

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Fridell JA. Ther Drug Monitor 2003;25:117-9.	sirolimus + fenytoïne	subtherapeutische sirolimusspiegels bij start sirolimus 5 mg/dag bij vrouw (62, levertransplantaat) op fenytoïne; dosis verhoogd naar 15 mg/dag, dalspiegel bleef <5 ng/ml; toename dalspiegel naar 15-20 ng/ml <u>na staken</u> fenytoïne, tevens toename schijnbare t1/2 van 10.2 naar 22.4 h. Bij start fenytoïne-infuus werd tacrolimus vervangen door ciclosporine en vervolgens door sirolimus 5 mg/dag.	1E
SPC Rapamune + data on file	rifampicine	afname AUC sirolimus met 82% en Cmax met 71%; toename klaring ong. 5.5-voudig. Combinatie met rifampicine wordt niet aanbevolen. Data on file: afname Cmax 71% en AUC 82%; tmax en t1/2 van sirolimus ongewijzigd. Regime: 1e periode sirolimus 20 mg 1-malig zonder rifampicine; 2e periode rifampicine 600 mg 2dd en op dag 9 1-malig sirolimus gegeven; minimaal 14 dagen als 'wash-out period'; studie bij 16 vrijwilligers. Bij combinatie met rifampicine moet de orale dosis sirolimus een factor 5 hoger zijn om eenzelfde bloedconcentratie te krijgen als voor rifampicine gebruik.	1E
Dumortier J. Transpl Immunol 2024 Oct;86:102103. doi: 10.1016/j.trim.2024.102103. LT: liver transplant MMF: mycophenolate mofetil	apalutamide	Casus: ↓Cmin sirolimus na start apalutamide. February 2003: a 49-year-old male underwent a LT for autoimmune liver cirrhosis. The initial immunosuppressive regimen included tacrolimus, MMF, steroids. August 2016: radical surgical prostatectomy for adenocarcinoma. September 2023: PSA increased to 6.96 µg/L; the diagnosis metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC) in a 69-year-old man. Androgen deprivation treatment by triptorelin with apalutamide was started. At that time, sirolimus and steroids were in use (history of conversion from tacrolimus to sirolimus because of renal failure in 2016). The Cmin sirolimus was stable for years (checked every 3 months). Apalutamide was started at 240 mg/day, and the dose of sirolimus was progressively (weekly, according to Cmin) increased from 1 mg per day to 7 mg, to maintain the same Cmin (from 4.7 to 4.4 ng/mL). No cytochrome polymorphism was investigated in our case. Liver injury tests remained within normal range during all the follow-up (6 months). Authors: this is the first report showing significant sirolimus/apalutamide interaction. Apalutamide is considered a strong CYP3A4 inducer.	1E
Overig	Stof	Effect	
SPC Rapamune	sirolimus + inductoren	CYP3A4-inductoren kunnen de sirolimusconcentratie in bloed verlagen (bijv. hypericum, carbamazepine, fenobarbital, fenytoïne).	

Hodges CB. Pediatr Nephrol 2001;16:777-8.	sirolimus + fenytoïne	toename sirolimusspiegel tot therapeutische waarde 4 dagen na staken fenytoïne en toevoeging tacrolimus bij niertransplantatiepatiënt. → Projectgroep: geen goede casus, gebeurt erg veel tegelijk; effect 4 dagen na staken is erg snel!
NVZA TDM Monografieën https://tdm-monografie.org/monografie/Sirolimus .	sirolimus	de eerste C _{min} bepaling is zinvol vanaf 5 dagen na start i.v.m. het bereiken van steady-stateconcentraties. Daarna iedere 5 dagen tot bereiken gewenste C _{min} .

Opmerkingen

Werkgroep Interacties & MFB's 14-4-2025: termijn vervolprotocol gewijzigd naar 7 dagen. Het advies blijft om na 5 dagen een sirolimusdalspiegel te bepalen. De uitslag hiervan is in de meeste gevallen niet dezelfde dag bekend. Daarom is besloten om na 7 dagen te kijken of de waarde voor de sirolimusdalspiegel bekend is en of deze maximaal 48 uur geleden afgenomen is.

Werkgroep Interacties en MFB's & Werkgroep Interacties Oncologische middelen januari 2021: igv solide orgaantransplantatie wordt veelal op voorhand de dosering sirolimus aangepast bij combinatie met een inductor. 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 & MFB's 24-9-2020: interactie verfijnen naar MFB:

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

2e lijn: alleen signaal bij start/dosiswijziging dader en niet bij start sirolimus. Signaal kan worden onderdrukt als monitoren is geregeld: C_{min} bepaling 5 dagen na start of dosiswijziging CYP3A4-inductor. Periode 5 dagen is gebaseerd op TDM-monografie Sirolimus en SPC Rapamune.

PeriodeNaStaken inductor 28 dagen. Pragmatisch gekozen voor 1 vaste periode na staken inductor van 28 dagen, ongeacht inductor en (CYP)enzym. Eerder besluit Werkgroep IA & MFB's 19-9-19.

Hansten: gaat over tacrolimus resp. ciclosporine en niet over sirolimus.

Stockley (fenytoïne): these appear to be the only reports, but they are consistent with the way both drugs are known to interact.

Stockley (carbamazepine, fenobarbital, hypericum, rifampicine, rifabutine): citeert prod. informatie.

Reactie fabrikant op de casus van Fridell 2003: "Er is geen formele farmacokinetische studie gedaan om naar de interactie van fenytoïne en sirolimus te kijken. Deze twee referenties zijn de enige die ook bij ons bekend zijn als case-report."

PubMed: geen aanvullende informatie.

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WG IA	Ja	Ja	2 december 2020