

Interacties: Metformine + Remmers/Inductoren (actie Nee)

M8504

Conclusie

Werkgroep IA: actie Nee. Metformine heeft groot therapeutisch venster, en slechte correlatie tussen bloedspiegel ($\uparrow$ AUC) en effect/bijwerkingen.

Overige opmerkingen

OGTT: oral glucose tolerance test.

De meeste metformine-interacties zijn via de organische kationtransporters (OCT) of via de multidrug and toxin extrusion (MATE) transporters. De OCT transporters zorgen voor transport de cel in, terwijl de MATE transporters zorgen voor transport de cel uit. Voor de interacties zijn de OCT1 en MATE1 transporter in de hepatocyten en de OCT2 en MATE2-K transporter in de epitheel cellen van de nieren van belang.

-Bij PPI's: farmacokinetische (FK) studies zijn alleen uitgevoerd bij lansoprazol, rabeprazol en pantoprazol. In in-vitro studies is aangetoond dat PPI's OCT1, OCT2 en OCT3 remmen en dat metformine een substraat is voor deze transporters (Nies et al. 2011). De OCT1 transporter speelt een rol bij de opname van metformine in de hepatocyten en daarmee met het glucose verlagend effect. De OCT2 transporter speelt een rol bij de renale klaring van metformine. In de FK-studies worden inderdaad hogere metformine spiegels gezien bij gebruik van PPI's tussen de 14 en 17% (Ding 2014, Liu 2016, Kim 2014). In farmacodynamische studies wordt gezien dat het glucose verlagend effect van metformine in combinatie met PPI's sterker is dan zonder de combinatie met PPI's (Flory 2015, Rajput 2020). Dit effect is echter klein. In theorie zou remming van de OCT1 transporter en daarmee remming van opname van metformine in de hepatocyten leiden tot een minder sterk glucose verlagend effect van metformine in combinatie met PPI's.

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing werkgroep IA	Ja	Nee	18-11-2024

Literatuur

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Grün B. Br J Clin Pharmacol. 2013;76:787-96.	trimethoprim (remt MATE1 en OCT2)	24 gezonde vrijwilligers; metformine 3dd 500 +/- trimethoprim 2dd 200. AUC(0-8h) van 6.8 naar 9.3 h.µg/ml (+37%, p<0.001) Cmax van 1.3 naar 1.8 µg/ml (+38%, p<0.001) Conclusie auteurs: <i>this interaction was moderate, suggesting that it is only of potential relevance if high metformin doses are administered and/or in patients with borderline renal function</i>	3A
Müller F. Eur J Clin Pharmacol 2015;71:85-94.	trimethoprim	12 gezonde vrijwilligers; metformine 850 mg +/- trimethoprim 2dd 200 mg AUC(0-24h) van 6695 naar 8682 ng.h/ml (+29.5%, p=0.007); Cmax van 1170 naar 1429 ng/ml (+22.8%, p=0.009); OGTT metformine afname glucose Cmax 14.9% (P<0.01), metformine + trimethoprim afname glucose Cmax 11.1% (niet significant).	3A
Yamazaki T. Clin Pharmacol Drug Dev 2017;6:66-75.	isavuconazol (remt OCT1, OCT2, en MATE1)	24 gezonde vrijwilligers, dag 1 metformine 850 mg; dag 4 isavuconazol 3dd 200 mg, daarna 1dd 200 mg dag 8 plus metformine 850 mg. Metformine AUC +52% (152%; 90% CI 138 – 168). Conclusie auteurs: <i>this interaction is not expected to cause any major safety concerns or to disrupt the therapeutic efficacy of metformin</i>	3A
Somogyi A. Br J Clin Pharmacol. 1987;23:545-51.	cimetidine (remt MATE1 en OCT2)	7 gezonde vrijwilligers; 1dd 250 mg metformine +/- 2dd 400 mg cimetidine Cmax van 0.59 naar 1.02 mg/l (+81%, p=0.008) AUC van 4.26 naar 6.23 mg/lh (+50%, p=0.008)	3A

