

Midazolam + Darifenacine

MFB 1227A

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Data on file fabrikant Emselex	midazolam + darifenacine	<p>toename AUC midazolam met 17% bij combinatie darifenacine 30 mg 1dd gedurende meerdere dagen en midazolam 7.5 mg éénmalig tov midazolam en placebo bij 30 gezonde mannen. Geen verandering Cmax midazolam.</p> <p>Data on file niet in bezit GIC, gegevens konden niet worden vrijgegeven. Geciteerd in Clin Pharmacokinet 2006;45:325-50 (artikel van Novartis). Auteur: no specific dosage recommendations are given for administration of CYP3A4 substrates with darifenacin. → GIC: dosering darifenacine was hoog, normaal 7.5-15 mg 1 dd.</p>	1A

Overig	Stof	Effect
SPC Emselex	midazolam + darifenacine	darifenacinebehandeling resulteerde in bescheiden toename van blootstelling aan CYP3A4-substraat midazolam. Voor interactie met midazolam ontbreekt klinische relevantie, maar het is indicatief voor een lichte CYP3A4-remming door darifenacine.

Opmerkingen

Pubmed, Hansten, Stockley: --

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WFG	Ja	Nee	4 september 2007

Midazolam + Lurasidon

B

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Chiu Y. Drug Metab Drug Interact 2014;29: 191-202.	midazolam + lurasidon	toename midazolam Cmax 1.2x (van 62,7 naar 85,4 ng.h/ml) en AUC ₀₋₂₄ 1.4x door lurasidon. Regime: lurasidon 1dd 120 mg op dag 6-14, midazolam 5mg oraal als siroop op dag 1, 6 en 13, lurasidon; 24 patiënten met een schizofrene aandoening. Auteurs: niet klinisch relevant, aanpassing dosering midazolam niet nodig.	3A
SPC + Public Assessment Report Latuda	midazolam + lurasidon	toename blootstelling aan midazolam met factor <1,5 bij combinatie van midazolam + 120 mg lurasidon (enkele en meerdere doses). Controle aanbevolen bij combinatie met CYP3A4-substraten met kleine therapeutische index.	1A

Overig	Stof	Effect
SPC + Public Assessment Report Latuda	midazolam + lurasidon	Midazolam is CYP3A4-substraat. Lurasidon remt in vitro P-gp, BRCP en OCT1.

Opmerkingen

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

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WFG	Ja	Nee	27 januari 2015

Midazolam + Everolimus

C

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Urva S. J Clin Pharmacol 2013;53:444-50	midazolam + everolimus	- midazolam: toename Cmax 1,25x (van 12,0 naar 15,3 ng/ml) en AUC 1,3x (van 56,8 naar 74.6 ng*uur/ml) door everolimus. Geen verschil Tmax, t1/2 of aantal bijwerkingen. - 1-hydroxymidazolam: vergelijkbaar effect. Regime: dag 1 midazolam 4 mg oraal, daarna 5 dagen washout; dag 9-13 everolimus 10 mg/dag, dag 13 midazolam 4 mg oraal direct na everolimus; 25 gezonde mannelijke vrijwilligers. Auteur: vermoedelijk mechanisme competitieve remming intestinaal CYP3A4 metabolisme waardoor toename orale biologische beschikbaarheid.	3A
SPC Certican	midazolam + everolimus	toename Cmax midazolam 1,25x en AUC 1,3x; gezonde proefpersonen Waarschijnlijk gevolg van remming van intestinaal CYP3A4 door everolimus. GIC: getallen waarschijnlijk uit Urva 2013	1A
SPC Votubia, Afinitor	midazolam + everolimus	Conform Certican	1A

Overig	Stof	Effect
Urva S. J Clin Pharmacol 2013;53:444-50.	CYP3A4- substraten + everolimus	everolimus vermoedelijk geen invloed op CYP3A4 in lever en dus dan ook niet op niet-oraal toegediende CYP3A4 substraten.
SPC Certican	CYP3A4- substraten + everolimus	everolimus mogelijk invloed op biobeschikbaarheid oraal toegediende CYP3A4-substraten. Voorzichtigheid geboden bij combinatie met een oraal CYP3A4-substraat met kleine therapeutische index (bijv: pimozide, kinidine of ergotamine) controle op bijwerkingen aanbevolen; geen klinisch relevant effect op blootstelling systemisch toegediende CYP3A4-substraten verwacht. Everolimus: in vitro competitieve CYP3A4-remmer, echter onwaarschijnlijk dat systemische concentraties na oraal everolimus 10 mg/dag zorgen voor remming van CYP3A4. Remming in darmkanaal echter niet uitgesloten.
SPC Votubia, Afinitor	CYP3A4- substraten + everolimus	conform Certican
EPAR Buccolam, sept 2011	midazolam	farmacokinetische interacties met CYP3A4- remmers of -inductoren zijn meer uitgesproken voor oraal in vergelijking met oromucosaal of parenteraal midazolam daar CYP3A4-enzymen mogelijk ook aanwezig zijn in het bovenste deel van het maagdarmkanaal

Opmerkingen

PubMed: ook gezocht op andere CYP3A4 substraten: pimozide, kinidine en ergotalkaloïde-derivaten.

Stockley, Hansten: niets.

