

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Freise KJ. Eur J Clin Pharmacol 2018;74:413-21.	venetoclax + ritonavir	- ritonavir 50 mg single dose: ↑ Cmax 2.3x en AUC 6.1x, t1/2 van 10.2→17.1h; - ritonavir 100 mg single dose: ↑ Cmax 2.4x en AUC 8.1x, t1/2 van 8.5→16.4h; - ritonavir 50 mg 1dd 14 dagen: ↑ Cmax 2.4x en AUC 7.9x, t1/2 van 13.7→66h Regime: 1) venetoclax 10 mg 1x op dag 1 in periodes 1 en 2, en ritonavir 50 mg 1x op dag 1 in periode 2 (n=8); 2) venetoclax 10 mg 1x op dag 1 in periodes 1 en 2, en ritonavir 100 mg 1x op dag 1 in periode 2 (n=6); 3) venetoclax 10 mg op dag 1 van periode 1 en dag 1+11 van periode 2, en ritonavir 50 mg 1dd op dag 1-14 van periode 2 (n=6); washout ten minste 7 dagen; 20 gezonde vrouwen. Auteurs: after completion of the dose ramp-up, venetoclax dose reductions of at least 75% are recommended when administered concomitantly with strong CYP3A inhibitors to maintain venetoclax exposures within the established therapeutic window for CLL treatment.	3A
Agarwal SK. Br J Clin Pharmacol 2017;83:846-54.	venetoclax + ketoconazol	↑ venetoclax Cmax 2.3x en AUC 6.4x Regime: venetoclax 50 mg 1x op dag 1+8, en ketoconazol 400 mg 1dd op dag 5-11; 11 patienten met Non-Hodgkin lymphoma (NHL); phase 1, open-label, fixed-sequence study. Auteurs: these results suggest the need to avoid concomitant use with strong and moderate inhibitors or inducers of CYP3A during the venetoclax ramp-up phase in chronic lymphocytic leukemia (CLL) patients. For patients who have completed the ramp-up phase, a modification in venetoclax dose for use with strong inhibitors of CYP3A/P-gp is recommended.	3A
Agarwal SK. Clin Ther 2017;39:359-67. doi: 10.1016/j.clinthera.2017.01.003. ClinicalTrials.gov identifier: NCT02203773.	venetoclax + posaconazol	↑ venetoclax Cmax 7.1x en AUC 8.8x door posaconazol (na correctie voor de dosis en nonlinearity) - venetoclax 400 mg tov 50 mg icm posaconazol: ↑Cmax 1.5x en AUC 1.8x - venetoclax 100 mg tov 50 mg icm posaconazol: ↑Cmax 1.9x en AUC 2.5x Regime: venetoclax 20-200 mg op dag 1-5 en 400 mg op dag 6-20, icm decitabine; venetoclax 50 mg (n=5) of 100 mg (n=6) 1x dag plus posaconazol 300 mg 1dd (1e dag 300 mg 2dd) op dag 21-28; 11 patienten met AML. Auteurs: posaconazole can be used for antifungal prophylaxis in patients with AML receiving venetoclax after reducing the venetoclax dose by at least 75%.	3A
SPC Venclyxto	venetoclax + ritonavir, ketoconazol, posaconazol	getallen uit Freise 2018 getallen als Agarwal 2017 getallen als Agarwal 2017  combinatie met andere sterke CYP3A4-remmers is voorspellend voor een toename van de AUC met gemiddeld 5.8-7.8x	2A

Overig	Stof	Effect
SPC Venclyxto	venetoclax + krachtige CYP3A4- remmers	Combinatie met krachtige CYP3A-remmers bij start en tijdens dosisopbouwfase is gecontraïndiceerd vanwege het verhoogde risico op TLS; bij AML verlagen naar 10 mg op dag 1, 20 mg op dag 2, 50 mg op dag 3, en 100 mg of minder op dag 4. Bij een stabiele dagelijkse dosis (na opbouwfase) moet de dosis venetoclax met 75% worden verminderd bij combinatie met krachtige CYP3A-remmers. De dosis venetoclax die vóór de start van de CYP3A-remmer werd gebruikt, moet 2 tot 3 dagen na stopzetting van de remmer worden hervat.
	venetoclax + matige CYP3A4- remmers	Bij start en tijdens de dosisopbouwfase moet combinatie met matige CYP3A-remmers worden vermeden. Overweeg alternatieve behandelingen. Als een matige CYP3A-remmer gebruikt moet worden, moeten de aanvangsdosis van venetoclax en de doses tijdens de dosisopbouwfase met minstens 50% worden verminderd; monitor op tekenen en symptomen van TLS. Bij een stabiele dagelijkse dosis (na opbouwfase) moet de dosis venetoclax met 50% worden verminderd bij combinatie met matige CYP3A-remmers. Monitor op tekenen van toxiciteit en pas zo nodig de dosis verder aan. De dosis venetoclax die vóór de start van de CYP3A-remmer werd gebruikt, moet 2 tot 3 dagen na stopzetting van de remmer worden hervat.
Venclexta prod.info USA <a href="http://www.rxabbvie.com/pdf/venclexta.pdf">http://www.rxabbvie.com/pdf/venclexta.pdf</a>	venetoclax + remmers	Ketoconazol: getallen als Agarwal 2017; gecontraïndiceerd Posaconazol: geen getallen, gecontraïndiceerd.
SPC Noxafil	posaconazol	krachtige CYP3A4-remmer; venetoclax niet genoemd.
Fan W. Anticancer Drugs 2024;35:70-5.	venetoclax + remmers	'Venetoclax dose adjustment due to drug-drug interactions: a case report and literature review' casus: an AML patient who developed liver function impairment after combination treatment with venetoclax and posaconazole. The liver function improved after the dose of venetoclax was reduced by 50%. GIC: niet beoordeeld door Werkgroep Interacties Oncologische middelen, daarom bij Overig gezet.

