

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Said A. Pharmacotherapy 2006;26:289-95.	sirolimus + itraconazol	dag 0 HSCT (hematopoetische stamceltransplantatie) bij man (20), veel complicaties dag 25 start itraconazol 200 mg 2dd; dag 33 ciclosporine vervangen door tacrolimus; dag 71 tacrolimus gestaakt; dag 76 wijziging regime GVHD-profylaxe, start MMF en sirolimus 7 mg/dag; dag 80 supratherapeutische Cmin 17.5 ng/ml, sirolimus verlaagd naar 5 mg/dag; dag 82: supratherapeutische Cmin 35.6 ng/ml (streefwaarde 5-15 ng/ml); dag 83-90 sirolimus onderbroken, Cmin 4.4 ng/ml; dag 91 herstart sirolimus 1-2 mg/dag, getitreerd naar Cmin 10-15 ng/ml; dag 103 cytopenie, sirolimus gestaakt; dag 105 patient overleden tgv disseminated adenovirus infection leading to end-organ failure.	2C
Kuypers DR. Transplantation 2005;79:737.	sirolimus + itraconazol	dag 0 niertransplantatie bij vrouw (50) (vanwege scleroderma renal crisis); start sirolimus 15 mg op dag 1-2, 10 mg op dag 3, vervolgens onderhoud 5 mg/dag; dag 3 streefwaarde Cmin bereikt, 8-12 ng/ml; dag 9 start itraconazol 600 mg, daarna 400 mg/dag; dag 10 Cmin sirolimus 9.6 ng/ml; dag 11 Cmin 6.8 ng/ml, daarom dosis sirolimus iets verhoogd; vanaf dag 12 snelle toename Cmin tot 82.5 ng/ml op dag 15-16; op dag 17 sirolimus gestaakt. Comedicatie: inductie met basiliximab; onderhoud met MMF en corticosteroiden.	1C
Groll AH. Clin Pharmacol Drug Dev 2017;6:76-85.	sirolimus + isavuconazol	↑AUC _{0-∞} sirolimus 1.8x (196→346 ng*h/ml), AUC _{last} 2.1x (152→303 ng*h/ml), en Cmax 1.7x (5.1→8.5 ng/ml) Regime: 1-malig sirolimus 2 mg, alleen of in combinatie met isavuconazol 200 mg 3dd 2 dagen en daarna 200 mg 1dd 11 dagen; 21 gezonde vrijwilligers.	3A
Thomas PP. Transplantation 2004;77:474-5.	sirolimus + ketoconazol	case serie naar 'kostenverlagende' combinatie bij patienten met niertransplantaat, stabiel op oa sirolimus: goede sirolimusspiegels bereikt met lagere dosering sirolimus icm ketoconazol. Regime: 1/8 tot 1/4 van de aanbevolen dosis sirolimus (0.25-0.5 mg) + ketoconazol 100-200 mg; oplaaddosis sirolimus 3 mg plus ketoconazol 100 mg; streefwaarde 4-8 ng/ml bij gebruik prednisolon plus azathioprine of MMF (n=4); streefwaarde 10-15 ng/ml bij gebruik prednisolon (n=2); 6 patienten. Auteurs: ketoconazole co-prescription with monitoring of sirolimus levels is possible and safe and needs to be explored further.	2C
Floren LC. Clin Pharmacol Ther 1999;159:159. <i>abstract</i>	sirolimus + ketoconazol	↑ AUC sirolimus (10-voudig), afname orale klaring met 90%, t1/2 ongewijzigd	0C

