

Midazolam/alprazolam + CYP3A4-remmers

claritromycine, erytromycine, cobicistat

MFB 376A

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Quinney SK. Br J Clin Pharmacol 2008;65:98-109.	midazolam + claritromycine	afname klaring (121→17.4 l/h) oraal midazolam en systemische klaring (33.2 →11.5 l/h); toename AUCi.v. midazolam 3.2x en AUC oraal midazolam 8x. Regime: op dag 1 midazolam i.v. 0.05 mg/kg en oraal 3.5 mg gelabelde isotoop ¹⁵ N ₃ -midazolam; op dag 2 start claritromycine 500 mg 2dd gedurende 7 dagen; op dag 8 wederom midazolam i.v. en oraal; 16 vrijwilligers van 65–75 jaar.	3A
Gorski JC. Clin Pharmacol Ther 1998;64:133-43.	midazolam + claritromycine	verminderde alertheid, toename AUC midazolam >3.5x, Cmax 2.4x, t1/2 van 3.4 naar 7.4 uur	3B
Hiller A. Br J Anaesth 1990;65:826-8.	midazolam + erytromycine	toename AUC 3.5x, Cmax 2.7x, t1/2 5.7 uur (was 2.4)	3A
Kronbach T. Mol Pharmacol 1989;36:89-96.	midazolam + erytromycine	toegenomen sedatie	1B
Phillips JP. J Clin Psychopharmacol 1986;6:297-9.	midazolam + erytromycine	toegenomen sedatie	1B
Olkkola KT. Clin Pharmacol Ther 1993;53:298-305.	midazolam + erytromycine	amnesie, toename AUC midazolam 4x, Cmax 3x	3B
Yasui N. Clin Pharmacol Ther 1996;59:514.	alprazolam + erytromycine	toename AUC alprazolam 2.5x, t1/2 40 uur (was 16)	3A
Mathias AA. Clin Pharmacol Ther 2010;87:322-9. doi: 10.1038/clpt.2009.228.	midazolam + cobicistat	afname klaring oraal midazolam met 95% (vergelijkbaar met effect ritonavir 100 mg.	3A
Greenblatt DJ. Br J Clin Pharmacol 2009;68:920-7. doi: 10.1111/j.1365-2125.2009.03545.x.	midazolam + ritonavir	toename AUC oraal midazolam 28.4x, afname klaring naar 4.2% van de controlewaarde.	3A

Opmerkingen

WFG 23-4-2002: krachtige CYP3A4-remmers lopen mee, dit zijn claritromycine, erytromycine, itraconazol, ketoconazol en voriconazol. Een overige 'niet-krachtige' CYP3A4-remmer loopt alleen mee bij CYP3A4-interacties als er daadwerkelijk onderbouwing voor is.

