

Substraten divers + Metamizol (inductor)

M 8405A

Dipyrrone: synoniem voor metamizol

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Breithaupt MH. Br J Clin Pharmacol 2023;89:2458–64. 'ratio' = midazolam AUC2-4 ratio eClmet: estimated partial metabolic clearance	midazolam 30 µg (microdose) + metamizol	- na eerste dosis metamizol: geen effect, ratio midazolam AUC2-4 0.98 - 3 dagen na start metamizol: ratio 0.37, toename eClmet 2.67x (effect al merkbaar) - 6 dagen na start metamizol: ratio 0.18, toename eClmet 5.43x (effect maximaal) - 5 dagen na staken metamizol: ratio 0.50 en verhoogde eClmet 1.99x → traag herstel na staken metamizol Regime: midazolam 30 µg (microdose) 1dd op dag 1 t/m 14, metamizol 1g 3dd op dag 2 t/m 9; studie (open label, fase 1) met 12 gezonde vrijwilligers. Conclusion: metamizole acts as a strong inducer of CYP3A already few days after start of metamizole administration. If co-administration is essential, close monitoring and dose adjustment of comedication should be performed as early as the first week after the initiation and after discontinuation of metamizole therapy. Coadministration of a single dose of metamizole does not alter midazolam clearance (CYP3A activity).	2-3A
Bachmann F. Clin Pharmacol Ther 2021;109:1505-16.	midazolam 2 mg (subthera- peutisch), efavirenz, omeprazol + metamizol	↓AUC midazolam met 68% → matige inductor CYP3A4 ↓AUC efavirenz met 79% → matige inductor 2B6 ↓AUC omeprazol met 66% → matige inductor 2C19 Regime: studiecocktail* met CYP-substraten, vóór en na metamizol 3 g/dag gedurende een week; 12 vrijwilligers. * 2 mg midazolam, 50 mg efavirenz, 10 mg omeprazol	2-3A
Gaebler AJ. Br J Clin Pharmacol 2021;87:1111-9.	sertraline + metamizol	patiënten uit TDM database -sertraline + metamizol (n=15): sertralinespiegel 67% lager (14 vs 42 ng/mL) tov controles zonder analgeticum (n=19). 40% van de patiënten onder de therapeutische spiegel sertraline vs 0% bij controles. Sertraline + metamizolgroep: lagere dose-adjusted sertraline-spiegel tov sertraline + ibuprofengroep (0.10 vs 0.26 (ng/mL)/(mg/day); Auteurs: our findings support preliminary evidence that metamizole acts as a potent inducer of CYP2B6 and CYP3A4.	2A
Morath B. Eur J Clin Pharmacol 2018;74:675-677.	valproïnezuur + metamizol	casus subtherapeutische spiegel VPA 450 mg 2dd bij man (72) bij postoperatief gebruik metamizol; - metamizol: postoperatief dag 1 start 1000 mg iv en piritramide; op dag 2 metamizol i.v. 3000 mg, en dag 3-10 oraal 3000 mg/dag; gestaakt op dag 11; - VPA: switch naar i.v. 1000 mg op dag 1 en 1500 mg op dag 2; switch naar oraal en geleidelijke dosisverhoging van 900 naar 1500 mg op dag 6 en 7; plasma-spiegel VPA 53.5 mg/l op dag 2, en 21.9 mg/l (afname met 58%) op dag 6; 29.7 mg/l op dag 8, weer afname naar subtherapeutische spiegel 26.3 mg/l op dag 11 (bij VPA 900 mg/dag); na staken metamizol op dag 11 therapeutische VPA spiegel 67.3 mg/l (toename 3x) op dag 19 bij gelijkblijvende dosis VPA 900 mg/dag. Streefwaarde VPA 50-100 mg/l. Comedicatie: metildigoxine, acetylsalicylzuur, metoprolol, hydrochlorothiazide, quetiapine, allopurinol.	1-2D

