

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Lefevre S. Transpl Int 2012;25:e120-3. doi: 10.1111/j.1432-2277.2012.01561.x.	everolimus + rifampicine	man (63) met levertransplantaat op everolimus 1 mg/dag en C0 12 µg/l, start met rifampicine: aanhoudend C0 <5 µg/l, ondanks verhoogde doses everolimus tot 8 mg 3dd (24-voudige toename tov periode zonder rifampicine). Op dag 45 swich naar rifabutine 450 mg/dag: toename everolimusspiegel binnen paar dagen; vervolgens geleidelijk dosis everolimus verlaagd naar 5.25 mg/dag over periode van 30 dagen, resulterend in therapeutische steadystate C0 10.3 ± 1.8 µg/l. Binnen 4 weken na staken rifabutine 'reversal' van inductie-effect everolimus metabolisme. normalized C0 to dose ratio (C0/D) everolimus: - 10.4 ± 1.9 zonder comedicaatie - 34x lager (0.3 ± 0.2) tijdens rifampicine - 7x lager (1.4 ± 0.5) tijdens rifabutine Auteurs: the induction potency of rifabutin on everolimus metabolism was four to fivefold less than rifampin.	2E
Kovarik JM. Ann Pharmacother 2002;36:981-5.	everolimus + rifampicine	↓ AUC everolimus met 63% (219 naar 83 ng*h/ml), Cmax met 58% (44.2 naar 18.3 ng/ml) en t1/2 van 32.2 naar 23.9 h; toename schijnbare klaring 172%. Regime: 1-malig everolimus 4 mg, en nogmaals na 8 dagen rifampicine 600 mg/dag bij 12 vrijwilligers.	3E
SPC Certican (transplantatie)	everolimus + rifampicine	getallen als Kovarik 2002.	2E
SPC/ Scientific Discussion Afinitor (carcinoom)	everolimus + rifampicine	getallen als Kovarik 2002.	2E
SPC Votubia (carcinoom)	everolimus + rifampicine	getallen als Kovarik 2002.	2E
Levavasseur M. Melanoma Research 2016;26:532-4.	everolimus + dabrafenib	↓ spiegel everolimus met 63% (3.75 → 1.37 mg/l) en tacrolimus met 71% (6.80 → < 2 ng/ml, 1 maand na start dabrafenib 300 mg/dag bij man (47) op everolimus en tacrolimus na harttransplantatie; dabrafenib gestopt en na 7 dagen herstart in dosis 300 mg/dag, en iom transplantatieteam dosis evero/tacro verhoogd, streefwaarden evero 3-4 ng/ml, tacro 6-7 ng/ml. Volgende 3 maanden geleidelijke verhoging dosering everolimus van 1.5 mg/dag → 10 mg/dag en tacrolimus van 4 mg/dag → 12 mg/dag. Vanwege ziekteprogressie melanoom dabrafenib vervangen door temozolomide en dosering everolimus en tacrolimus geleidelijk weer verlaagd. Auteurs: dabrafenib induceert CYP3A4, CYP2B6 en CYP2C8, 2C9 en 2C19 (en UGT).	1E
Fort-Casamartina E. Eur J Med Res 2023;28:202. RCC: renal cell carcinoma PFS: progression-free survival	everolimus + carbamazepine en fenytoïne	casus: vrouw (72) met epilepsie en RCC start met everolimus 10 mg/dag; TDM gezien gebruik carbamazepine 400 mg 2dd en fenytoïne 100 mg 2dd; literatuurdata suggereren dat Cmin everolimus >10 ng/ml beter PFS geeft; -4 weken na start everolimus Cmin 3.7 ng/ml; -4 weken na dosisverhoging naar 15 mg/dag Cmin 6.4 ng/ml; -2 resp. 4 weken na dosisverhoging naar 10 mg 2dd Cmin 10.8 resp. 8.7 ng/ml.	1-2E

