



Drug-Drug-Interactions der neuen DAAs

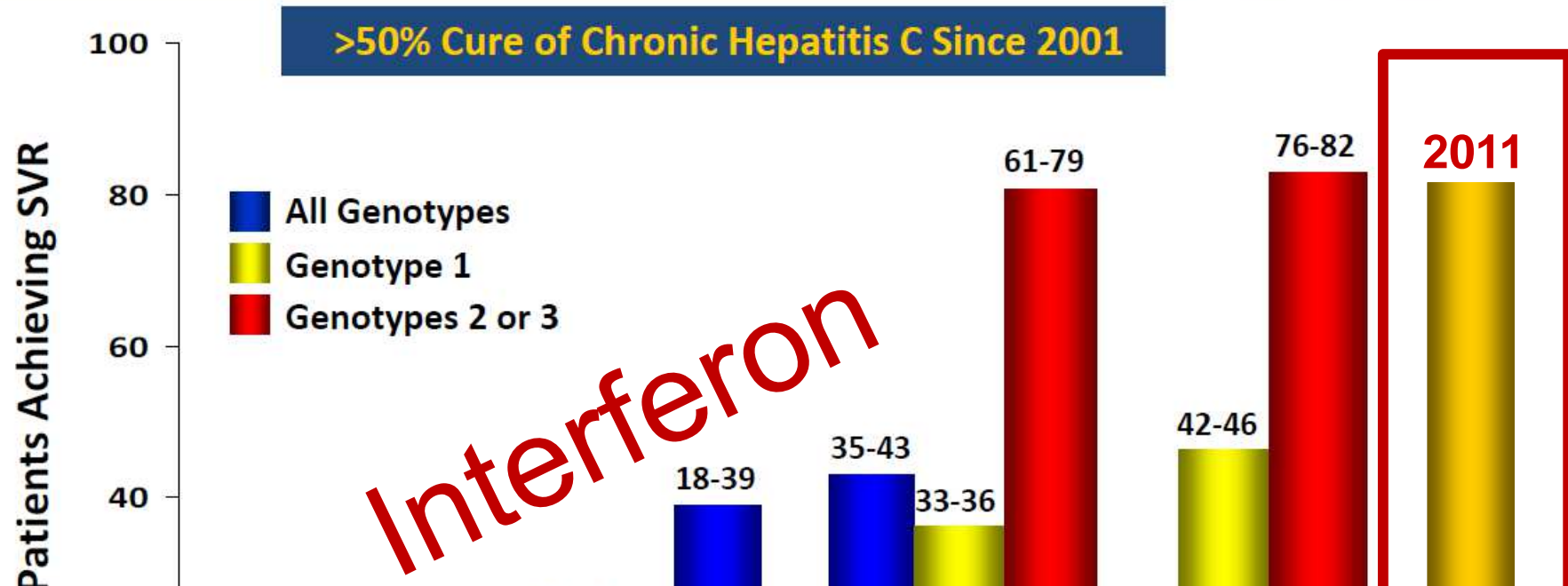
Hartwig Klinker



Medizinische Klinik und Poliklinik II



Entwicklung der HCV-Therapie



Eine Interferon-basierte Therapie kann nicht mehr als Standardtherapie empfohlen werden.

DGVS et al.: HCV-Leitlinie 2.2015

* Ranges of SVR rates reported in the literature; maximum value represented.

Manns MP, et al. *Nat Rev Drug Discovery*. 2007;6:991-1000.