		Het remmend effect van cimetidine op metformine was tijdsafhankelijk, tot 6 uur na cimetidine inname significant.	
Wang ZJ. Pharmacogenet Genomics 2008;18:637-45.	cimetidine	14 gezonde vrijwilligers; 500 mg metformine +/- 2dd 400 mg cimetidine, verdeeld over OCT2 808G>T polymorfisme AUC in GG genotype 6.81 naar 10.5 µg.h/ml (+54%; p=0.043), in GT en TT genotype geen significant verschil	3A
Dawson D. Diabetes Care 2003;26:2471-2.	cimetidine	Case report: 59 jarige vrouw met DM type 2. Normale nierfunctie. Metformine 3dd 500 gedurende 8 jaar. Start orlistat 3dd 120 mg, buikklachten. Vier dagen voor opname start cimetidine 2dd 400 mg. Opname met metabole acidose pH 6.5 en lactaat 23.1 mmol/l. Metformine spiegel 30 mg/l (therapeutisch < 2 mg/l). Diagnose metformine geassocieerde lactaat acidose.	2D
Boehm KM South Med J 2010;103:849.	cimetidine	Case report: 59 jarige vrouw met DM type 2 waarvoor start metformine. Start cimetidine kort voor opname. Opname met lactaat acidose, acute nierfunctiestoornissen en pancreatitis. Lactaat acidose door interactie cimetidine en metformine.	1D
Kusuhara H. Clin Pharmacol Ther. 2011 Jun;89(6):837-44.	pyrimethamine (remt MATE1 en MATE2-K)	8 gezonde vrijwilligers; metformine 250 mg +/- pyrimethamine 50 mg. Metformine Cmax/dose van 3.93 naar 5.38 ml ⁻¹ .10 ⁻⁶ (+42%, significant) Metformine AUC(0-12)/dose van 22.4 naar 30.3 h/ml.10 ⁻⁶ (+39%, p<0,05)	3A
Oh J. Diabetes Obes Metab 2016;18: 104-8.	pyrimethamine	Stockley online feb 24: a study in 20 healthy subjects found that the AUC of metformin 500 mg was 2.7-fold higher and the maximum plasma concentration 2-fold higher when given with a single 50-mg dose of pyrimethamine, compared with metformin alone. However, despite these increased values, the blood glucose-lowering effects of metformin were found to be greatly decreased (Oh 2016).	3A
Ding Y. Eur J Clin Pharmacol 2014;70:141-6.	lansoprazol (PPI's remmen OCT1,2,3)	20 gezonde vrijwilligers, metformine 1000 (dag 1) /750 mg (dag 2) +/- lansoprazol 30 mg. Metformine AUC (0-24h) +17% (1.17 90% CI 1.10-1.24). Geen significant verschil in serum glucose concentraties na OGTT.	3A
Liu G. J Pharmacol Sci 2016;132:244-8.	rabeprazol	20 gezonde vrijwilligers, rabeprazol 1dd 20mg / placebo + metformine 1000 / 750 mg. Metformine AUC (0-12h) +14.5%, p=0.001. Geen significant verschil in serum glucose concentraties na OGTT. Significante afname AUC insuline met rabeprazol van 20.4%.	3A
Kim A. Drug Metab Dispos 2014;42:1174-9.	rabeprazol / pantoprazol	24 gezonde vrijwilligers, metformine +/- pantoprazol 40 mg en metformine +/- rabeprazol 20 mg. Pantoprazol: metformine AUC +15% (1.15 90% CI 1.06-1.24, p<0.05); rabeprazol: metformine AUC +16% (1.16 90% CI 1.07-1.26, p<0.05). Geen significant verschil in serum glucose concentraties na OGTT ten opzichte van metformine mono.	3A
Flory J. Br J Clin Pharmacol 2015;79:330-6.	PPI's	Observationeel cohort studie. 30.954 metformine mono gebruikers die starten met ppi, en 3619 ppi gebruikers die starten met metformine mono. Geen verschil in HbA1c daling na start combinatie. In startende metformine gebruikers, ppi gebruikers hadden een sterkere daling van HbA1c (-0,06 % (95% CI -0,10; -0,01). Zonder ppi HbA1c daalt met 1.63%, met ppi met 1.69%. Geen verschil tussen de afzonderlijke ppi's gezien.	3A
Rajput MA. J Taibah Univ Med Sci 2020;15:218- 23.	omeprazol	Open-label gerandomiseerde studie in diabetes mellitus type 2 patiënten. 40 patiënten kregen metformine + glimepiride, 40 patiënten kregen metformine + glimepiride + omeprazol. HbA1c na 90 dagen was 7.47 ± 0.04% in de groep zonder omeprazol versus 7.29 ± 0.07% in de groep met omeprazol (p=0.030).	4A