Kliem A. Psychiatr Prax 2020;47:94-7. [Article in German]	valproïnezuur + metamizol (M)	casus, patient (79): ↓VPA spiegel 66→28 mg/l bij gebruik M 4 g/dag; ↑28→59 bij gebruik M 1.5 g/dag; en weer ↓VPA spiegel 59→34 bij M 4 g/dag Auteurs: it is assumed that dipyrrone at a dose of 4 g/d has a relevant influence on the valproate level and the associated clinical outcome. This may be due to a possible induction of CYP2B6 and increased valproate metabolism. Monitoring of the valproate level is recommended.	2D
Valiente ND. Med Clin (Barc) 2012;138:498-9. [Article in Spanish] Geen pdf / abstract <i>artikel niet in bezit.</i> (Vertaald met DeepL.com)	methadon + metamizol	53 cases - Van mei 2000-dec 2010 presenteerden 53 patiënten in zich met het opioïdenonttrekkings-syndroom (ODS), samenvallend met gelijktijdige behandeling met metamizol. Het beeld is afhankelijk van de dosis en toedieningsweg van metamizol en niet afhankelijk van de dosis methadon. De klinische interventie is tweeledig: intrekking van metamizol of verhoging van de methadondosis totdat de ODS-symptomen verdwijnen. Een literatuuronderzoek suggereert dat metamizol, een CYP2B6 inducer, de hypothese van een farmacokinetische interactie tussen de 2 geneesmiddelen zou ondersteunen.	0C

Overig	Stof	Effect
SPC Dolamizol tablet	substraten + metamizol	metamizol kan oa CYP2B6 en CYP3A4 induceren; voorzichtigheid geboden bij combinatie met substraten (efavirenz, methadon, valproaat, sertraline); controleer zo nodig klinische respons en/of geneesmiddelspiegels.
Spc Zolofit, Depakine, Methadon Sandoz, Stocrin	sertraline, valproïnezuur, methadon, efavirenz + metamizol	afname sertraline kan optreden bij combi met metamizol, een inductor van oa CYP2B6 en CYP3A4; voorzichtig afname valproaat kan bij combi met metamizol; monitor klinische respons (controle aanvallen of van de stemming) en overweeg monitoring valproaat serumspiegels afname methadon kan bij combi met metamizol, een inductor van oa CYP2B6 en CYP3A4; voorzichtig afname van efavirenz kan bij combi met metamizol, een inductor van oa CYP2B6 en CYP3A4; voorzichtig

Lehmann KA. Anasth Intensivther Notfallmed 1990;25:152-9. <i>artikel niet in bezit.</i> PCA: patient-controlled analgesia	methadon + metamizol	120 patients recovering from major surgery were randomly allocated to 3 groups to self-administer i.v. 1-methadone. Demand doses were 0.573 mg (group LD), 1.145 mg (HD) or 0.573 mg to which metamizol 50 mg were added (LM). During an average PCA duration of 21 hours patients demanded mean dosages of 16.4 mg (LD), 18.7 mg (HD) or 13.4 mg (LM) methadone. Although individual variation in drug consumption was high, effective pain relief was possible in all cases. Cardiovascular and respiratory status was normal. It is concluded that patients are able to control adequate drug consumption, i.e. to avoid overdosage, by adjusting demand frequency if variable demand dosages are offered. Thus 13-19 mg/day can be recommended as reasonable dose range for pain relief during the early postoperative period. (ABSTRACT TRUNCATED) →GIC: geen details over effect metamizol op benodigde dosis methadon (LM). De LM-groep gebruikte minder methadon dan de groep zonder metamizol, 13.4 vs 16.4 mg (mogelijk had metamizol vooral additief analgetisch effect ipv inductie).
Bachmann F. Clin Pharmacol Ther 2021;109:1505-16. (Constitutive Androstane Receptor)	metamizol als inductor	studie in HepaRG cellen toont dat inductie loopt via CAR en niet via de pregnaan X receptor (PXR). Hoofdmaboliet 4-MAA induceert de mRNA expressie van CYP2B6, 2C9, 2C19, and 3A4. In HepaRG cells with a stable knockout of PXR or CAR, we could demonstrate that CYP induction by 4-MAA depends on CAR and not on PXR.
Saussele T. Clin Pharmacol Ther 2007;82:265-74.	metamizol als inductor	Analysis of liver microsomes from patients treated with metamizole revealed selectively higher expression of CYP2B6 and CYP3A4 (3.8- resp. 2.8-fold), and 2.9-fold higher bupropion hydroxylase activity compared with untreated subjects. Further investigation of metamizole and various derivatives on different potential target genes in human primary hepatocytes demonstrated time- and concentration-dependent induction by metamizole of CYP2B6 (7.8 resp. 3.1-fold for mRNA and protein, at 100 µM) and CYP3A4 (2.4 resp. 2.9-fold), whereas other 2C9, 2C19, 2D6 were not substantially altered.