### Opmerkingen

GIC 18-7-23: na overleg met de hematoloog van de Werkgroep de informatie uit het SPC Venclyxto mbt dosisaanpassing bij AML toegevoegd in het advies: *bij start en tijdens dosisopbouwfase venetoclax bij AML verlaag de dosis venetoclax naar 10 mg op dag 1, 20 mg op dag 2, 50 mg op dag 3, en 100 mg of minder op dag 4.* Hematoloog: in de praktijk gebruiken we veel posaconazol 100 mg per dag ipv 400 mg, dus 75% dosisreductie (dat klopt met het advies).

Werkgroep Interacties Oncologische middelen 30-9-2020: diltiazem, fluconazol en verapamil koppelen op basis van PBPK (physiologically based pharmacokinetic) modellering.

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

Idem 18 januari 2017: bij advies na voltooide opbouwfase en dosisverlaging is passage 'Monitor op tekenen en symptomen van TLS' overbodig, immers de fase van TLS is dan al voorbij.

PubMed feb. 2019: nieuw is Freise 2018 en Agarwal 2017 (posaconazol), geen hits op andere remmers.

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WG OncolA	Ja	Ja	30 september 2020

# Venetoclax + Overige CYP3A4-remmers

B

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
<p>Freise KJ. J Clin Pharmacol 2017;57:796-804.</p> <p>PBPK = physiologically based pharmacokinetic</p>	<p>venetoclax + matige CYP3A4- remmers: diltiazem fluconazol verapamil</p>	<p>- moderate CYP3A inhibitors were estimated to increase venetoclax AUC<math>\infty</math> by 100-390%; ratio AUC met diltiazem 2.5, met fluconazol 2.7, met verapamil 2.0</p> <p>- strong CYP3A inhibitors were estimated to increase venetoclax AUC<math>\infty</math> by 480-680%</p> <p>Methode: PBPK model to predict the effects of CYP3A inhibitors on the PK of venetoclax and inform dosing recommendations.</p> <p>Ratio predicted:observed Cmax and AUC venetoclax were within 0.8- to 1.25-fold range. The results support the recommended venetoclax dose reductions of at least 50% when coadministered with moderate CYP3A inhibitors.</p> <p>The results demonstrate that the recommended 2-fold venetoclax dose reduction from 400 to 200 mg 1dd with moderate CYP3A inhibitors maintains the venetoclax AUC<sub>24</sub> exposures between that achieved at 400 mg 1dd (therapeutic dose) and 1200 mg 1dd (maximal administered dose) for diltiazem, fluconazole and verapamil.</p>	1A

Overig	Stof	Effect
<p>SPC Venclyxto rev8 23-8-19</p>	<p>venetoclax + matige CYP3A4- remmers</p>	<p>geen getallen.</p> <p>Bij start en tijdens de dosisopbouwfase moet combinatie met matige CYP3A-remmers worden vermeden. Overweeg alternatieve behandelingen.</p> <p>Als een matige CYP3A-remmer gebruikt moet worden, moeten de aanvangsdosis van venetoclax en de doses tijdens de dosisopbouwfase met minstens 50% worden verminderd; monitor op tekenen en symptomen van TLS. Bij een stabiele dagelijkse dosis (na opbouwfase) moet de dosis venetoclax met 50% worden verminderd bij combinatie met matige CYP3A-remmers. Monitor op tekenen van toxiciteit en pas zo nodig de dosis verder aan. De dosis venetoclax die vóór de start van de CYP3A-remmer werd gebruikt, moet 2 tot 3 dagen na stopzetting van de remmer worden hervat.</p>
<p>Venclexta prod.info USA geraadpleegd 011119 <a href="http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/208573s000lbl.pdf">www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/208573s000lbl.pdf</a></p>	<p>venetoclax + matige CYP3A4- remmers</p>	<p>geen getallen. Avoid concomitant use of moderate CYP3A inhibitors. Consider alternative treatments. If a moderate CYP3A inhibitor must be used, reduce the VENCLEXTA dose by at least 50%. Monitor for signs of VENCLEXTA toxicities.</p>

## Opmerkingen

Wergroep Interacties Oncologische middelen 30-9-2020: diltiazem, fluconazol en verapamil koppelen op basis van PBPK (physiologically based pharmacokinetic) modellering. Venetoclax wordt in toenemende mate gebruikt, je ziet TLS.

PubMed nov 2019: verder geen hits.

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WG OncolA	als A		