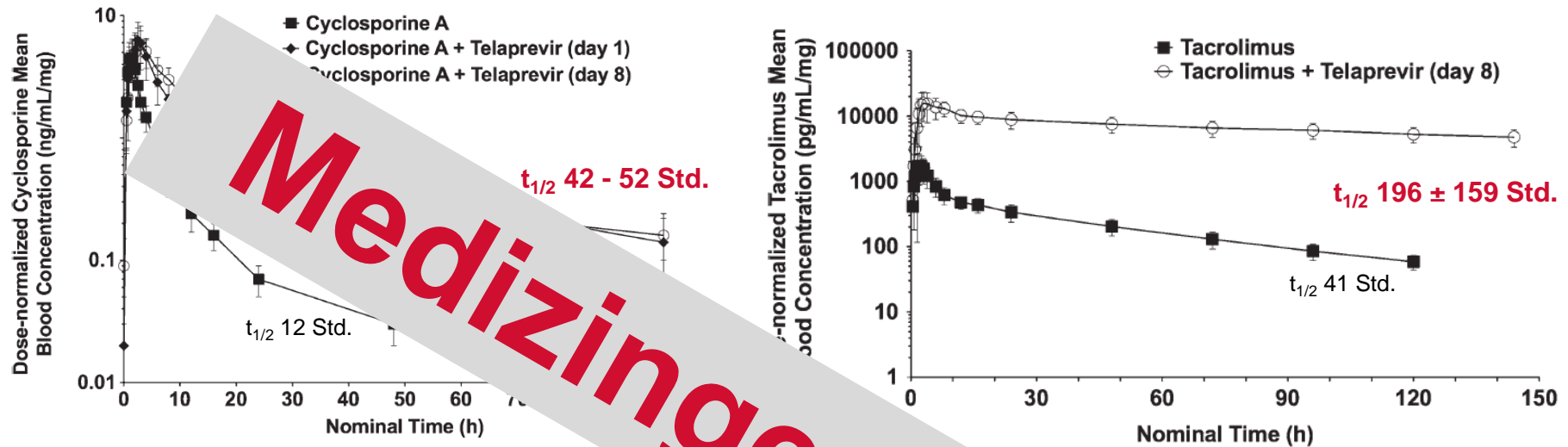
+ BOC/TVR

Was ist wirklich relevant bei DDI?

Interaktionen mit Telaprevir		Änderung Substanzexposition
Amlodipin	Amlodipin	↑ (279%)
Atorvastatin	Atorvastatin	↑ (788%)
Cyclosporin	Cyclosporin	↑ (460%)
Digoxin	Digoxin	↑ (185%)
Escitalopram	Escitalopram	↓ (65%)
Ketoconazol	Telaprevir	↑ (162%)
Midazolam i.v.	Midazolam	↑ (340%)
Tacrolimus	Tacrolimus	↑ (7.000%)
Zolpidem	Zolpidem	↓ (47%)
Interaktionen mit Boceprevir		Änderung Substanzexposition
Atorvastatin	Atorvastatin	↑ (230%)
Cyclosporin	Cyclosporin	↑ (270%)
Ketoconazol	Boceprevir	↑ (131%)
Midazolam p.o.	Midazolam	↑ (530%)
Tacrolimus	Tacrolimus	↑ (1700%)

9.2013

Beispiel: Wechselwirkung Telaprevir - Cyclosporin/Tacrolimus



+ 460%!

+ 7000%!