Opmerkingen

Werkgroep Interacties & MFB's 27-6-24: we komen terug op het besluit van 8-4-24, dus metamizol (weer) verwijderen van standaardlijst 3A4-inductoren. De onderliggende reden voor deze verwarring komt door 2 studies waarbij de orde van grootte van het effect van metamizol op midazolam verschilt. Het effect van metamizol op microdosis midazolam 30 µg lijkt groter dan op midazolam 2 mg; afname midazolam met 82% resp. 68% (Breithaupt 2023 resp. Bachmann 2021).

Metamizol als inductor apart nemen, Ja/Ja, geen actie nodig bij 1-malig metamizol. Koppelen: alleen die substraten koppelen waar bewijs voor is, nl midazolam, methadon, ciclosporine, tacrolimus, omeprazol, sertraline, valproïnezuur, efavirenz.

Bij omeprazol: in tekst zetten welke PPI's ook 2C19-substraat zijn. In advies als volgt verwoord: "een eenduidig advies voor een alternatief voor omeprazol is niet te geven, omdat andere PPI's ook substraat zijn voor CYP2C19 in meer of mindere mate." Stockley online **Table 1.6** Classification of inhibitors, inducers and substrates of CYP2C19 using clinical pharmacokinetic data:

- sensitive CYP2C19 substrate: omeprazole*
- moderate CYP2C19 substrate: lansoprazole*, rabeprazole

* Considered the preferred substrates (clinical index substrates) for use in clinical drug interaction studies, as defined by the FDA in: Drug Development and Drug Interactions: Table of Substrates, Inhibitors and Inducers, September 2016.

Stockley online jan 2024: niets op metamizol + midazolam, omeprazol, methadon; met sertraline gaat het over verhoogd risico maagbloeding (SSRI+NSAID). Met efavirenz, valproïnezuur: moderate, monitor, theoretisch; nog geen monografie.

PubMed jan 2024: verder geen aanvullingen.

Omdat metamizol niet in de handel is in USA/UK staat het niet op standaardlijsten die we ter vergelijking raadplegen, zoals van de FDA, University of Washington, Hansten top 100 of Flockhart. Volgens UpToDate (Lexicomp) 'moderate inducer'.

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WG IA	Ja	Ja	27 juni 2024

Ciclosporine + Metamizol	B
--------------------------	---

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Caraco Y. Eur J Clin Pharmacol 1999;55:475–8.	ciclosporine + metamizol	- ↓Cmin ciclosporine, 180 (±61)→154 (±78) ng/ml na 3 dagen metamizol, maar niet statistisch significant; bij niemand is dosis aangepast omdat niemand onder 100 ng/ml kwam - Cmax niet gewijzigd, maar wel iets toename Tmax door metamizol (3.8±2.6 h vs 2.1±0.6 h); - ciclosporinespiegel was lager tijdens metamizol dan bij placebo; dit was alleen statistisch significant 2, 4, 5 en 10 h na inname (maar dit kwam vooral door 2 patiënten); - geen consistente wijziging in AUC_{0-12h} (3687 vs 3211 ng/ml*h), t1/2 (13.2 vs 15.6 h). Regime: ciclosporine, metamizol 500 mg 3dd of placebo gedurende 4 dagen met washout 3 weken; studie (double-blind, placebo-controlled, cross-over) met 6 nier- en 2 hart- getransplanteerden op ciclosporine. Conclusions: short-term administration of metamizole is associated with a mild decrease in CSA blood concentration, which is most prominent in the first few hours after drug intake. In practice, no dose adjustment of CSA seems to be indicated during a short course of dipyrone treatment. The findings may be attributed to reduced CSA bioavailability due to enhanced gut CYP3A4 activity.	2A

Overig	Stof	Effect
SPC Neoral, Sandimmune	ciclosporine	metamizol niet genoemd.
SPC Dolamizol tablet, Metamizol i.v.	ciclosporine + metamizol	de spiegel van oa ciclosporine kan dalen (geen getallen), daarom is voorzichtigheid geboden bij combinatie en monitor zo nodig klinische respons en/of spiegels; metamizol kan oa CYP2B6 en CYP3A4 induceren.

Opmerkingen

Werkgroep Interacties & MFB's 27-6-24: zie bij A, metamizol niet meer op standaardlijst; geen actie nodig bij 1-malig metamizol.

Werkgroep Interacties & MFB's 8-4-24: geen onderscheid meer maken ≥ of < 24 uur, is niet hard te maken. Uit Breithaupt 2023 blijkt dat het effect snel intreedt, want na 2 dagen metamizol is de afname al met 63%.