Nwaroh E. J Oncol Pharm Pract 2018;24:235-8. doi: 10.1177/1078155217701293	sirolimus + fluconazol	3 casus: na <u>staken</u> fluconazol (F) ↓Cmin sirolimus en dosisverhoging >2x nodig na beenmergtransplantatie #1 afname Cmin met 70% (16.7→5 µg/l), 9 dagen na staken F bij vrouw (17); dosisverhoging 2.67x nodig; #2 Cmin 9.2 µg/l bij dosis 1.4 mg 1dd op moment van staken; empirisch dosis verdubbeld, Cmin 6.5 µg/l een week na staken F bij meisje (8); dosisverhoging 2.4x nodig; #3 Cmin 10.5 µg/l bij dosis 1.8 mg 1dd op moment van staken; empirisch dosis opgehoogd (5.4 mg 1x oplaad, 3.6 mg 1dd daarna), Cmin streefwaarde bereikt een week na staken F bij jongen (6); dosisverhoging 2x nodig.	1C
Cervelli MJ. Transplantation 2002;74:1477-8.	sirolimus + fluconazol	↑Cmin sirolimus 10→35 µg/l, 7 dagen na start fluconazol, ondanks halvering dosering sirolimus. Patiënt ontwikkelt cardiorespiratoire arrest door hyperkaliëmie en overlijdt tgv multi-orgaan falen.	1C
Cho E. Pharmacotherapy 2015;35:578-85. doi: 10.1002/phar.1600. C/D ratio concentratie/dosis	sirolimus + posaconazol	retrospectieve cohort studie met patienten die HSCT ondergaan: - ↑ sirolimus C/D ratio 2.7x (2.29→6.24ng/ml/mg), 17-20 dagen na start posaconazol; - Cmin sirolimus 3.9 vs 4 ng/ml (≥50% vs<50% dosisreductie) - Cmax 9.24 vs 12.64 ng/ml(≥50% vs <50% dosisreductie) Methode: 75 patienten die posaconazol krijgen ged. ten minste 26 dagen, en dosisreductie sirolimus (≥50% of <50% dosisreductie; n=38 resp. n=37) Auteurs: an initial empiric oral sirolimus dose reduction between 50% and 65% may be recommended for most clinically stable patients with close sirolimus concentration monitoring for at least 3 weeks following posaconazole initiation.	3C
Kubiak DW. Biol Blood Marrow Transplant 2012;18:1462-5. doi: 10.1016/j.bbmt.2012.04.015.	sirolimus + posaconazol	retrospectieve analyse naar preventieve dosisreductie sirolimus bij patienten die HSCT hebben ondergaan: Cmin sirolimus binnen streefwaarde, bij 6 patienten Cmin >12 ng/ml; obv TDM sirolimusdosis verder bijgesteld, na 7 dagen was de dosis sirolimus gem. 33% lager tov uitgangsdosis, bij 1 bleek 50% dosisreductie nodig. Methode: 15 patienten stabiel op sirolimus (preventie GVHD) na HSCT, bij start posaconazol halvering dosis sirolimus, vervolgens obv TDM aangepast; sirolimus en posaconazol gemiddeld 78 dagen samen gegeven; 12 patienten kregen posaconazol ter profylaxe en 3 ter behandeling van invasieve schimmelinfectie. Auteurs: combination seems to be well tolerated with a 33% to 50% empiric sirolimus dose reduction and close monitoring of serum sirolimus trough levels at the time of posaconazole initiation.	2-3C
Dahlan R. Can J Infect Dis Med Microbiol 2012;23:e44-7.	sirolimus + posaconazol	man (57) met levertransplantaat op sirolimus krijgt infectie met C. guilliermondii en Fusarium chlamydosporum; start posaconazol 400 mg 2dd ged. 6 maanden, en dosisverlaging sirolimus van 2 naar 1 mg/dag en vervolgens om de dag: stabiele sirolimus-spiegels tussen 3.6 - 5.3 µg/l. Comedicatie: MMF cotrimoxazol, hydrochloorthiazide en warfarine	1C
SPC Rapamune isavuconazol nog niet genoemd	sirolimus + ketoconazol voriconazol	ketoconazol: ↑sirolimus Cmax 4.4x, AUC 11x voriconazol: ↑ sirolimus Cmax 7x, AUC 11x Regime: sirolimus 2 mg 1x, voriconazol 400 mg 2dd dag 1, daarna 100 mg 2dd gedurende 8 dagen. Combinatie niet aanbevolen.	1-2C
SPC VFend	voriconazol	↑ sirolimus Cmax 556%, AUC 1014%	1-2C

SPC Noxafil	posaconazol	↑ AUC sirolimus 6.7x en Cmax 8.9x bij vrijwilligers die posaconazol 400 mg 2dd gedurende 16 dagen kregen en sirolimus 2 mg 1-malig.	2C
SPC Cresemba	isavuconazol	↑AUCinf sirolimus 1.8x en Cmax 1.7x getallen uit Groll 2017; monitor sirolimus	2A

Overig	Stof	Effect
SPC Rapamune	sirolimus	in het optimale geval dienen dosis aanpassingen gebaseerd te zijn op meer dan 1 enkele Cmin. Deze dienen meer dan 5 dagen na de vorige dosisaanpassing te worden gemeten.
NVZA TDM Monografieën https://tdm-monografie.org/monografie/Sirolimus .	sirolimus	de eerste Cmin bepaling is zinvol vanaf 5 dagen na start i.v.m. het bereiken van steady-stateconcentraties. Daarna iedere 5 dagen tot bereiken gewenste Cmin.

