

Vemurafenib (Zelboraf®)

Wechselwirkungen und Nebenwirkungen

Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen

Herausgeber

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und
Medizinische Onkologie e.V.
Bauhofstr. 12
10117 Berlin

Geschäftsführende Vorsitzende: Prof. Dr. med. Claudia Baldus

Telefon: +49 (0)30 27 87 60 89 - 0

info@dgho.de

www.dgho.de

Ansprechpartner

Prof. Dr. med. Bernhard Wörmann
Medizinischer Leiter

Quelle

www.onkopedia.com

Die Empfehlungen der DGHO für die Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen entbinden die verantwortliche Ärztin / den verantwortlichen Arzt nicht davon, notwendige Diagnostik, Indikationen, Kontraindikationen und Dosierungen im Einzelfall zu überprüfen! Die DGHO übernimmt für Empfehlungen keine Gewähr.

Inhaltsverzeichnis

1 Wechselwirkungen	2
1.1 Pharmakokinetische Wechselwirkungen	2
1.1.2 Distribution	2
1.1.3 Metabolismus und Elimination	2
1.2 Pharmakodynamische Wechselwirkungen	3
1.3 Einfluss der Nahrungsaufnahme auf die Bioverfügbarkeit.....	3
2 Maßnahmen	3

Vemurafenib (Zelboraf®)

Dokument: Wechselwirkungen und Nebenwirkungen

Stand: Januar 2022

Erstellung der Leitlinie:

- [Regelwerk](#)
- [Interessenkonflikte](#)

Autoren: Christoph Ritter, Markus Horneber, Claudia Langebrake, Mathias Nietzke

für den Arbeitskreis Onkologische Pharmazie der DGHO; Weitere Expert*innen: Fröhling, Ann-Kathrin

1 Wechselwirkungen

1.1 Pharmakokinetische Wechselwirkungen

1.1.2 Distribution

Vemurafenib weist eine sehr hohe Plasmaeiweißbindung auf. Dadurch kann es andere stark an Plasmaproteine gebundene Arzneistoffe aus der Plasmaeiweißbindung verdrängen. Dies kann bei Arzneistoffen mit geringer therapeutischer Breite zu einer Verstärkung erwünschter und unerwünschter Wirkungen führen, wenn deren Abbau- und Ausscheidungswege eingeschränkt sind.

1.1.3 Metabolismus und Elimination

Die Ausscheidung von Vemurafenib erfolgt hauptsächlich unverändert biliär. Die Bildung von Metaboliten über CYP3A4 und Glukuronidierungsreaktionen stellen untergeordnete Stoffwechselwege dar. Der transmembranöse Transport von Vemurafenib erfolgt über P-Glykoprotein (Efflux), das vermutlich die biliäre Exkretion von Vemurafenib vermittelt. Obwohl der Abbau über CYP3A4 als Nebenweg gilt, kann die gleichzeitige Behandlung mit Vemurafenib und **starken Induktoren von CYP3A4 und P-Glykoprotein** die systemische Verfügbarkeit von Vemurafenib und somit dessen klinische Wirksamkeit verringern. Bei gleichzeitiger Behandlung mit Vemurafenib und **starken Inhibitoren von CYP3A4 und P-Glykoprotein** können vermehrt unerwünschte Wirkungen auftreten.

Vemurafenib ist selbst ein Inhibitor von CYP1A2 und P-Glykoprotein und ein moderater Induktor von CYP3A4. Entsprechend kann Vemurafenib bei gleichzeitiger Einnahme mit **CYP1A2-Substraten oder Substraten von P-Glykoprotein** deren Plasmakonzentrationen und das Risiko für unerwünschte Wirkungen dieser Arzneistoffe erhöhen. Umgekehrt können die Plasmakonzentrationen von **CYP3A4-Substraten** und damit deren Wirksamkeit durch Vemurafenib reduziert werden. Bei gleichzeitiger Gabe von Vemurafenib mit Warfarin war dessen systemische Verfügbarkeit erhöht. Eine vergleichbare Wirkung ist auch für Phenprocoumon zu erwarten. Aufgrund der langen Halbwertszeit von Vemurafenib kann die komplette inhibitorische Wirkung auf gleichzeitig angewendete Arzneimittel möglicherweise erst nach einer Woche auftreten. Auch nach Beendigung der Behandlung mit Vemurafenib kann eine Auswaschzeit von mindestens einer Woche notwendig sein, um Interaktionen zu vermeiden.

1.2 Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Da unter der Therapie mit Vemurafenib häufig QTc-Zeit-Verlängerungen beobachtet wurden, kann eine gleichzeitige Behandlung mit Vemurafenib und **QTc-Zeit verlängernden Arzneistoffen** das Risiko für das Auftreten polymorpher ventrikulärer Arrhythmien, sogenannter „Torsade de Pointes“ erhöhen.

1.3 Einfluss der Nahrungsaufnahme auf die Bioverfügbarkeit

Wird Vemurafenib zusammen mit einer fettreichen Mahlzeit eingenommen, steigt dessen orale Bioverfügbarkeit im Vergleich zur Einnahme im nüchternen Zustand um das 4,6- bis 5,1-Fache.

2 Maßnahmen

Die gleichzeitige Behandlung mit Vemurafenib und Arzneistoffen, die **starke CYP3A4-Inhibitoren oder CYP3A4-Induktoren** sind, sollte vermieden werden. Während der gesamten Dauer der Behandlung mit Vemurafenib ist auf den Verzehr von Grapefruits, grapefruitartigen Früchten (z.B. Pomelo, Bitterorange) und deren Zubereitungen zu verzichten. Bei gleichzeitiger Anwendung von Vemurafenib mit Arzneistoffen, die **Substrate von CYP1A2 oder P-Glykoprotein** sind, sollten die Patient*innen hinsichtlich des Auftretens von unerwünschten Wirkungen dieser Arzneistoffe überwacht werden, gegebenenfalls ist eine Dosisreduktion zu erwägen. Die gleichzeitige Behandlung mit Vemurafenib und **CYP3A4-Substraten** sollte vermieden werden. Bei gleichzeitiger Anwendung von Vemurafenib mit Vitamin K-Antagonisten sollten gerinnungsbezogene Laborparameter regelmäßig überprüft werden.

Die gleichzeitige Behandlung mit **QTc-Zeit verlängernden Arzneistoffen** sollte vermieden werden. Ist dies nicht möglich, sollte auf einen ausgeglichenen Elektrolythaushalt geachtet und regelmäßig die QTc-Zeit kontrolliert werden.

Vemurafenib kann mit oder ohne Nahrung eingenommen werden, eine regelmäßige Einnahme mit Mahlzeiten ist aber empfehlenswert. Eine gelegentliche nüchterne Einnahme hat keinen bedeutsamen Einfluss auf die systemische Verfügbarkeit von Vemurafenib.