Overig	Stof	Effect
SPC Certican (transplantatie)	everolimus + CYP3A4- inductoren	Combinatie met rifampicine en andere sterke CYP3A4-inductoren niet aanbevolen.
SPC Afinitor (carcinoom)	everolimus + CYP3A4- inductoren	Vermijden. Als combinatie toch moet: overweeg dosisverhoging van 10 mg/dag naar maximaal 20 mg/dag, met verhogingen van 5 mg op dag 4 en dag 8 volgend op de start van de inductor. De verwachting is dat deze dosis Afinitor de AUC aanpast aan het bereik dat is waargenomen zonder inductoren. Er zijn echter geen klinische gegevens met deze dosisaanpassing. Na staken van de inductor moet de dosis weer worden verhoogd op geleide van de Cmin, overweeg hierbij een wash-outperiode van ten minste 3-5 dagen. Dabrafenib: niet genoemd.
Afinitor prod.info USA www.accessdata.fda.gov/dru gsatfda_docs/label/2011/022 344s9s10lbl.pdf geraadpleegd 14-8-2012.	everolimus + rifampicine	FDA approval 2012: non-cancerous kidney tumors (renal angiomyolipomas) not requiring immediate surgery in patients with tuberous sclerosis complex (TSC): 10 mg 1dd. • If strong inducers of CYP3A4 are required, increase AFINITOR dose in 5 mg increments to a maximum of 20 mg once daily.
SPC Votubia (carcinoom)	everolimus + CYP3A4- inductoren	Vermijd combinatie. SEGA: overweeg dosisverhoging met 2.5 mg/dag elke 2 weken op geleide van Cmin, streefwaarde 5-15 µg/l. Angiomyolipoom: overweeg dosisverhoging van 10 mg/dag naar maximaal 20 mg/dag, met verhogingen van 5 mg op dag 4 en dag 8 volgend op de start van de inductor. Epilepsieaanvallen geassocieerd met TSC: geef hogere startdosis, vervolgens doseren op geleide van Cmin, streefwaarde 5-15 µg/l. Verhoog dosis bij Cmin <5 µg/l, in stappen van 1 tot 4 mg/dag. Algemeen: na staken van de inductor moet de dosis weer worden verhoogd op geleide van de Cmin, overweeg hierbij een wash-outperiode van ten minste 3-5 dagen; controleer de Cmin na 2-4 weken.
SPC Tafinlar	immunosuppress + dabrafenib	dabrafenib is een inductor en verhoogt de synthese van geneesmiddelmetaboliserende enzymen, waaronder CYP3A4, CYP2C's en CYP2B6, en kan de synthese van transporters verhogen. Geneesmiddelgroepen waarbij interactie kan ontstaan oa immunosuppressiva (bijvoorbeeld ciclosporine, tacrolimus, sirolimus).
Hummel M. The Journal of Heart and Lung Transplantation 2005; 24: S196-S200.	everolimus + rifampicine	Recommendations for Use of Certican® (Everolimus) After Heart Transplantation: Results From a German and Austrian Consensus Conference. The Certican® Consensus Conference has produced guidelines to help physicians apply Certican® (everolimus) clinical trial data in clinical practice. Everolimus is indicated in combination with cyclosporine microemulsion (CsA; Neoral®) and corticosteroids for prophylaxis of acute rejection after heart transplantation. Target blood levels are 3 to 8 ng/ml, with 6 to 8 ng/ml considered the optimal range for most patients. Everolimus dose should be increased 100% to 200% if given with rifampicin.

Opmerkingen

Werkgroep Interacties oncologische middelen 15-3-23: advies versimpelen (details mbt dosisaanpassing per indicatie eruit en verwijzen naar productinformatie). In de oncologie wordt de everolimusspiegel (vrijwel) niet gemonitord.

Idem 10-4-19: dabrafenib koppelen obv Levavasseur 2016.

Idem 7-2-18: koppelen herziene standaardlijst CYP3A4-inductoren akkoord.

GIC 13-4-17: wederom een nieuwe indicatie, refractaire epilepsieaanvallen geassocieerd met TSC (Votubia).

Standaardlijst inductoren gekoppeld, mede gezien effect rifabutine (Lefevre 2012).

Werkgroep Interacties Oncologische middelen 28-11-2012: advies aangevuld voor nieuw geregistreerde toepassing: hormoonreceptor-positieve, HER2/neu-negatieve gevorderde borstkanker, in combinatie met exemestaan; dosis is dezelfde als bij gevorderd niercelcarcinoom en neuro-endocriene tumoren van pancreatische oorsprong.

Bij combinatie met inductor: overweeg dosisverhoging van 10 mg/dag naar maximaal 20 mg/dag, met verhogingen van 5 mg op dag 4 en dag 8 volgend op de start van de inductor.

→ GIC: zelfde advies als bij niercelcarcinoom en neuro-endocriene tumoren van pancreatische oorsprong.

Idem 01-12-2011: advies aangevuld voor nieuw geregistreerde toepassingen:

- Neuro-endocriene tumoren van pancreatische oorsprong (Afinitor): als bij niercelcarcinoom
- SEGA (Votubia): overleg met de voorschrijver van everolimus, combinatie bij voorkeur vermijden.

De productinformatie geeft een indicatie voor eventuele dosisaanpassing, deze is niet gebaseerd op klinische data: overweeg overweeg dosisverhoging met 2.5 mg per dag met intervallen van 2 weken. Meld dosiswijziging of staken van rifampicine aan de voorschrijver van everolimus. SEGA: subependymale resucelastrocytomen, geassocieerd met tubereuze sclerose complex.

Idem 20-7-2011: advies aangevuld en interactie beoordeeld, omdat everolimus nu ook bij niercelcarcinoom wordt toegepast. Advies: altijd overleg met voorschrijver van everolimus. De fabrikant adviseert dosisverhoging tot max. 20 mg/dag, maar gezien het effect van rifampicine is dit mogelijk te laag. De vraag is of je de dosis blijft verhogen tot er klachten optreden? Volgens de medisch-oncoloog doe je dat niet, soms wacht je tot er ziekteprogressie optreedt, dan kun je alsnog de dosis verder verhogen. Everolimus is al je laatste uitwijk, palliatief.

PubMed april 2017: geen aanvullende informatie over rifampicine of andere inductoren, behalve Lefevre 2012.

Risicofactoren	transplantatiepatiënten, verminderde nierfunctie
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WG OncolA	Ja	Ja	15 maart 2023