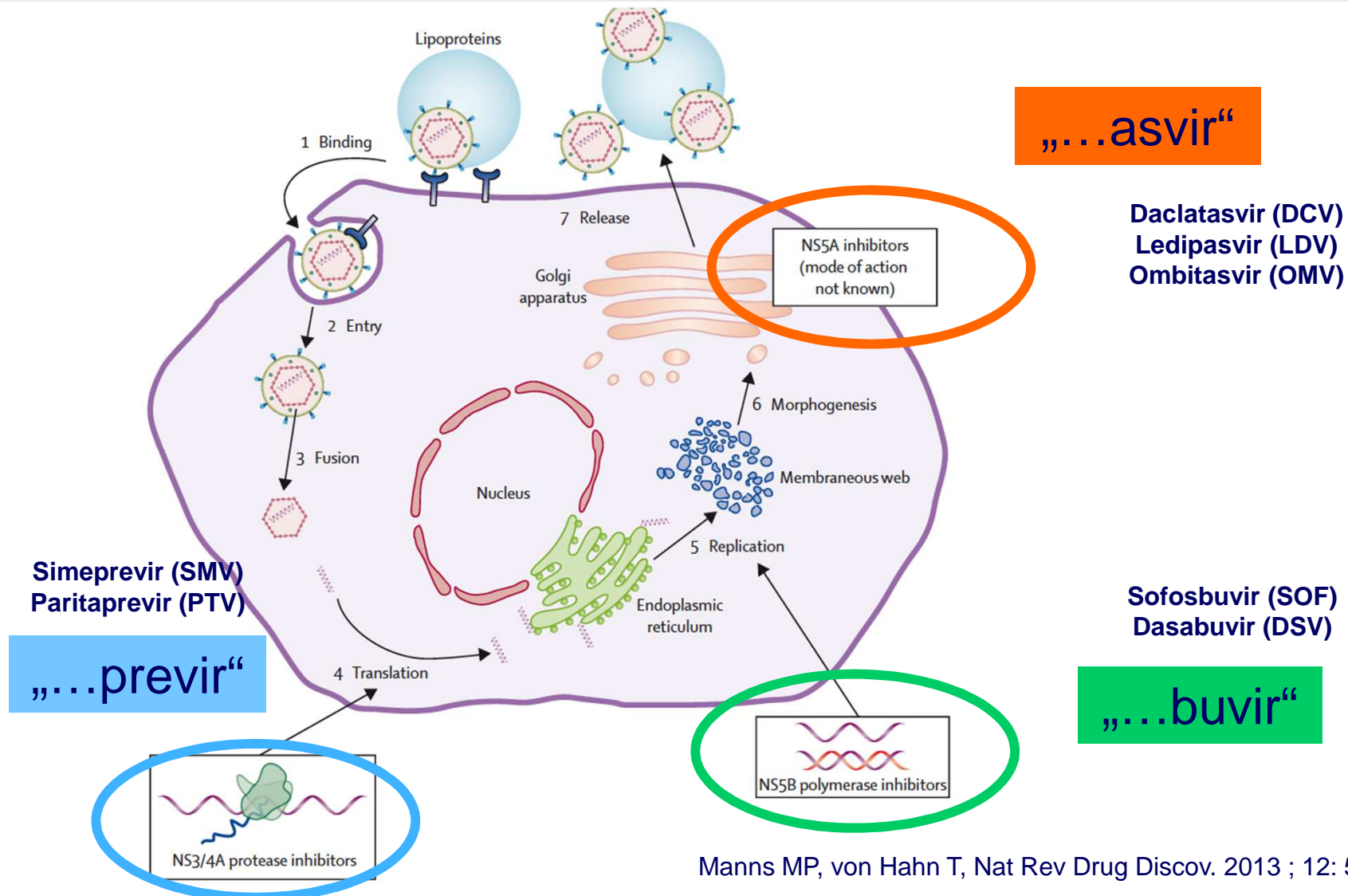
EDITORIALS

Telaprevir, Boceprevir, Cyclosporin, and Tacrolimus: A Potentially Lethal Cocktail

