

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Macías MO. Ther Drug Monit 2016;38:305-12. doi: 10.1097/FTD.0000000000000294.	everolimus + voriconazol oraal	retrospectieve analyse: toename ratio everolimus C <sub>0</sub> /D 8.7x (2.5→20.5) door voriconazol; initiele verlaging dagdosis everolimus met 48.5% en vervolgens met 79.5%; gewenste spiegels bereikt in alle patienten bij dosisverlaging met gem. 86.6%; na staken voriconazol verhoging dosis everolimus nodig, aanvankelijk 2.5x, uiteindelijk 5-6x; terugkeer ratio C <sub>0</sub> /D naar 2.6; 80% van de patienten kwam terug op oude dosis, bij 20% iets lagere dosis dan voorheen; bijwerkingen bij 5 patiënten, oa toename leverfunctiewaarden (ASAT, ALAT) 2-3x tov baseline, herstel na aanpassen dosis everolimus. Methode: retrospectief; 16 longtransplantatie-patienten stabiel op everolimus (streefwaarde C <sub>min</sub> 3-8 ng/ml), voriconazol toegevoegd, oplaaddosis 400 mg 2x op dag 1, daarna 200 mg 2dd; Comedicatie: tacrolimus en prednison.	3C
Lecefel C. J Clin Pharm Ther 2015;40:119-20. doi: 10.1111/jcpt.12234.	everolimus + voriconazol oraal	man (66, niertransplantaat) op everolimus krijgt voriconazol oraal 400 mg 2dd op dag 1 en vervolgens 200 mg 2dd; op dag 1 tevens dosering everolimus verlaagd van 1.5 mg 2dd naar 2.5 mg/dag en vervolgens naar 1 mg 2dd: toename C <sub>min</sub> everolimus van 3-8 naar 24.7 ng/ml, 3 dagen na start voriconazol en dosisreductie everolimus. Everolimus gestaakt, na 3 dagen C <sub>min</sub> 8 ng/ml. De C <sub>min</sub> voriconazol was 10.7 mg/l, 2x ULN. Verergering pneumonie (secundair aan pulmonale aspergillose), mogelijk als gevolg van excessieve immunosuppressie. Nierfunctie bleef stabiel. Auteurs: dosisverlaging met 80% of staken everolimus nodig bij introductie voriconazol.	1C
Billaud EM. Clin Drug Investig 2009;29:481-6.	everolimus + voriconazol  everolimus + posaconazol	man (54, niertransplantaat) op everolimus en voriconazol; na 1 maand voriconazol 200 mg 2dd vervangen door posaconazol 400 mg 2dd. Kinetische interactie met beide azolen: - met voriconazol: toename dalspiegel everolimus 7.5x; na 1 maand voriconazol gestaakt wegens hepatotoxiciteit en verhoogde plasma dalspiegels voriconazol (5 mg/l); na staken voriconazol is dosis everolimus verhoogd van 0.25 naar 1 mg 2dd - met posaconazol: toename dalspiegel everolimus 3.8x; door 'logistieke problemen met TDM' was dalspiegel eerst te hoog, 20-25 ng/ml, verholpen door everolimus weer te verlagen van 1 mg naar 0.5 mg 2dd; na staken posaconazol dosis everolimus weer verhoogd naar 1 mg 2dd. Dosering everolimus op basis van TDM dusdanig verlaagd dat dalspiegel 5-15 ng/ml bleef.	2C

