

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Boni J. J Clin Pharmacol 2007;47:1430-9	temsirolimus + rifampicine	Vrijwilligers krijgen temsirolimus 25 mg 1x iv (n=16) of 30 mg oraal (n=16) op dag 1 en dag 21, en rifampicine 600 mg/dag van dag 15-28. Met rifampicine vs geen rifampicine, <u>iv</u> temsirolimus: - temsirolimus: geen sign. effect op Cmax, AUC, t1/2 - sirolimus: lagere Cmax 50.5 vs 17.5 ng/ml (met 65%), lagere AUC 4564 vs 2004 ng.h/ml (met 56%), lagere t1/2 55 vs 69 uur (met 21%) - temsirolimus+sirolimus: lagere AUC <sub>totaal</sub> 6620 vs 3901 ng.h/ml (met 41%) Met rifampicine vs geen rifampicine, <u>oraal</u> temsirolimus: - temsirolimus: lagere Cmax 5.8 vs 3.4 ng/ml (met 41%), lagere AUC 71 vs 50 ng.h/ml (met 30%) - sirolimus: lagere Cmax 17.5 vs 6.5 ng/ml (met 63%), lagere AUC 594 vs 235 ng.h/ml (met 60%) - temsirolimus+sirolimus: lagere AUC <sub>totaal</sub> 665 vs 283 ng.h/ml (met 57%).	3A
	temsirolimus + carbamazepine, fenytoïne  beide groepen ook dexamethason	Patiënten met <u>maligne glioom of hersenmetastasen</u> krijgen temsirolimus 220 mg/m <sup>2</sup> 1x per week iv; 11 patiënten gebruiken carbamazepine (n=5) of fenytoïne (n=6); en 14 patiënten gebruiken geen enzyminducerend anti-epilepticum. Allen krijgen oa dexamethason. Met anti-epilepticum vs geen anti-epilepticum: - temsirolimus: lagere Cmax 6551 vs 10162 ng/ml (met 36%), lagere AUC 7330 vs 8594 ng.h/ml (met 15%), grotere Cl 66 vs 53 l/h (met 24%), groter Vd 600 vs 300 l (met 99%); t1/2 ongewijzigd - sirolimus: lagere Cmax 243 vs 744 ng/ml (met 67%), lagere AUC 10091 vs 17664 ng.h/ml (met 43%) - temsirolimus+sirolimus: lagere AUC <sub>totaal</sub> 17421 vs 26258 ng.h/ml (met 34%) Temsirolimus werd goed verdragen. Bij combinatie met CYP3A-inductoren kunnen hogere doses temsirolimus nodig zijn om adequate weefselspiegels te bereiken. → Werkgroep Interacties Oncologische middelen 7 mei 2008: bij indicatie maligne glioom of hersenmetastasen wordt veel hoger gedoseerd dan bij de geregistreerde indicatie niercelcarcinoom.	3A
SPC Torisel  Scientific Discussion	temsirolimus + rifampicine	temsirolimus met rifampicine (dosis niet vermeld): - temsirolimus: geen significant effect op Cmax/AUC - sirolimus: afname AUC met 56% en Cmax met 65% → GIC: getallen waarschijnlijk uit Boni 2007 Scientific Discussion Torisel: geen extra info.	1-2A