V. Garg et al., Hepatology 2011; 54: 20-27

Hepatitis C

zugelassene direkt antivirale Substanzen, Stand 5.2015

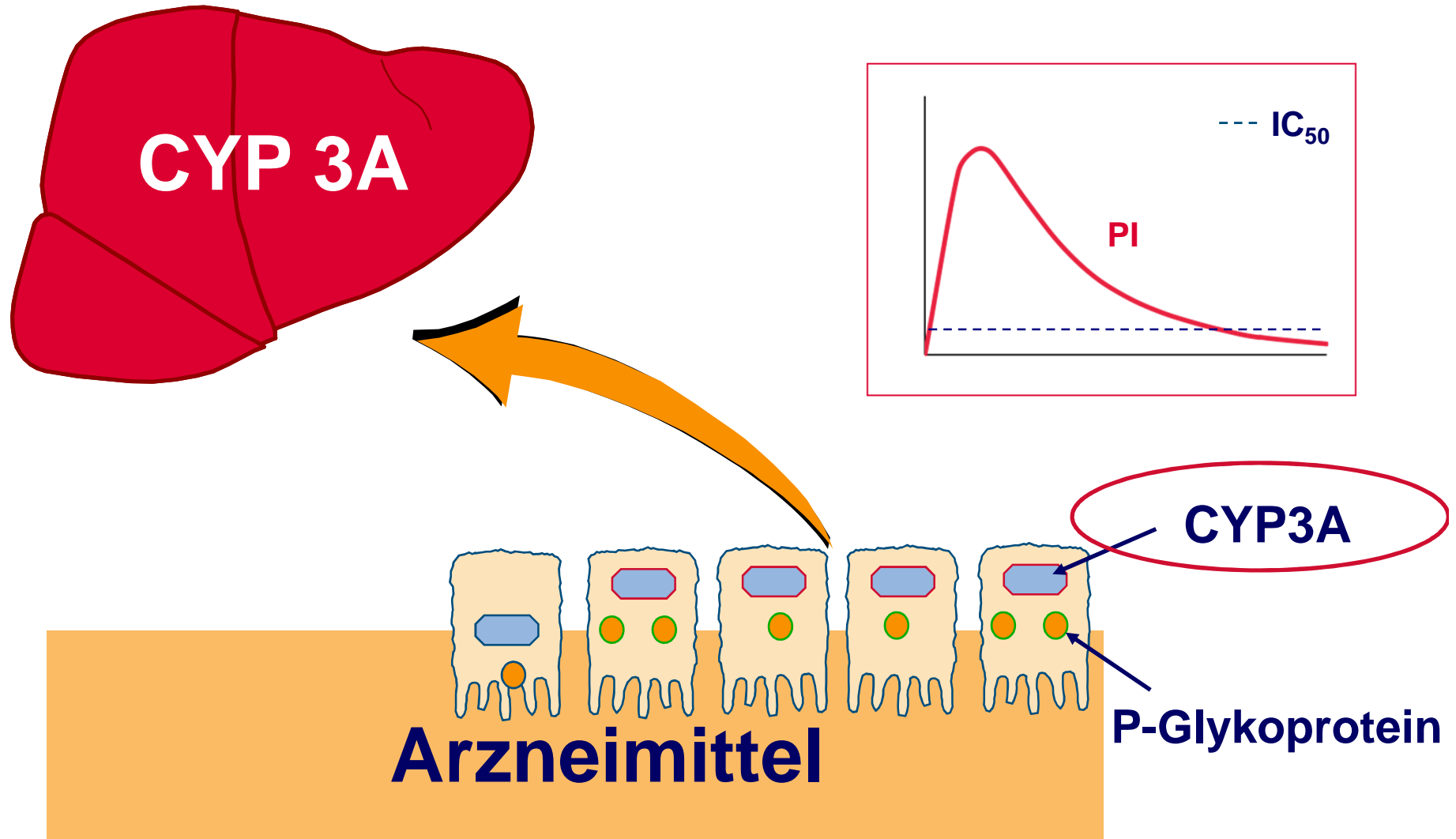


Manns MP, von Hahn T, Nat Rev Drug Discov. 2013 ; 12: 595-610

Was ist wirklich **relevant** bei DDI?

...jede Änderung der
Substanzexposition um
mehr als **25 – 30%**

First-Pass-Effekt und hepatische Clearance führen zur Reduktion von Arzneimittelspiegeln



Cytochrome P450- Enzyme und wichtige Substrate

Mögliche Szenarien bei Multimedikation:

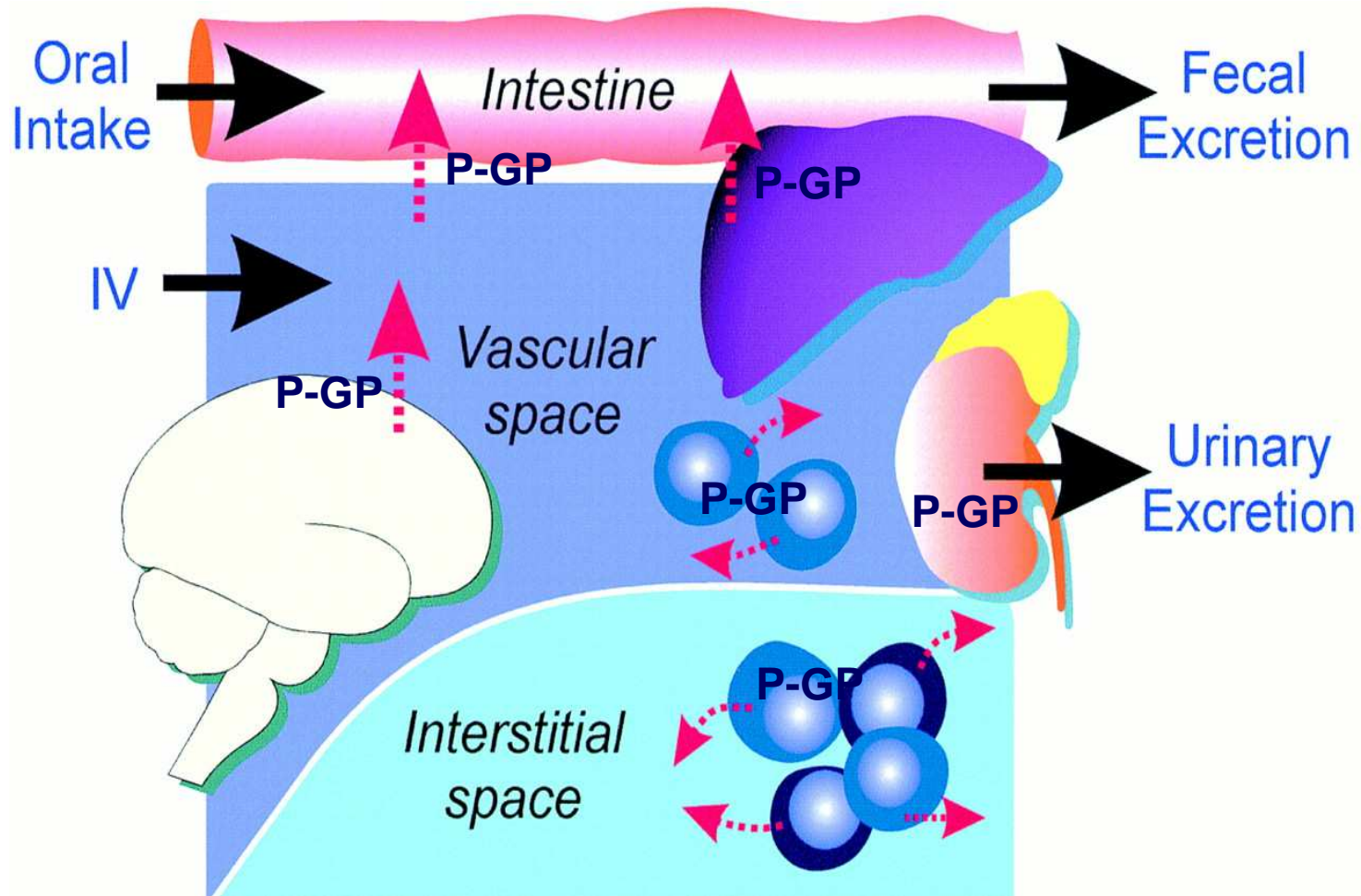
Inhibition des Enzymsystems

Verzögerter Abbau, erhöhte Spiegel, **Toxizität**

Induktion des Enzymsystems

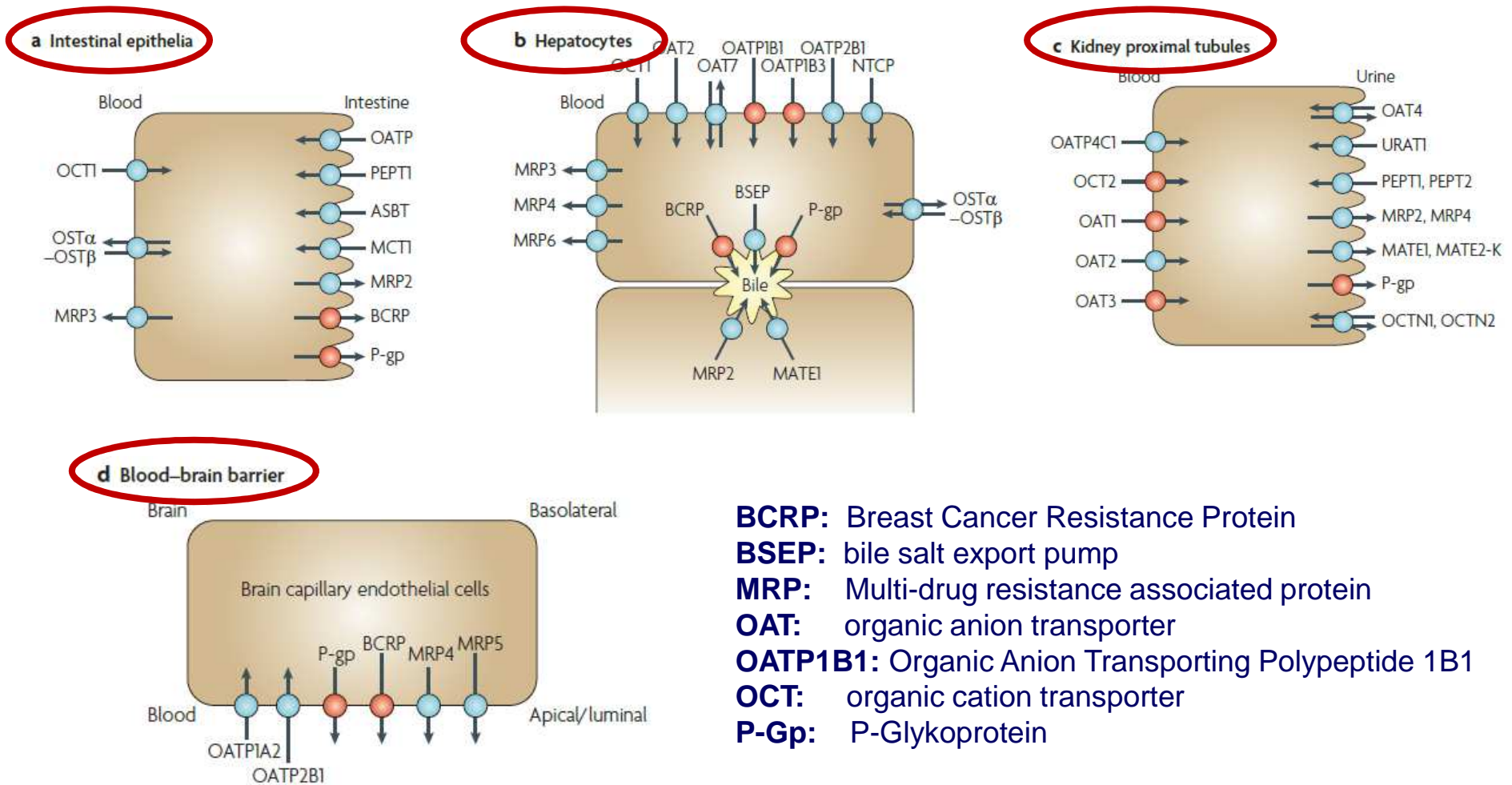
Beschleunigter Abbau, erniedrigte Spiegel, **Wirkverlust**

Das MDR1 (P-Glykoprotein) Multidrug Transport System (**Efflux**-Transporter)



C.Lee, M. Gottesman, J Clin Invest 1998; 101: 287-288

Transporter für endogene Stoffe und Xenobiotika



- BCRP:** Breast Cancer Resistance Protein
- BSEP:** bile salt export pump
- MRP:** Multi-drug resistance associated protein
- OAT:** organic anion transporter
- OATP1B1:** Organic Anion Transporting Polypeptide 1B1
- OCT:** organic cation transporter
- P-Gp:** P-Glykoprotein

