

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Bebawi E. Eur J Drug Metab Pharmacokinet 2015;40:295-9.	metoprolol + terbinafine	man (63), EM, met o.a. Alzheimer, ACS met hartfalen en hypertensie op metoprolol 200 mg/dag kreeg terbinafine 250 mg/dag voor onychomycose. 49 dagen na start terbinafine opgenomen in ziekenhuis met verwarring, herhaaldelijk vallen en sinusbradycardie 37 slagen/min. Daarvoor was hartslag gem. 68 slagen/min en niet eerder bradycardie gezien. Op dag 1 metoprolol verlaagd naar 100 mg/dag, op dag 2 terbinafine gestaakt, op dag 7 metoprolol verlaagd naar 75 mg/dag, op dag 8 metoprolol vervangen door bisoprolol. Vanaf dag 3 steeg hartslag en bleef stabiel tussen 50-70 slagen/min. Co-medicatie: ASA, clopidogrel, trandolapril, atorvastatine, furosemide, KCl, domperidon, paracetamol, ciclopirox, rivastigmine (gestopt 27 dagen voor opname, herstart op dag 3). → Auteurs: terbinafine heeft groot Vd van 948L en lange t1/2 van 17 dagen. Concentratie in nagels wordt langzaam opgebouwd. The gradual accumulation of terbinafine causes progressive inhibition of CYP2D6 that results in a slow accumulation of metoprolol. Therefore, there is a delay before the interaction becomes clinically significant. Similarly, clinical consequences of the interaction could persist for several weeks after discontinuation of terbinafine due to its long elimination half-life.	1B
Johnson JA. Drug Metab Dispos 1996;24:350-5.	metoprolol + kinidine	20 vrijwilligers (10 'black' en 10 'white', extensive metabolizers) metoprolol 200 mg 1x voorafgegaan door kinidine 100 mg/dag gedurende 5 dagen: toename AUC 3.2x, t1/2 2x (toename S-metoprolol 2.8x, t1/2 2x).	3A
Leemann T. Eur J Clin Pharmacol 1986;29:739-41.	metoprolol + kinidine	10 vrijwilligers (5 extensive + 5 poor metabolizers), metoprolol 100 mg 1x al voorafgegaan door kinidine 1x 50 mg 2 uur vóór metoprolol: - extensive metabolizers: toename plasmaconc (na 3 uur) 2-3x, remming door kinidine hield ten minste 48 uur aan; - poor metabolizers: geen effect	3A
Leemann TD. Eur J Clin Pharmacol 1993;45:65-71.	metoprolol + kinidine	7 vrijwilligers (4 extensive, 3 poor metabolizers), metoprolol 20 mg i.v. voorafgegaan door kinidine 50 mg 1x 12 uur vóór metoprolol of kinidine 250 mg 2x dd gedurende 3 dagen: - extensive metabolizers: afname orale klaring met 35-40%. - poor metabolizers: geen effect	3A
Schlanz KD. Pharmacotherapy 1991;11:271-2. <i>abstract</i>	metoprolol + kinidine	kleine afname bpm bij toename metoprololspiegel	0A
Walley T. Lancet 1993 ;341:967-8.	metoprolol + fluoxetine	man (54; angina pectoris) op metoprolol 100 mg/dag: binnen 2 dagen na toevoegen fluoxetine 20 mg/dag lethargie en hartfrequentie van 64 naar 36 bpm; na staken fluoxetine binnen 5 dagen herstel.	2B

Hemeryck A. Clin Pharmacol Ther 2000;67:283-91.	metoprolol + paroxetine	8 vrijwilligers (extensive metabolizers) metoprolol 100 mg 1x voorafgegaan door paroxetine 20 mg/dag gedurende 6 dagen: toename C _{max} 2.2x, t _{1/2} 2.3x, AUC 6.2x (toename S-metoprolol AUC 2.0x, t _{1/2} 2.1x, AUC 5.1x); combinatie met paroxetine leidde tot snellere daling hartfrequentie en systolische bloeddruk na inspanning tov. zonder paroxetine	3A
---	----------------------------	--	----

Overig	Stof	Effect
SPC Lopresor Oros	metoprolol + CYP2D6-remmers	voorzichtigheid geboden bij combinatie met potente CYP2D6 remmers (zoals fluoxetine, paroxetine, kinidine, en ritonavir) en metoprolol.
SPC Seroxat	paroxetine	combinatie met CYP2D6 substraten, zoals metoprolol, kan leiden tot verhoogde plasmaspiegels van de substraten; de combinatie wordt ontraden indien metoprolol als indicatie hartfalen heeft, vanwege de kleine therapeutische breedte.
SPC Prozac	fluoxetine	metoprolol niet genoemd.
SPC Kinidine Durettes	kinidine	kan metabolisme remmen van CYP2D6-substraten, zoals metoprolol.