Opmerkingen

Werkgroep Interacties en MFB's & Werkgroep Interacties Oncologische middelen januari 2021 (emailronde): igv solide orgaantransplantatie wordt veelal op voorhand de dosering sirolimus met 50% verlaagd bij combinatie met een azool. Daarom is (ook) direct een signaal gewenst. Vervolgens is alsnog na 5 dagen (opnieuw) een signaal gewenst om te controleren of een actuele spiegel aanwezig is.

Werkgroep Interacties en MFB's 6-7-2020: interactie verfijnen naar MFB:

1e en 2e lijn: signaal onderdrukken bij fluconazol 150 mg 1-malig of 1x per week = akkoord

1e lijn: altijd signaal, zowel bij start/dosiswijziging CYP3A4-remmer (dader) als sirolimus (slachtoffer) = akkoord

2e lijn: alleen signaal bij start/dosiswijziging dader en niet bij start sirolimus ≠ akkoord. Dit is niet akkoord omdat wel direct een signaal is gewenst. (GIC: het idee was dat het signaal kan worden onderdrukt als monitoren is geregeld: Cmin bepaling 5 dagen na start of dosiswijziging CYP3A4-remmer. De periode van 5 dagen is gebaseerd op TDM-monografie Sirolimus en SPC Rapamune.)

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

Idem 11-4-19: posaconazol toevoegen aan lijst krachtige CYP3A4-remmers (posaconazol zat al aan de interactie obv bewijs, maar is nu in standaardlijst opgenomen).

WFG 11-12-18: isavuconazol koppelen obv Groll 2017. Scores voor nieuwe literatuur akkoord.

WFG 13-5-2008: + posaconazol op basis van individuele bewijslast. Reeds gekoppeld standaardlijst 'krachtige' CYP3A4-remmers, en fluconazol,

PubMed: geen aanvullende informatie.

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WG IA	Ja	Ja	2 december 2020

Sirolimus + CYP3A4-remmers

MFB 0576B

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Capone D. Curr Drug Metab 2007;8:379-81.	sirolimus + claritromycine	↑Cmin sirolimus van 6.2 naar 52.2 ng/ml, op dag 7 claritromycinekuur 250 mg 2dd bij vrouw (54) op sirolimus na niertransplantatie; deze toename ging gepaard met acute achteruitgang nierfunctie, serumcreatinine van 4.3 naar 7.0 mg/dl en scherpe afname in Clcr van 14 naar 6.8 ml/min Herstel na staken beide middelen. Auteurs: although this interaction could be predicted, it represents the first reported clinical evidence.	1C
Claesson K. Transplant Proc 2001;33:2136.	erytromycine	↑ sirolimusspiegel 5x bij 2 niertransplantatiepatiënten na toevoegen erytromycine, ondanks dosisreductie sirolimus. Geen bijwerkingen	1C
Barau C. Fundam Clin Pharmacol 2009;23:423-5. doi: 10.1111/j.1472- 8206.2009.00706.x.	sirolimus + ritonavir	HIV-patient (oa ritonavir 100 mg 2dd) met nier-transplantaat: adequate sirolimusspiegel 5.0-9.5 ng/ml na start sirolimus 1-1.5 mg 1x per week (!). Immunosuppression was initiated with basiliximab, corticosteroid, MMF, tacrolimus. Andere medicatie: lamivudine, zidovudine, amprenavir.	1C
Böttiger Y. Clin Pharmacol Ther 2001;69:32-40.	diltiazem	↑ AUC en Cmax sirolimus met 60% resp. 43%, afname t1/2 sirolimus van 79 naar 67 uur	3C
SPC Rapamune	sirolimus + erytromycine diltiazem verapamil	erytromycine: ↑ Cmax 4.4x en AUC 4.2x tevens ↑ erytromycine Cmax en AUC 1.7x diltiazem: ↑ Cmax 1.4x en AUC 1.6x Regime: sirolimus 10 mg, diltiazem 120 mg gelijktijdig verapamil: ↑ Cmax 2.3x en AUC 2.2x tevens ↑verapamil Cmax en AUC 1.5x Monitor sirolimusconcentratie. Streefwaarde volbloed sirolimusedalspiegel 12-20 µg/l bij transplantatie, en 5-15 µg/l bij sporadische lymfangioleiomyomatose (S-LAM).	1-2C

Opmerkingen

PubMed sept. 2018: niets nieuws.

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WG IA	als 576a		