Cho SK. Clin Pharmacol Ther 2011;89:416-21.	rifampicine (induceert OCT1)	16 gezonde vrijwilligers. Dag 1 metformine 1000 mg/750 mg ± rifampicine 1dd 600 mg (gedurende 10 dagen, metformine inname 2 dagen na rifampicine). AUC +13%, p=0.049. OGTT: ΔGmax van 31 naar 44 mg/dl, +42%, p=0.024. ΔAUC(gluc60) van 914 naar 1412, +55%, p=0.020. Werkgroep: in deze is een toename in klaring gezien, maar deze kon de toename in AUC niet volledig verklaren en kan mogelijk verklaard worden door een toename in absorptie. Daarnaast is een toename van OCT1 expressie gezien.	3B
te Brake LHM. Clin Pharmacol Ther 2019;105:730-7.	rifampicine	Open-label, within subject interactie studie in 24 patiënten met TB en DM type 2. Metformine versus metformine + rifampicine, variabele doseringen. Metformine inname 3 uur na rifampicine. Toename AUC met rifampicine +28% (1.28; 90% CI 1.13 – 1.44)/ Geen significant effect op nuchtere glucose spiegel of glucose AUC. Meer GI bijwerkingen in groep met rifampicine (significantie niet getest). Aantekening: <i>During the PK days, metformin and rifampicin/isoniazid were initially taken together, and with food (n = 6), but this resulted in a high incidence of vomiting (n = 4 in total; 2/6 patients during PK1 and another 2/6 during GC1). Subsequently, patients were provided with oral metoclopramide (10 mg) 1 hour before taking metformin, and the TB drugs were ingested 3 hours after metformin.</i> Werkgroep: in deze studie werd geen verandering in metformine klaring gezien. De toename in AUC wordt verklaard door toename in absorptie door upregulatie van de transporter PMAT en in mindere mate OCT1 en OCT3.	3A
[Kumar AKH. Ther Drug Monit 2024;46:370-5.]	rifampicine + metformine (effect andersom)	60 tuberculose patiënten zonder diabetes, gerandomiseerd over 2 armen. Isonizide, rifampicine, pyrazinamide ± metformine 1dd 1000 mg. Rifampicine AUC 32% lager (22.8 vs 33.5 ug/ml.h). Effect on metformin not studied.	[3A]

Overig	Stof	Effect
SPC Glucient	metformine	Trimethoprim, isavuconazol, cimetidine, pyrimethamine, PPI's, rifampicine niet genoemd
SPC Metformine Sandoz	metformine	Combinatie met remmers van OCT2 (zoals trimethoprim, isavuconazol, cimetidine) kan de eliminatie van metformine via de nieren verminderen en zo leiden tot een verhoging van de plasma-concentratie van metformine. Voorzichtigheid is daarom vooral bij patiënten met nierfalen geboden wanneer deze geneesmiddelen samen worden toegediend met metformine, omdat dit de plasmaconcentratie van metformine kan verhogen. Zo nodig kan een dosisaanpassing van metformine overwogen worden, omdat OCT-remmers/inductoren de werkzaamheid van metformine kunnen veranderen. Pyrimethamine / MATE /PPI's niet genoemd. Combinatie met inductoren van OCT1 (zoals rifampicine) kan de gastro-intestinale absorptie en werkzaamheid van metformine verbeteren. Voorzichtigheid etc.
SPC Trimethoprim, Cimetidine, Rifadin	trimethoprim, cimetidine, rifampicine	Metformine / OCT niet genoemd.
Stockley online feb 2024 pk = pharmaco-kinetic	metformine + diverse stoffen	- Trimethoprim: mild, monitor. The evidence for a pk interaction between is limited, and the small increase in metformin exposure seen would not be expected to be clinically relevant. However it might be more important in patients with reduced renal function or in those taking high-dose metformin. - Isavuconazol: nothing expected. Isavuconazole increases metformin exposure, but metformin does not affect the pharmacokinetics of isavuconazole. Isavuconazole might increase metformin exposure by