Nakagita K. Int J Clin Pharmacol Ther 2018;56:270-6. <i>niet in bezit</i>	everolimus + fluconazol	casus: <u>na staken</u> fluconazol toename everolimus klaring 2.8x, dosisverhoging 3.5x nodig (en voor tacrolimus ↑klaring 4.7 en dosisverhoging 3x nodig). Auteurs: streefwaarde everolimus 3-8 ng/ml bij harttransplantatie icm calcineurineremmer. The patient had a CYP3A5*1/*3 genotype, and CYP3A5 constituted the metabolic pathway. Therefore, concomitant fluconazole might have a relatively small impact on everolimus and tacrolimus pharmacokinetics in this case.	0A
Pea F. Ann Pharmacother 2008;42:1711-6.	everolimus + fluconazol, voriconazol	man (65, levertransplantaat) krijgt op dag 55 fluconazol, op dag 60 start everolimus met lagere aanvangsdosis: - goede dalspiegel everolimus 5 µg/l bij verlaagde 25-50% aanvangsdosis everolimus; ratio C/D 3.49 µg/l. Op dag 71-72 switch naar voriconazol en everolimus preventief verder verlaagd van 1.5 naar 0.25 mg/dag: nog steeds goede dalspiegel everolimus 5 µg/l ratio C/D 11.05 49 µg/l. Regime: dag 55 fluconazol 400 mg iv-oplaad, dan 100 mg/dag, immunosuppressiva gestaakt; dag 60 start everolimus 0.75 mg 2dd (normaal 1-1.5 mg 2dd); dag 72 start voriconazol 2x 400 mg iv-oplaad, dan 200 mg 2dd; everolimus verder verlaagd naar 0.25 mg/dag; dag 84 patiënt overleden. → Auteurs: zowel fluconazol als voriconazol voldoen aan de DIPS (Drug Interaction Probability Scale - Ann Pharmacother 2007;41:674-80), 'probable'.	1C
Kovarik JM. J Clin Pharmacol 2005;45:514-8.	everolimus + ketoconazol	toename Cmax van 15 naar 59 ng/ml, AUC van 90 naar 1324 ng.h/ml, t1/2 van 30 naar 56 uur Regime: 8 dagen ketoconazol 200 mg 2dd, op dag 4 everolimus 2 mg 1x; 12 vrijwilligers	3C
Kovarik JM. Clin Pharmacol Ther 2001;70:247-54.	everolimus + itraconazol	populatiekinetiek bij 673 patiënten op everolimus: bij comedatie itraconazol was klaring 74% lager	2C
SPC Afinitor + Scientific Discussion	everolimus + ketoconazol	toename everolimus AUC 15.3x en Cmax 4.1x SciDi p.29 tabel 4: toename AUC everolimus van 90 naar 1324 ng*h/ml (15x); p.24: drug interaction studies A2409 met ketoconazol, 12 subjects, 2 x single doses, everolimus 1-2 mg	2C
SPC Votubia	everolimus + ketoconazol	zelfde getallen als Afinitor. combinatie met ketoconazol niet aanbevolen	2C

Overig	Stof	Effect
SPC Certican transplantatie; dosering 0.75 mg 2dd	everolimus + CYP3A4-remmers	remmers van P-gp en CYP3A4 kunnen spiegel everolimus verhogen. Ontraadt combinatie met sterke CYP3A4-remmers: fluconazol; erytromycine; verapamil, diltiazem, nicardipine.
SPC Afinitor	everolimus + azolen	Ketoconazol: combinatie niet aanbevolen. Itraconazol, voriconazol, posaconazol: niet onderzocht, maar grote toename te verwachten. Combinatie niet aanbevolen. Fluconazol: niet onderzocht, maar toename te verwachten. Voorzichtig bij combinatie.
SPC Votubia	everolimus + azolen	Keto/itra/posa/voriconazol: niet aanbevolen. Fluconazol: niet onderzocht, maar toename te verwachten. Voorzichtig bij combinatie.
Afinitor prod.info USA www.accessdata.fda.gov/dru gsatfda_docs/label/2011/022 344s9s10lbl.pdf geraadpleegd 14-8-2012.	everolimus + CYP3A4-remmers	FDA approval 2012: non-cancerous kidney tumors (renal angiomyolipomas) not requiring immediate surgery in patients with tuberous sclerosis complex (TSC): 10 mg 1dd. If moderate inhibitors of CYP3A4 and/or P-glycoprotein (PgP) are required, reduce the AFINITOR dose to 2.5 mg once daily; if tolerated, consider increasing to 5 mg once daily. → Werkgroep Oncolytica-interacties 28-11-2012: deze informatie niet overnemen, deze indicatie zullen we nooit zien