Opmerkingen

WFG 14-7-2015: bupropion toevoegen aan standaardlijst CYP2D6-remmers.

WFG 27-1-2015: advies splitsen in hartfalen, hypertensie en overige indicaties. Bij hartfalen: vervang metoprolol door een andere betablokker die is geregistreerd bij hartfalen (bisoprolol, carvedilol, nebivolol) of vervang CYP2D6-remmer. Bij hypertensie/overige indicaties: overweeg of vervanging metoprolol of betablokker, of verlagen dosering metoprolol met extra bloeddrukcontrole, of vertel patiënt over mogelijke bijwerkingen.

WFG 25-3-08 en 13-5-08: er is geen onderbouwing voor de suggestie bij metoprolol 50 mg/dag geen actie nodig is. De lage sterkte metoprolol 50 mg kan een probleem geven bij hartfalen en niet bij hypertensie. Beoordeelde interacties moeten alleen nogmaals worden voorgelegd als daar een duidelijk motief voor is, zoals nieuwe literatuur of gegevens met betrekking tot praktijkvoorbeelden waarbij een effect is waargenomen.

Aanleiding voor de vraag naar 50 mg waren geluiden dat 'in de praktijk openbare apothekers en artsen zich niets blijken aan te trekken van deze interactie bij metoprolol 50 mg, want 'er zijn geen grote calamiteiten gemeld'. In studies is gebruikt metoprolol 100-200 mg/dag.

WFG 16-10-07: haloperidol ontkoppeld, verwijderd uit lijst sterke CYP2D6-remmers want geen onderbouwing.

Stockley (fluoxetine/paroxetine): kinetische interactie, maar ondanks kinetische wijziging zijn de klinische effecten veelal niet significant. Maar wees toch bedacht op geïsoleerde cases van ernstige bradycardie en vervang eventueel door betablokker die geen substraat is zoals atenolol.

Stockley: kinidine heeft geen effect op kinetiek bij poor metabolizers.

GIC: deze interactie is relevant voor personen met een normaal metabolisme voor CYP2D6 (extensive metabolizers). Bij poor metabolizers ontbreekt CYP2D6, zodat er niets te remmen valt; bij poor metabolizers is de interactie daarom niet relevant.

Hansten: 'Other antidepressants that inhibit CYP2D6 (eg. paroxetine, fluoxetine) can be expected to increase metoprolol plasmaconcentration.'

Hansten (gaat over carvedilol) : 'Fluoxetine may also inhibit the metabolism of other betablockers that are metabolized by CYP2D6, including metoprolol.'

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WG IA	Ja	Ja	2 december 2019

Metoprolol + Mirabegron

B

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Krauwinkel W. Eur J Drug Metab Pharmacokinet 2014;39:43–52.	metoprolol + mirabegron	metoprolol: toename AUC van 439 naar 1389 ng.h/ml (3.29x), Cmax van 132 naar 247 ng/ml (1.90x) en t _{1/2} van 2.69 naar 4.11 h (1.5x) α-hydroxymetoprolol: afname Cmax 0.38x, afname AUC niet te berekenen Regime: mirabegron 160 mg/dag (supra-therapeutische dosis) gedurende 5 dagen, metoprolol 100 mg op dag 5; 12 vrijwilligers EM open-label, one-sequence crossover study GIC: pagina 47 onder 3.2 Effect of mirabegron on metoprolol pharmacokinetics: after a single oral dose of 1000-mg metoprolol tartrate. Moet zijn 100 mg. Doorgegeven aan auteurs. WFG: in deze studie is een 3x hogere dosis mirabegron gebruikt. Het is niet duidelijk wat het effect zal zijn bij normale dosering mirabegron.	3A
SPC Betmiga + EPAR	metoprolol + mirabegron	toename AUC metoprolol met 229% en Cmax met 90% na meermalig mirabegron en 1-malig metoprolol	1A

Overig	Stof	Effect
SPC Betmiga + EPAR	CYP2D6- substraten + mirabegron	voorzichtigheid is geboden bij combinatie met middelen met een smalle therapeutische index en die in belangrijke mate worden gemetaboliseerd door CYP2D6, zoals antiaritmica type 1C (bijv. flecaïnide, propafenon) en tricyclische antidepressiva (bijv. imipramine). It is taken into account that both drug-drug interaction studies investigated suprathereapeutic doses of mirabegron.

Opmerkingen

Stockley: geen gegevens

Hansten: mirabegron moderately increases metoprolol plasma concentrations; in some patients this may increase the risk of metoprolol adverse reactions.

Risicogroep	
-------------	--

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WFG	Ja	Ja	27 januari 2015