

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Boni JP. Br J Cancer 2008;98:1797-802. doi: 10.1038/sj.bjc.6604376.	temsirolimus + ketoconazol	- sirolimus: toename Cmax 2.2x (van 13 naar 29 ng/ml), AUC 3.1x (van 1205 naar 3889 ng*h/ml), afname klaring 3x (van 4.5 naar 1.4 l/h), toename t1/2 van 75 naar 113h - temsirolimus: afname Cmax 94% (van 278 naar 263 ng/ml), toename AUC 1.1x (van 885 naar 992 ng*h/ml), afname klaring 10% (van 5.7 naar 5.1 l/h); niet significant Regime: (1) op dag 1 temsirolimus 5 mg iv; (2) op dag 15 ketoconazol 400 mg 1x, na 2h gevolgd door temsirolimus 5 mg iv; temsirolimus werd in beide gevallen voorafgegaan door difenhydramine; 14 vrijwilligers. Auteurs: toename AUC(sum: temsirolimus plus sirolimus) 2.3x tov temsirolimus alleen. Als combinatie nodig is, overweeg dosisverlaging temsirolimus naar 12.5 mg/week.	3A
SPC Torisel rev.21 26-22-2014 + Sci Discussion	temsirolimus + ketoconazol	→ getallen uit Boni 2008. - sirolimus: toename AUC 3.1x en Cmax 2.2x - temsirolimus+sirolimus: toename som AUC (tems+ sirolimus) 2.3x tov alleen temsirolimus. - temsirolimus: geen significant effect op Cmax of AUC Bij een dosis van 25 mg kan het effect meer uitgesproken zijn → GIC: 25 mg is de aanbevolen dosis.	1A
Torisel Prescribing Information www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/022088s002s004s005s007s010s012lbl.pdf Geraadpleegd 15-12-2014	temsirolimus + ketoconazol	Co-administration of TORISEL with ketoconazole, a potent CYP3A4 inhibitor, had no significant effect on temsirolimus Cmax or AUC; however, sirolimus AUC increased 3.1-fold, and Cmax increased 2.2-fold compared to TORISEL alone. Use of concomitant strong CYP3A4 inhibitors should be avoided. If patients must be co-administered a strong CYP3A4 inhibitor, based on pharmacokinetic studies, a TORISEL dose reduction to 12.5 mg/week should be considered. This dose of TORISEL is predicted to adjust the AUC to the range observed without inhibitors. However, there are no clinical data with this dose adjustment in patients receiving strong CYP3A4 inhibitors. If the strong inhibitor is discontinued, a washout period of approximately 1 week should be allowed before the TORISEL dose is adjusted back to the dose used prior to initiation of the strong CYP3A4 inhibitor	1A

Overig	Stof	Effect
SPC/Sci Discussion Torisel	temsirolimu + CYP3A4-remmers	sterke CYP3A4-remmers (zoals itraconazol, ketoconazol, voriconazol) vermijden; matige CYP3A4-remmers (zoals erytromycine) vermijden bij doses > 25 mg temsirolimus; voorzichtigheid bij 25 mg temsirolimus. The relative free temsirolimus and sirolimus blood concentration available for metabolism is higher at a temsirolimus dose of 25 mg. Therefore, the impact on the inhibition of CYP3A4 may be more pronounced at this higher dose. Informatie van fabrikant 2008: overweeg dosisverlaging naar 12.5 mg/week; dit is dusdanig bedacht zodat de AUC in de range komt bij gebruik temsirolimus zonder remmers, en stoelt niet op klinische data. In de meegeleverde documenten ('TORISEL H019 en H023') staat geen informatie mbt de klinische gevolgen van een te hoge spiegel (tem)sirolimus. → GIC: de dosisverlaging staat wel in de Amerikaanse productinformatie maar niet in de SPC.

Opmerkingen

Werkgroep Interacties Oncologische middelen 10-4-19: posaconazol toevoegen aan lijst krachtige CYP3A4-remmers.

Werkgroep Interacties oncologische middelen 14-1-2015: ophogen van 1A naar 3A door studie Boni 2008, verder geen wijziging.

Werkgroep Interacties oncologische middelen 7-5-2008: standaardlijstje 'krachtige' CYP3A4-remmers lopen mee. Spiegels worden niet bepaald. De oncologen willen bij deze patiëntenpopulatie wel gewaarschuwd worden, het gaat om erg zieke patiënten.

PubMed levert verder niets op, ook niet voor overige CYP3A4-remmers.

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WG OncolA	Ja	Ja	10 april 2019