<p>Tran PN. J Clin Pharm Ther 2017;42:776-9. doi: 10.1111/jcpt.12572.</p>	<p>everolimus + voriconazol oraal</p>	<p>nefrotisch syndroom, 2 maanden na start voriconazol 200 mg 2dd bij vrouw (32) op everolimus 10 mg 1dd gedurende 5 jaar vanwege relapsed Hodgkin's lymphoma; schuimige urine; albumine 3.7 g/dL, creatinine 1 mg/dL (GIC: = eGFR 64-75 ml/min /1,73m<sup>2</sup>), triglycerides 717 mg/dL, LDL 343 mg/dL; spiegel everolimus &gt;40 ng/mL en voriconazol 3.7 mcg/mL; ratio urine protein-to-creatinine 3.01 (GIC: (albumine/creatinine ratio: 3.01 mg/g = 0.34 mg/mmol; 0.38 mg/g = 0.04 mg/mmol); biopsie toonde trombotische microangiopathische vasculopathie (TMA) en 'thin basement membrane nephropathy'; 10 dagen na staken beide middelen afname ratio urine protein-to-creatinine naar 0.38 en spiegel everolimus &lt;2.0 ng/mL, serumcreatinine 0.7 mg/dL; 1 maand later herstart voriconazol zonder terugkeer proteinurie. Auteurs: nephrotic syndrome was caused by TMA and thin basement membrane nephropathy. Renal TMA was previously reported in a case series of 6 patients treated with bevacizumab (anti-VEGF). Similar to bevacizumab, everolimus was shown to decrease VEGF production in vitro. There was only 1 case report documenting the development of nephrotic syndrome from taking everolimus 1.5 mg/day in a renal transplant recipient (level 448 ng/ml). Proteinuria improved within 1 month after switching everolimus to tacrolimus. Thus, a higher dose of everolimus appears to increase the risk of nephrotic syndrome. The mechanism of renal injury was similar to previous case reports involving bevacizumab, sirolimus and everolimus-induced TMA in transplant recipients. In our case, voriconazole likely decreased everolimus metabolism and led to everolimus-induced TMA. → Werkgroep Oncolytica-interacties 10-4-19: niet onderbouwend, de tijdsrelatie is onduidelijk (pas na 2 maanden)</p>
<p>Hummel M. The Journal of Heart and Lung Transplantation 2005;24:S196-S200.</p>	<p>everolimus + azolen</p>	<p>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 reduced by about 50% if administered in conjunction with azoles.</p>

### Opmerkingen

Werkgroep Interacties en MFB's & Werkgroep Interacties Oncologische middelen januari 2021 (emailronde): igv solide orgaantransplantatie wordt veelal op voorhand de dosering everolimus 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 Oncologische middelen 2-12-20: interactie verfijnen naar MFB, maar wel commentaar op voorstel van Werkgroep Interacties en MFB's 6-7-2020:

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 everolimus (slachtoffer) = akkoord

2e lijn: alleen signaal bij start/dosiswijziging dader en niet bij start everolimus ≠ 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: C<sub>min</sub> bepaling 5 dagen na start of dosiswijziging CYP3A4-remmer. De periode van 5 dagen is gebaseerd op TDM-monografie Sirolimus en SPC Rapamune (sirolimus), maar geldt ook voor Everolimus (transplantatie) + CYP3A4-remmers.)

Werkgroep Interacties Oncologische middelen 10-4-19: posaconazol toevoegen aan lijst krachtige CYP3A4-remmers (posaconazol zat al aan de interactie obv bewijs, maar is nu in standaardlijst opgenomen).

SPC Vfend (voriconazol), Diflucan (fluconazol): everolimus niet genoemd.