Werkgroep Interacties & MFB's 7-2-2022: actie Ja ondanks magere onderbouwing, simpele actie “vermijd metamizol”. Periode na staken metamizol 28 dagen: akkoord, is een inductor. Mooie opdracht voor registratie zkapo: spiegels in kaart brengen bij combi metamizol

In geval van verfijning: 1^e lijn: altijd signaal (recept van tandarts). 2^e lijn: wil bij <24 uur gebruik metamizol geen signaal, bij ≥24 uur wel signaal → GIC pas op, dit is niet hard te maken, er zijn cases van ↓ciclosporinespiegel met 40-70% na 2-4 doses rifampicine.

Stockley: ciclosporine + metamizol: noemt Caraco 1999, onduidelijk wat gevolgen van gebruik metamizol langer dan 4 dagen kan zijn.

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WG IA	als A		

Tacrolimus + Metamizol	C
-------------------------------	---

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Sigaroudi A. Eur J Clin Pharmacol 2019;75:869-72. letter to editor. doi: 10.1007/s00228-019-02635-y. LLOQ: lower limit of quantification (2 µg/l) TAC: tacrolimus CTAC/DTAC: ratio TAC concentratie/dosis	tacrolimus + metamizol	diverse casus van ↓ tacrolimus, soms tot lager dan LLOQ (2 µg/l), binnen 44 uur na start metamizol; -casus #1: ↓ tacrolimus 5.2 µg/l → < LLOQ na start metamizol (totaal 11 g over 14 dagen); ↓ ratio CTAC/DTAC voor / na metamizol >5x (1.73/0.33 = 5.24) bij vrouw (60) met donornier; on day 78 the oral dose was increased to 4 mg/day and i.v. tacrolimus 4 mg was administered within 48 h; between day 99 and 100 the cumulative metamizole dose was 2 g, resulting again in a subtherapeutic TAC blood level. At this time the change in TAC level after metamizole administration was about 2.5x (1.63/0.67 = 2.43). -details van 4 andere casus met transplantaat-ontvangers staan in tabel 1 van het artikel; oa ↓ tacrolimus ↓ratio CTAC/DTAC voor/na metamizol #2 8.3 µg/l→LLOQ 16.6x #4 5.8→3.2 µg/l 1.8x #5 10.4→3.3 µg/l 13.9x Methode: 5 meldingen bij Regional Pharmacovigilance Centre (RPVC) Zurich; vervolgens analyse van individual case safety reports (ICSRs) on adverse drug reactions (ADRs) related to combined therapy of tacrolimus + metamizole from the WHO pharmaco-vigilance database. In total, we retrieved 23 ICSRs on the combination, including the 5 cases from our RPVC; 7 additional cases resulted in a decline of tacrolimus blood concentrations, with a temporal relationship identified in 6 of these 7 cases.	2E

Overig	Stof	Effect
SPC Prograft	tacrolimus + metamizol	metamizol zou de tacrolimusspiegels kunnen verlagen → geen getallen.
SPC Dolamizol tablet, Metamizol i.v.	tacrolimus + metamizol	de spiegel van oa tacrolimus kan dalen (geen getallen), daarom is voorzichtigheid geboden bij combinatie en monitor zo nodig klinische respons en/of spiegels; metamizol kan oa CYP2B6 en CYP3A4 induceren.

Opmerkingen

Werkgroep Interacties & MFB's 27-6-24: zie bij A, metamizol niet meer op standaardlijst; geen actie nodig bij 1-malig metamizol.

Werkgroep Interacties & MFB's 8-4-24: geen onderscheid meer maken ≥ of < 24 uur, is niet hard te maken. Uit Breithaupt 2023 blijkt dat het effect snel intreedt, want na 2 dagen metamizol is de afname al met 63%.

Werkgroep Interacties & MFB's 7-2-22: actie Ja ondanks magere onderbouwing, simpele actie “vermijd metamizol”. Periode na staken metamizol 28 dagen: akkoord, is een inductor. Mooie opdracht voor registratie zkapo: spiegels in kaart brengen bij combi metamizol.

In geval van verfijning: 1^e lijn: altijd signaal (recept van tandarts). 2^e lijn: wil bij <24 uur gebruik metamizol geen signaal, bij ≥24 uur wel signaal → GIC pas op, dit is niet hard te maken, er zijn cases van ↓ciclosporinespiegel met 40-70% na 2-4 doses rifampicine.

Stockley: tacrolimus + metamizol niet in.

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WG IA	als A		