		inhibiting one or more of the transporters OCT1, OCT2, and MATE1, possibly OCT2 in particular. - Cimetidine: moderate, monitor. Evidence for a pk interaction is limited, but is consistent with the known metabolism of these drugs. - Pyrimethamine: mild. Pyrimethamine minimally to modestly increases metformin exposure, but decreased the blood glucose-lowering effect of metformin in one study (Kusuhara 2011). A further study found that the metformin AUC was 2.7-fold higher and the Cmax 2-fold higher when given with a single dose of pyrimethamine, compared with metformin alone. However, despite these increased values, the blood glucose-lowering effects of metformin were found to be greatly decreased (Oh 2016). -PPI's: lansoprazole, pantoprazole, and rabeprazole appear to minimally increase the exposure to metformin. Evidence for an interaction with lansoprazole, pantoprazole, and rabeprazole is limited, and a pk interaction is not established. The small increase in metformin exposure seen is also unlikely to be clinically relevant, although these changes could be greater with longer-term use. -Rifampicin: nothing expected. Rifampicin appears to increase the absorption of metformin, leading to a negligible increase in its exposure (Cho 2011). The interaction is not established. The limited data from one small study suggest that rifampicin does not have a clinically relevant effect on single-dose metformin exposure. However, as its blood glucose-lowering effects were increased, it would seem prudent to bear the possibility of an interaction in mind should any unexpected increase in metformin effects occur in patients also given rifampicin.
Seo JH. Intern Med. 2013;52:2245-8.	cimetidine	Case report: 82 jarige vrouw met DM type 2. Metformine gedurende 2 jaar. Drie weken voor opname start cimetidine 600/dag. Opname met lactaat acidose en nierfunctiestoornissen door acute pancreatitis. Geduid als pancreatitis geïnduceerd door cimetidine. Behandeling met CVVHDF, overlijden dag 18. → Opmerking: de interactie wordt niet als zodanig beschreven. De opname wordt geduid als een door cimetidine geïnduceerde pancreatitis, waarbij nierfunctie stoornissen ontstonden en daarmee accumulatie van metformine en lactaat acidose. Seo verwijst naar het case report van Boehm 2010, waar de interactie wel wordt beschreven.
Nishiyama K. CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol. 2019;8:396-406	cimetidine	PBPK studie op basis van in vitro data en eerdere studies Model ontwikkeld die data Wang et al en Somogyi et al simuleren.
Hanke N. Clin Pharmacokinet. 2020;59:1419-31.	cimetidine	PBPK studie op basis van 39 klinische studies met metformine Model ontwikkeld die data Wang et al en Somogyi et al simuleren.
Kajbaf F. Clin Pharmacokinet. 2016;55:439-59.	metformine	Review. Klinische relevantie voor metformine is beperkt, gezien de grote therapeutische breedte. In een review werden studies naar therapeutische plasma concentraties van metformine geïncludeerd. De therapeutische ranges varieerde van 0.13 tot 90 mg/l.
Nies AT. PLoS One. 2011;6(7):e22163.	PPI's	In vitro studie. Alle PPI's (omeprazol, pantoprazol, lansoprazol, rabeprazol, tenatoprazol) remmen de OCT1, OCT2 en OCT3 transporter bij concentraties die in de poortader worden verwacht.

Zoektermen Pubmed

Search #	"geneesmiddel A" AND "geneesmiddel B" AND ("drug interaction" OR "Drug Interactions"[MeSH Terms])
----------	---