GIC 13-4-17: nieuwe indicatie, refractaire epilepsieaanvallen geassocieerd met TSC (Votubia). Nogmaals naar het advies gekeken, de optie ' of 5 mg om de dag' is vervangen door '2,5 mg/dag'.

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 CYP3A4-remmer: overweeg dosisreductie naar 5 mg per dag of 5 mg om de dag. → GIC: zelfde advies als bij niercelcarcinoom/neuro-endocriene tumoren van pancreatische oorsprong.

Idem 01-12-2011: advies aangevuld voor nieuwe indicaties:

- Neuro-endocriene tumoren van pancreatische oorsprong (Afinitor): als bij niercelcarcinoom
- SEGA (Votubia): overleg met de voorschrijver van everolimus. Soms is de CYP3A4-remmer te vermijden. De productinformatie geeft een indicatie voor eventuele dosisaanpassing, deze is niet gebaseerd op klinische data: overweeg halvering van de dosering. 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. Indien mogelijk CYP3A4-remmer vermijden. Volgens de medisch-oncoloog wordt bijvoorbeeld bij erytromycine toediening van everolimus opgeschort. Bij te hoge everolimuspiegel zie je vooral ontregeling van bloedsuiker en bloedbeeld, mucositis en problemen maagslijmvlies. Je ziet sowieso grote variatie in benodigde dosering, soms 5 mg, soms 10 mg. Everolimus is je laatste uitwijk, palliatief.

PubMed feb 2011: niks extra op posaconazol, fluconazol, behalve Pea en Billaud.

Risicofactoren	transplantatiepatiënten, verminderde nierfunctie
Mitigerende factoren	

	<b>Interactie</b>	<b>Actie</b>	<b>Datum</b>
Beslissing OncolA	Ja	Ja	2 december 2020

# Everolimus + CYP3A4-remmers

B

Clarithromycine, erytromycine, verapamil

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Pea F. Transpl Infect Dis 2015;17:926-8.	everolimus + claritromycine	toename Cmin everolimus van 3-8 naar >20 mg/l, 4 dagen na start claritromycine 500 mg 2dd en Augmentin bij vrouw (78, harttransplantaat) stabiel op everolimus. Dosering everolimus verlaagd van 1 mg 2dd naar 0.25 mg 2dd, na 1 week nog steeds te hoge Cmin 18.6 mg/l. Clarithromycine gestaakt, herstart everolimus, Cmin naar 8.5 mg/l bij everolimus 1 mg 2dd.	1C
Kovarik JM. Eur J Clin Pharmacol 2005;61:35-8.	everolimus + erytromycine	toename Cmax van 20 naar 40 ng/ml, AUC van 116 naar 524 ng.h/ml, t1/2 van 32 naar 44 uur Regime: 9 dagen erytromycine 500 mg 3dd, op dag 5 everolimus 2 mg 1x; 16 vrijwilligers:	3C
Kovarik JM. Clin Pharmacol Ther 2001;70:247-54.	everolimus + erytromycine	populatiekinetiek bij 673 patiënten op everolimus: bij comedatie erytromycine was klaring 19% lager	2C
Kovarik JM. Br J Clin Pharmacol 2005;60:434-7.	everolimus + verapamil	toename Cmax van 21 naar 47 ng/ml, AUC van 115 naar 392 ng.h/ml, t1/2 van 32 naar 37 uur. Bovedien verdubbeling verapamilspiegel van 32 naar 74 ng/ml met klein effect op bloeddruk Regime: 6 dagen verapamil 80 mg 3dd, op dag 2 everolimus 2g 1x; 16 vrijwilligers	3C
SPC Afinitor  Scientific Discussion	everolimus + erytromycine, verapamil	toename AUC en Cmax everolimus: - erytromycine: AUC 4.4x en Cmax 2.0x - verapamil: AUC 3.5x en Cmax 2.3x SciDi p.29 tabel 4: toename AUC everolimus: - met erytromycine: van 116 naar 524 ng*h/ml (4.4x) - met verapamil: van 115 naar 392 ng*h/ml (3.5x) p.24: drug interaction studies A2408 met erytromycine, 16 subjects, 2 x single doses, everolimus 2 mg; A2410 met verapamil, 16 subjects, 2 x single doses, everolimus 1 mg.	2C
SPC Votubia	everolimus + erytromycine, verapamil	zelfde getallen als Afinitor.	2C