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WG IA	Ja	Ja	2 december 2019

Midazolam/alprazolam + CYP3A4-remmers

B

azolen

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Backman JT. Eur J Clin Pharmacol 1998;54:53-8.	midazolam + itraconazol, rifampicine	AUC alfa-OH-midazolam tijdens itraconazol 8x hoger tov vóór itraconazol; 4 dagen na staken itraconazol AUC 2.6x hoger tov vóór itraconazol; tevens toename Cmax, t1/2 en effect midazolam; afname ratio alfa-OH-midazolam:midazolam Regime: itraconazol 200 mg/dag ged. 4 dagen, 2 weken later rifampicine 600 mg/dag ged. 5 dagen; tevens oraal midazolam 15 mg vóór 1e behandeling, 7.5 mg op laatste dag van itraconazol, en 15 mg 1 dag en 4 dagen na laatste dosis rifampicine; 9 vrijw.	3C
Olkkola KT. Clin Pharmacol Ther 1994;55:481-5.	midazolam + ketoconazol	toename sedatie; toename AUC midazolam 16x, Cmax 4x, t1/2 hoger Regime: midazolam oraal 7.5 mg 1x, en nogmaals na 4 dagen ketoconazol 400 mg/dag	3B
Ahonen J. Br J Clin Pharmacol 1995;40:270-2.	midazolam + itraconazol	afname psychomotische test, toename AUC midazolam 4.8x, Cmax 2.6x	3B
Greenblatt DJ. Clin Pharmacol Ther 1998;64:237-47.	alprazolam + ketoconazol	klaring alprazolam 1/3 minder, toename t1/2 4x, toename Cmax 4x	3A
Ahonen J. Eur J Clin Pharmacol 1997;51:415-9.	midazolam + fluconazol	toename farmacodynamische effecten (digit symbol substitution test, critical flicker fusion test, subjective drowsiness en Maddox wing test); toename midazolam AUC (2-3x), Cmax (2-2,5x) en t1/2 (2,5x)	3B
Olkkola KT. Anesth Analg 1996;82:511-6.	midazolam + fluconazol	patiënten slecht wekbaar; toename AUC midazolam 3.6x, afname klaring 51%	3B
Wexler D. Eur J Pharm Sci 2004;21:645-53.	midazolam i.v + posaconazol	toename AUC midazolam 1.8x Regime: posaconazol 200 mg 1dd gedurende 10 dagen, op dag 10 i.v. midazolam 0.05 mg/kg 1x: 13 vrijwilligers	3A
SPC Noxafil	midazolam i.v + posaconazol	posaconazol 200 mg 1dd verhoogt AUC midazolam i.v. 1.8x. → GIC: waarschijnlijk studie Wexler 2004.	2A
Saari TI. Clin Pharmacol Ther 2006;79:362-70.	midazolam i.v/oraal + posaconazol	- i.v. midazolam: iets toename psychomotore effecten; afname klaring met 72%, toename t1/2 van 2.8 naar 8.3 uur - oraal midazolam: sterke toename psychomotore effecten; toename Cmax 3.8x en AUC 10.3x. Regime: geen pretreatment (controle) of voriconazol oraal 400 mg 2dd op dag 1 en 200 mg 2dd op dag 2; midazolam 0.05 mg/kg i.v. of 7.5 mg oraal, 1 h na laatste dosis voriconazol/controle fase; 10 vrijwilligers	3B

Overig	Stof	Effect
SPC Noxafil:	alprazolam/ midazolam + posaconazol	voorzichtigheid is geboden bij combinatie met CYP3A4- substraat, dosisaanpassing overwegen voor alle benzo's die CYP3A4-substraat zijn (midazolam, triazolam, alprazolam). Over effect bij midazolam oraal is niets bekend, maar de fabrikant verwacht een groter effect.
SPC VFend	benzodiazepine+ voriconazol	wegens risico verlengd sedatief effect dosis benzodiazepine aanpassen. In-vitro-onderzoek.

Opmerkingen

Werkgroep Interacties 2-12-2019: bij fluconazol 150 mg 1-malig of 150 mg 1x per week is geen actie nodig.
Hansten top 100: fluconazol 100 mg/dag geeft weinig CYP3A4-remming; bij 200-400 mg/dag is dit meer.

WFG 7-2-06: posaconazol toevoegen. WFG december 2002: voriconazol koppelen.

Interactie	Actie	Datum
Beslissing WG IA	als A	

Midazolam/alprazolam + CYP3A4-remmers

C

diltiazem, verapamil, fluvoxamine

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Ahonen J. Anesthesiology 1996;85:1246-52.	midazolam iv + diltiazem	toename midazolam AUC 1.24x, , toename t1/2 1.4x (tijd tot extubatie verlengd met gem. 2.5h tov placebo) Regime: midazolam-iv inductie 0.1 mg/kg, onderhoud midazolam 1 ug/kg/min; placebo of diltiazem (60 mg oraal 2 h voor inductie en infusie 0.1 mg/kg/h ged. 23 h; 30 patients die coronaire bypass ondergaan; double-blind study.	3B
Backman JT. Br J Clin Pharmacol 1994;37:221-5.	midazolam + diltiazem/ verapamil	toename AUC midazolam 3-4x, Cmax 2x, t1/2 1.4-1.5x; toename met enkele uren sedatie, amnesie en verminderde prestatie bij psychomotore tests Regime: diltiazem 60 mg, verapamil 80 mg of placebo 3dd ged. 2 dagen, op dag 2 oraal midazolam 15 mg 1x; 9 vrijwilligers	3B
Greene DS. Clin Pharmacol Ther 1994;55:141. Lam YWE. Clin Pharmacol Ther 1998;63:229.	alprazolam + fluvoxamine	verdubbeling spiegel alprazolam + sedatie; afname psychomotore prestaties en geheugen	3B

Opmerkingen

Projectgroep: risico verlengde intubatietijd bij anaesthesie met midazolam.

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WG IA	als A		