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WFG	Ja	Nee	12 mei 2015

Midazolam + Ivacaftor

D

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
SPC + EPAR Kalydeco	midazolam + ivacaftor	↑ AUC midazolam 1.5x door ivacaftor. Dit is in overeenstemming met zwakke remming van CYP3A door ivacaftor. Regime: midazolam 2 mg eenmalig, ivacaftor 150 mg 2 dd gedurende 10 dagen. Studie onder 24 gezonde mannen.	1A

Overig	Stof	Effect
SPC Dormicum	midazolam + CYP3A4-remmers	combinatie met zwakke CYP3A remmers (toename AUC midazolam 1.25 tot < 2-voudig en toename Cmax midazolam 1.25 tot < 2-voudig) leidt meestal niet tot een relevante verandering van het klinische effect van midazolam. Ivacaftor wordt niet genoemd.

Opmerkingen

Hansten: pending further data, observe patients receiving ivacaftor and midazolam for increased midazolam adverse effects such as sedation. Management options: 1. consider alternative. Benzodiazepines (eg lorazepam, oxazepam) that are not metabolized by CYP3A4 are unlikely to be affected by ivacaftor. 2. Monitor patients taking midazolam and ivacaftor for excess sedation.

Pubmed, Stockley: --

Label Information Kalydeco USA: geeft dezelfde informatie als SPC.

SPC Kaftrio (ivacaftor/ tezacaftor/ elexacaftor): midazolam niet genoemd.

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WFG	Ja	Nee	12 mei 2015

Midazolam + Isavuconazol

E

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Townsend R. ClinPharmacol Drug Dev 2016 Jun 8. doi: 10.1002/cpdd.285.	midazolam + isavuconazol	toename AUC midazolam 2x en Cmax 1.7x andersom geen wijziging kinetiek isavuconazol Regime: midazolam 3 mg op dag 1 en dag 12, isavuconazol 200 mg 3dd op dag 3-4 en 200 mg 1dd op dag 5-13; 22 vrijwilligers	3A
SPC Cresemba + EPAR	midazolam + isavuconazol	zelfde getallen als Townsend 2016. Isavuconazol is een matige remmer van CYP3A4. Midazolam: monitoring van klinische verschijnselen en symptomen wordt aanbevolen en, indien nodig, verlaging van de dosering.	2A

Opmerkingen

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WFG	Ja	Nee	22 november 2016

Midazolam + Letermovir

F

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Wang YH. Clin Pharmacol Ther 2019;105:515-523. PBPK = physiologically based pharmacokinetic model HSCT = hematopoëtische stamceltransplantatie	midazolam + letermovir	midazolam oraal: ↑ AUC 2.3x, ↑ Cmax 1.7x. midazolam iv: ↑ AUC 1.5x, geen verandering Cmax. Regime: letermovir 1 dd 240 mg ged. 6 dagen, midazolam 2 mg eenmalig oraal of eenmalig 1 mg iv, gezonde vrouwen. →GIC: lage dosis letermovir, normaal 480 mg 1 dd. Men is bewust aan de lage kant gaan zitten uit oogpunt van veiligheid. Auteurs: PBPK model gaf aan dat effect letermovir 480 mg (normale dosis) op midazolam bij HSCT ontvangers gelijkwaardig was aan effect dat in studie was gezien bij letermovir 240 mg bij gezonde personen.	3A
SPC Prevymis	midazolam + letermovir	resultaten als Wang 2019.	2A

Overig	Stof	Effect
SPC Prevymis	midazolam + letermovir	overweeg dosisaanpassing midazolam. Controleer op ademhalingsdepressie en/of verlengde sedatie bij combinatie. De stijging in plasmaconcentratie midazolam kan groter zijn bij gebruik van de klinische dosering letermovir dan met de dosis in het onderzoek. De omvang van de CYP3A-remmende werking is afhankelijk van de toedieningsweg van letermovir en of ciclosporine gelijktijdig wordt gebruikt.
Kropeit D. Clin Pharmacol Drug Dev 2022;11:16-24. doi: 10.1002/cpdd.1027. <i>niet in bezit</i>	midazolam + letermovir	Abstract: in vitro studies have identified letermovir as a potential CYP3A inhibitor. Thus, the effect of letermovir on the CYP3A isoenzyme-specific probe drug midazolam was investigated in a phase 1 trial. Healthy female subjects received single-dose intravenous (IV; 1 mg) and oral (2 mg) midazolam on days -4 and -2, respectively. Letermovir 240 mg once daily was administered on days 1 to 6, and further single doses of midazolam 1 mg IV and oral midazolam 2 mg were administered on days 4 and 6, respectively. Following coadministration with letermovir, the least square means ratio for Cmax and AUC-time curve from 172.4% resp. 225.3% for oral midazolam, and 105.2% resp. 146.6% for midazolam IV. The AUC-time curve ratio of midazolam to 1-OH-midazolam increased slightly in the presence of letermovir following IV (8.8-13.1; 49% increase) and oral (3.3-5.3; 59% increase) midazolam. Letermovir reached steady state, on average, by days 5 to 6. All treatments were generally well tolerated. Letermovir demonstrated moderate CYP3A inhibition.

Opmerkingen

Stockley: -

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing Werkgroep IA	Ja	Nee	2 december 2019