Overig	Stof	Effect
SPC Certican transplantatie; dosering 0.75 mg 2dd	everolimus + CYP3A4-remmers	remmers van P-gp en CYP3A4 kunnen spiegel everolimus verhogen. Fabrikant ontraadt combinatie met sterke remmers van CYP3A4. Noemt antischimmelmiddelen: fluconazol; macroliden: erytromycine; calciumantagonisten: verapamil, diltiazem, nocardipine.
SPC Afinitor	everolimus + CYP3A4-remmers	Erytromycine, verapamil: voorzichtig bij combinatie, overweeg dosisreductie naar 5 mg per dag of 2.5 mg per dag. Er zijn echter geen klinische gegevens met deze dosisaanpassing. Clarithromycine, ritonavir: niet onderzocht, maar grote toename te verwachten. Combinatie niet aanbevolen. Diltiazem: niet onderzocht, maar toename te verwachten. Voorzichtig bij combinatie.
SPC Votubia	everolimus + CYP3A4-remmers	Erytromycine, verapamil, diltiazem bij - SEGA, epilepsieaanvallen geassocieerd met TSC:: halveer dagelijkse dosis - angiomyolipoom: overweeg verlaging naar 5 mg/dag of naar 2.5 mg/dag

<p>Hummel M. The Journal of Heart and Lung Transplantation 2005;24:S196-S200.</p>	<p>everolimus + erytromycine</p>	<p>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 reduced by about 50% if administered in conjunction with erythromycin.</p>
---	----------------------------------	--

**Opmerkingen**

PubMed feb 2011: niets gevonden over diltiazem.

<p>Risicofactoren</p>	<p>transplantatiepatiënten, verminderde nierfunctie</p>
<p>Mitigerende factoren</p>	

	<p><b>Interactie</b></p>	<p><b>Actie</b></p>	<p><b>Datum</b></p>
<p>Beslissing OncolA</p>	<p>als A</p>		

# Everolimus + Imatinib

C

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
SPC Votubia, Afinitor, Certican	everolimus + imatinib	toename AUC everolimus 3.7x en Cmax 2.3x GIC: getallen komen uit Van Oosterom 2004.	1A
Van Oosterom AT. J Clin Oncol 2004 ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition) 2004; 22(No 14S):3002. ontvangen van fabrikant	everolimus + imatinib	toename AUC everolimus 3.7x en Cmax 2.3x; andersom geen effect van everolimus op imatinib of metaboliet. Regime: fase I/II studie naar therapeutisch effect combinatie, ook naar interactie gekeken; everolimus 20 mg 1x/week, imatinib 600 mg/dag, of combinatie; 12 patiënten met GIST refractair voor imatinib alleen. Auteurs: er komt vervolgstudie met intercohort dose escalatie everolimus 2.5-10 mg/dag en imatinib 600 mg/dag. GIC: geen nadere details. Abstract uit 2004: score 0.	0A