<p>Chang SM. Invest New Drugs 2004;22:427-35.</p> <p>CCI-779=temsirolimus</p>	<p>temsirolimus + EIAED*</p> <p>* carbamazepine fenytoïne fenobarbital</p>	<p>Studie naar kinetisch profiel en maximaal getolereerde dosis (MTD) van temsirolimus bij patiënten met terugkerend maligna glioma die EIAED's gebruiken.</p> <p>Kinetische studie: temsirolimus 250 mg/week, wel of geen EIAED: geen significant verschil C<sub>max</sub>/AUC temsirolimus, maar wel lagere C<sub>max</sub> (van 310 naar 182 ng/ml) en AUC sirolimus (van 15.1 naar 9.3 µg*h/ml, 1.6x).</p> <p>MTD = dosis waarbij &lt;1/3 van de patiënten dosisbeperkende bijwerkingen heeft:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- temsirolimus 250 mg/week (n=6): dosisbeperkende toxiciteit bij 1 van 6 patiënten, hypertriglyceridemie graad 3; EIAED fenytoïne 2x, carbamazepine 1x, fenobarbital 1x, fenytoïne+levetiracetam 1x, carbamazepine+gabapentine 1x</li> <li>- temsirolimus 330 mg/week (n=6): dosisbeperkende toxiciteit bij 2 van 6 patiënten, stomatitis en hypercholesterolemie graad 3, hypertriglyceridemie graad 4; EIAED fenytoïne 3x, carbamazepine 2x, carbamazepine epoxide (actieve metaboliet) 1x</li> </ul> <p>Regime: temsirolimus 250 mg/week i.v., vervolgens dosisescalatie tot MTD, dit blijkt 250 mg/week te zijn.</p> <p>→ Werkgroep Interacties oncologische middelen: op zich 'nette' fase-1-studie, maar wel raar want men heeft zeer hoge doses gebruikt, normaal is dit 25-50 mg 1x/week. Gegevens over MTD ook niet gescoord bij capecitabine+folinezuur.</p>	<p>3A</p>
---	--	--	-----------

Overig	Stof	Effect
<p>SPC Torisel</p>	<p>temsirolimus + inductoren</p>	<p>rifampicine had geen effect op C<sub>max</sub>/AUC temsirolimus, maar wel op C<sub>max</sub>/AUC sirolimus.</p> <p>Sterke inductoren CYP3A4/5 kunnen de blootstelling van de samenstelling van tem-sirolimus en sirolimus verminderen.</p> <p>Daarom dient continue toediening langer dan 5-7 dagen met deze middelen te worden vermeden.</p>
<p>Coriat R. Invest New Drugs 2010 Jul 10</p>	<p>temsirolimus + rifampicine</p>	<p>verergering van bi-apical infiltraten, duidend op tuberculose bij man (83) met gemetastaseerd niercelcarcinoom en waarschijnlijk tuberculose in anamnese, 6 weken na start temsirolimus 25 mg/week. Positieve tuberculine huidtest, dus start met rifampicine 600 mg/dag, INH en pyrazinamide, waarna geleidelijk verbetering symptomen.</p> <p>Vervolgens tumorprogressie (retroperitoneale en lever lesies), waarna bevacizumab is toegevoegd.</p> <p>Auteurs: tumorprogressie mogelijk (mede) veroorzaakt door rifampicine.</p> <p>→ Werkgroep Interacties oncologische middelen: casus is niet onderbouwend. De patiënt had al tumorprogressie voor start temsirolimus en was er dus al slecht aan toe; temsirolimus is laatste redmiddel.</p>

### Opmerkingen

Werkgroep Interacties oncologische middelen 7-2-18: koppelen herziene standaardlijst CYP3A4-inductoren akkoord.

Werkgroep Oncolytica Interacties 20-7-2011: toevoegen bosentan (cat. 2), ontkoppelen dexamethason en hypericum (cat. 3 en geen bewijs), dit is conform de standaardlijst CYP3A4-inductoren, vastgesteld in WFG 27-10-2009.

PubMed april 2011 levert verder niets op.

Fabrikant- document ('TORISEL H019 en H023'): overweeg dosisverhoging naar 50 mg/week; dit is dusdanig bedacht zodat de AUC in de range komt bij gebruik temsirolimus zonder inductoren, en stoelt niet op klinische data. → GIC: dosisverhoging staat in de Amerikaanse productinformatie (en MicroMedex) maar niet in de SPC.

MicroMedex: vermijdt sterke CYP3A4-inductoren. Als toch combinatie: overweeg verhoging dosis temsirolimus van 25 mg/week to 50 mg/week. Dit advies is gebaseerd op kinetische data. Echter, over deze dosisaanpassing zijn geen klinische data beschikbaar. → GIC: gewone dosis is 25 mg 1x per week.

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	<b>Interactie</b>	<b>Actie</b>	<b>Datum</b>
Beslissing WG OncolA	Ja	Ja	7 februari 2018