidine	toename digoxinespiegel van 0.75 naar 1.41 ng/ml, afname klaring digoxine	3A
Leahey EB. Am J Cardiol 1981;48:1141-6.	digoxine + kinidine	toename digoxinespiegel, na 48 uur nieuwe steady state	3A
Ochs HR. J Clin Pharmacol 1981;21:396-400.	digoxine + kinidine	toename digoxinespiegel	3A
Reid PR. Johns Hopkins Med J 1979;145:227-9.	digoxine + kinidine	toename digoxinespiegel > 3x, asymptomatisch	1A
Fenster PE. Circulation 1982;66:1277-80.	digoxine + kinidine	afname extrarenale klaring digoxine, t _{1/2} digoxine verlengd van 5.2 naar 9.61 dagen	3A
Pieron RE. J Am Geriatr Soc 1981;29:422-5.	digoxine + kinidine	vrouw (85): 3 dagen na start kinidine maagdarmstoornis, na 5 dagen digoxinespiegel 4.25 (was 2.2) ng/ml; overleden	1F
Nigam SK. Clin Pharm 1984;3:662-4.	digoxine + kinidine	patiënt met terminale nierfunctiestoornis: 2 dagen na start kinidine misselijk, braken, visusstoornis, variabel hartblock; toename digoxinespiegel van 1.1 naar 3.6 ng/ml (bleef stijgen tot 5 dagen na staken digoxine).	1D

Overig	Stof	Effect
-		

Opmerkingen

Werkgroep Interacties & MFB's 16-2-2023: kinidine op standaardlijst 'krachtige' P-gp-remmers.

Stockley: "overwhelming well documented, well established, clinical important".

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WG IA	als A		

Digoxine + Propafenon	F
------------------------------	----------

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Salerno DM. Am J Cardiol 1984;53:77-83.	digoxine + propafenon	toename spiegel digoxine 1.83x (0.69 → 1.30 ng/ml), 3 dagen na start propafenon 300 mg 3dd bij 5 patiënten op digoxine; 3 van 5 bleven op de combinatie, na 6 maanden was de toename digoxine 1.63x. Geen digitalistoxiciteit.	2A
Nolan PE. J Clin Pharmacol 1989;29:46-52.	digoxine + propafenon	digox P 150mg 3dd P 300 mg 3dd AUC 87 99 112 (ng*hr/ml) CL totaal 2,45 2,17 1.92 (ml/min/kg) CL renaal 1,24 1,16 1.16 (ml/min/kg) CL niet-ren 1,21 1,01 0.75 (ml/min/kg) Vd (l/kg) 9,43 9,33 8.02 Regime: op diverse tijdstippen 1x digoxine 1 mg iv: alleen, na 7 dagen propafenon 150mg resp. 300 mg 3dd; 6 vrijwilligers. Auteurs speculeren over mechanisme: afname Vd en niet-renale klaring.	3A
Belz GG. Clin Pharmacol Ther 1983;33:410-7.	digoxine + propafenon	12 vrijwilligers: 0.375 mg digoxine/dag, twee weken propafenon 150 mg 3dd erbij: toename Css digoxine van 0.58 naar 0.78 ng/ml (+37%). Cardiale effecten: korter systolisch interval, afgeplatte T-golf.	3D
Calvo MV. Ther Drug Monit 1989;11:10- 5.	digoxine + propafenon	- toename serumconc digoxine van 0.97 naar 1.54 ng/ml; - afname totale klaring digoxine van 144.5 naar 99.6 ml.min en renale klaring van 108.5 naar 75.6 ml/min. - cardiale effecten: lagere hartslag en korter QT- interval, langer PR en QRS interval. Twee patiënten misselijk en braken. Bij 3 patiënten studie 2x een week verlengd met propafenon 750 en 900 mg/dag: geen verschil in effect met 600 mg. Regime: 10 patiënten op digoxine 0.25 mg/dag, gedurende 7 dagen propafenon 600 mg/dag. IA is onafhankelijk dosis propafenon.	3D
Bigot MC. J Clin Pharmacol 1991;31:521-6.	digoxine + propafenon	9 patiënten op digox, steeds 5 dagen verschillende doses propafenon: 300, 450, 600 resp 900 mg/dag: - toename Cmin digoxine van 1.3 naar 1.4, 1.4, 1.5 resp 1.6 ng/ml (niet significant). Slechte correlatie tussen stijging digoxine Cmin en propafenon dosis, maar sterke correlatie tussen stijging digoxine Cmin en propafenonspiegel. Oorzaak: propafenonspiegel onvoorspelbaar door grote interindividuele variatie spiegels.	3A
Zalzstein E. J Pediatr 1990;116:310-2.	digoxine + propafenon	6 kinderen op digoxine, propafenon toegevoegd. - bij 3 kinderen dosis digoxine (25-50%) verlaagd voor start propafenon: toename Cmin digoxine van 1.2 naar 2.6 nmol/l (niet sign); - bij 3 kinderen dosis digoxine gelijk gehouden: toename Cmin digoxine van 1.0 naar 2.7 nmol/l. Bij alle kinderen: afname totale klaring van 263 naar 87 ml/hr/kg 5 dagen na toevoegen propafenon. Geen klinische of electrocardiografische tekenen van toxiciteit.	2A

Cardaioli P. G Ital Cardiol 1986;16:237-40. [Article in Italian]	digoxine + propafenon	abstract gebruikt (want artikel is in het Italiaans): toename Cmax digoxine van 3.1 naar 4.3 ng/ml, AUC van 955 naar 1188 ng*min/ml, urinaire excretie van 204 naar 278 µg bij 8 vrijwilligers. Renale klaring onveranderd.	0A
-- Palumbo E. G Ital Cardiol 1986;16:855-62. [Article in Italian]		-- bij 27 patiënten toename AUC digoxine gem. 1.14x. Grote verschillen: toename in 22 pat, afname bij 5 pat. Bij 6 patiënten een toename 1.39x zonder symptomen intoxicatie. Eén patiënt overlijdt aan digoxine-intoxicatie. WFG: deze ene casus niet meetellen als de details niet bekend zijn.	

Overig	Stof	Effect
SPC Lanoxin	digoxine + propafenon	de serumspiegel van digoxine kan door propafenon worden verhoogd. Houdt altijd rekening met een interactie en bepaal bij twijfel de serumdigoxine concentratie.
SPC Rytmonorm	digoxine + propafenon	propafenon kan de plasmaspiegel van digoxine verhogen. Wanneer symptomen van overdosering optreden, dient de plasmaconcentratie bepaald te worden en kan zonodig de dosering verlaagd worden.
Woodland C. J Pharmacol Exp Ther 1997;283:39-45:	digoxine + propafenon	in vitro studie naar mechanisme: propafenon remt P-gp en hierdoor renale secretie digoxine.

Opmerkingen

Werkgroep Interacties & MFB's 16-2-2023: propafenon niet op standaardlijst 'krachtige' P-gp-remmers, wordt gekoppeld op basis van individuele bewijslast.

Stockley : "a very well established interaction of clinical importance." Propafenon kan serumspiegels digoxine verhogen met 30-90% of meer. Een verlaging van de digoxine doseringen kan nodig zijn.

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WG IA	als A		