Overig	Stof	Effect
van Oosterom A. J Clin Oncol 2005 ASCO Annual Meeting Proceedings. 2005;23(No 16S: 9033. <a href="http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/23/16_suppl/9033">http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/23/16_suppl/9033</a>	everolimus + imatinib	GIC: gaat niet over interactie. Wel (deels) zelfde auteurs als abstract 2004. "Synergism in-vitro between IM and E has been shown in human GIST cell lines resistant to IM, serving as the basis for this targeted phase I/II trial which previously reported a 3-fold increase in exposure of E when dosed concurrently with IM due to a PK interaction. Methods: GIST pts refractory to IM were treated with continuous dose of IM (600 mg/day) in combination with E dosed either weekly (20 mg) or daily (2.5, 5 mg). Conclusions: The dose of E was identified as 2.5 mg/day in combination with IM (600 mg/day). Prolonged SD and 2 episodes of PR suggest potential benefit in a subset of pts."
SPC Votubia	everolimus + CYP3A4-remmers/P-gp-remmers	matige CYP3A4- of PgP-remmers (oa imatinib): voorzichtigheid als combinatie niet kan worden vermeden. Renaal angiomyolipoom: overweeg dosisreductie naar 5 mg of 2,5 mg per dag. Er zijn echter geen klinische gegevens over deze dosisaanpassing. SEGA, epilepsieaanvallen geassocieerd met TSC: verminder de dagelijkse dosis met ongeveer 50% bij combinatie met een matige CYP3A4- of P-gp-remmer.  Sterke CYP3A4- of PgP-remmers: combinatie niet aanbevolen.
SPC Afinitor	everolimus + CYP3A4-remmers/P-gp-remmers	Matige CYP3A4- of PgP-remmers*: als Votubia. Alle indicaties: als combinatie nodig is, overweeg dosisreductie naar 5 mg of 2,5 mg per dag. Er zijn echter geen klinische gegevens over deze dosisaanpassing. Sterke CYP3A4- of PgP-remmers**: combinatie niet aanbevolen.
SPC Glivec	imatinib	everolimus niet genoemd Imatinib verhoogt de simvastatine Cmax 2x en AUC 3,5x. Voorzichtigheid bij combinatie met CYP3A4 substraten met een nauw therapeutisch venster (bv. ciclosporine, tacrolimus, sirolimus).

Schöffski P. Ann Oncol 2010;21:1990-8. doi: 10.1093/annonc/mdq076.	everolimus + imatinib	GIC: gaat niet over interactie. Wel (deels) zelfde auteurs als abstract 2004. Abstract vlg PubMed: Nonrandomized, phase I-II, open-label study to assess the safety, tolerability, and efficacy of the combined administration of everolimus with imatinib in patients with advanced imatinibresistant GIST. Phase I established the optimal doses for coadministering both agents. Everolimus and imatinib are both metabolized by CYP3A4; thus, it was important to establish that the doses of the two agents would not result in excessive toxicity. CONCLUSION: Predetermined efficacy criteria were met in both strata. The combination after failure on imatinib and sunitinib merits further investigation in GIST.
Ryan CW. Invest New Drugs 2011;29:374-9. doi: 10.1007/s10637-009-9365-y.	everolimus + imatinib	GIC: gaat niet over interactie. Abstract vlg PubMed: Phase II study evaluated the activity of combined treatment with everolimus and imatinib in patients with previously-treated, advanced renal carcinoma. Treatment consisted of everolimus 2.5 mg daily and imatinib 600 mg daily. The primary endpoint was the 3-month progression-free rate. RESULTS: The study was closed after the first 19 patients because of an insufficient number of patients who were progression-free at 3 months. The 3-month progression-free rate was 49% and the median progression-free survival was 2.9 months. CONCLUSION: The combination of everolimus with imatinib in previously treated patients with advanced renal carcinoma did not result in a sufficient 3-month progression-free rate to warrant further investigation of this combination.

### Opmerkingen

PubMed-search okt 2015: geen gegevens.

[www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov), geraadpleegd 18-9-15: alleen studies naar therapeutische combinatie.

Stockley: niets.

FDA: imatinib is matige CYP3A4-remmer (Moderate;  $\geq 2$  but  $< 5$ -fold increase in AUC or 50-80% decrease in CL).

<http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DevelopmentResources/DrugInteractionsLabeling/ucm093664.htm#classInhibit>

EPAR Votubia 30-6-15: -

Risicofactoren	transplantatiepatiënten, verminderde nierfunctie
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WG OncolA	als A		