Giacomini M. et al., Nat Rev 2010; 9: 215-236

Biotransformation und Wechselwirkungspotenzial von HCV-DAAs

Substanz	Substanzklasse	Biotransformation	DDI-Potenzial	Handelsname Einzel-Substanz	Handelsname Kombination
Simeprevir	HCV-NS3/4A-Protease-Inhibitor	Substrat von CYP3A4, P-Glykoprotein, MRP2, OATP1B1, OATP2B1, OATP1B3	Inhibitor von OATP1B1, NTCP, P-Glykoprotein, MDR1, MRP2, BSEP, CYP1A2, (CYP3A4)	Olysio®	
Daclatasvir	HCV-NS5A-Inhibitor	Substrat von CYP3A4, P-Glykoprotein	Inhibitor von OATP1B1, BCRP, P-Glykoprotein, (OAT1, OAT3, OCT1, OCT2)	Daklinza®	
Sofosbuvir	Nukleosidischer HCV-RNA-Polymerase-Inhibitor (Nukleotid-Prodrug)	Substrat von P-Glykoprotein, BCRP		Sovaldi®	Harvoni®
Ledipasvir	HCV-NS5A-Inhibitor	Substrat von P-Glykoprotein, BCRP	Inhibitor von BCRP, P-Glykoprotein, CYP3A4, UGT1A1		
Paritaprevir	HCV-NS3/4A-Protease-Inhibitor	Substrat von CYP3A4, (CYP3A5), OATP1B1, P-Glykoprotein, BCRP	Inhibitor von OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1, BCRP, P-Glykoprotein, UGT1A1		Viekirax®
Ritonavir	Pharmakokinetischer Booster (HIV-Protease-Inhibitor)	Substrat von CYP3A, (CYP2D6)	Inhibitor von CYP3A, OCT1, BCRP, P-Glykoprotein		
Ombitasvir	HCV-NS5A-Inhibitor	Metabolisierung durch Amidhydrolyse	Inhibitor von UGT1A1		
Dasabuvir	Nicht-nukleosidischer HCV-RNA-Polymerase-Inhibitor	Substrat von CYP2C8, (CYP 3A), P-Glykoprotein, BCRP	Inhibitor von BCRP, P-Glykoprotein, UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT2B7	Exviera®	

Pharmakologische

Polymerase-Inhib. < NS5A-Inhib. < Protease-Inhib.

mit diversen anderen Pharmaka

Interaktionen

Interaktionen mit Simeprevir

Substanzklasse	Einzelsubstanz	Bewertung der Kombination	Wirkung auf die Arzneimittelkonzentration (Maß für die Substanzexposition: Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve/Area under curve = AUC)
Antiepileptika	Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin	Nicht empfohlen	CYP3A4-Induktion +++ (>> Simeprevir-Spiegel fallen)
Tuberkulostatika	Rifampicin	Nicht empfohlen	Simeprevir - 48%
	Rifabutin, Rifapentin	Nicht empfohlen	CYP3A4-Induktion ++ (>> Simeprevir-Spiegel fallen)
Glucocorticoide	Dexamethason (systemisch)	Nicht empfohlen	CYP3A4-Induktion ++ (>> Simeprevir-Spiegel fallen)
Pflanzliche Arzneimittel	Johanniskraut	Nicht empfohlen	CYP3A4-Induktion ++ (>> Simeprevir-Spiegel fallen)
	Mariendistel	Nicht empfohlen	CYP3A4-Inhibition ++ (>> Simeprevir-Spiegel steigen)
Antiretrovirale Substanzen	Etravirin, Nevirapin	Nicht empfohlen	CYP3A4-Induktion ++ (>> Simeprevir-Spiegel fallen)
	Efavirenz	Nicht empfohlen	Efavirenz -10% Simeprevir -71%
	Darunavir/Ritonavir	Nicht empfohlen	Darunavir +18% Simeprevir +159%
	Cobicistat-haltige Kombinationen	Nicht empfohlen	CYP3A4-Inhibition +++ (>> Simeprevir-Spiegel steigen)
Antihistaminika	Astemizol, Terfenadin	Nicht empfohlen	Intest. CYP3A4-Inhibition + (>> Antihistaminika-Spiegel steigen)
Antibiotika	Erythromycin	Nicht empfohlen	Erythromycin + 90% Simeprevir + 647%
	Clarithromycin, Telithromycin	Nicht empfohlen	CYP3A4-Inhibition ++ (>> Simeprevir-Spiegel steigen)
Antimykotika	Itraconazol, Ketoconazol, Posaconazol	Nicht empfohlen	CYP3A4-Inhibition +++ (>> Simeprevir-Spiegel steigen)
	Fluconazol, Voriconazol	Nicht empfohlen	CYP3A4-Inhibition ++ (>> Simeprevir-Spiegel steigen)

Management von Medikamenteninteraktionen

Interaktionen mit Daclatasvir			
Substanzklasse	Einzelsubstanz	Bewertung der Kombination	Mechanismus/Wirkung auf die Arzneimittelkonzentration (Maß für die Substanzexposition: Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve/Area under curve = AUC)
Antiepileptika	Carbamazepin, Oxcarbazepin, Phenobarbital, Phenytoin	Kontraindiziert	CYP3A4-Induktion +++ (>> Daclatasvir-Spiegel fallen)
Tuberkulostatika	Rifampicin	Kontraindiziert	Daclatasvir - 79%
	Rifabutin, Rifapentin	Kontraindiziert	CYP3A4-Induktion ++ (>> Daclatasvir-Spiegel fallen)
Glucocorticoide	Dexamethason (systemisch)	Kontraindiziert	CYP3A4-Induktion ++ (>> Daclatasvir-Spiegel fallen)
Pflanzliche Arzneimittel	Johanniskraut	Kontraindiziert	CYP3A4-Induktion +++ (>> Daclatasvir-Spiegel fallen)
Antiretrovirale Substanzen	Etravirin, Nevirapin	Nicht empfohlen	CYP3A4-Induktion ++ (>> Daclatasvir-Spiegel fallen)

Management von Medikamenteninteraktionen

Interaktionen mit Ledipasvir			
Substanzklasse	Einzelsubstanz	Bewertung der Kombination	Mechanismus/Wirkung auf die Arzneimittelkonzentration (Maß für die Substanzexposition: Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve/Area under curve = AUC)
Antiepileptika	Carbamazepin, Oxcarbazepin, Phenobarbital, Phenytoin	Nicht empfohlen	CYP3A4-Induktion +++ (>> Ledipasvir-Spiegel fallen)
Tuberkulostatika	Rifampicin	Nicht empfohlen	Ledipasvir- 59%
	Rifabutin, Rifapentin	Nicht empfohlen	CYP3A4-Induktion ++ (>> Ledipasvir-Spiegel fallen)
HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren	Rosuvastatin	Kontraindiziert	OATP 1B1/BCRP-Inhibition ++ (>> Rosuvastatin-Spiegel steigen)
Pflanzliche Arzneimittel	Johanniskraut	Kontraindiziert	CYP3A4-Induktion +++ (>> Ledipasvir-Spiegel fallen)
Antiretrovirale Substanzen	Tipranavir/Ritonavir	Nicht empfohlen	>> Ledipasvir-Spiegel fallen
HCV-Virustatika	Simeprevir	Nicht empfohlen	Ledipasvir + 92% Simeprevir + 169%

Interaktionen mit Paritaprevir/r/Ombitasvir/Dasabuvir

Substanzklasse	Einzelsubstanz	Bewertung der Kombination	Mechanismus/Wirkung auf die Arzneimittelkonzentration (Maß für die Substanzexposition: Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve/Area under curve = AUC)
Antiepileptika	Carbamazepin	Kontraindiziert	CYP3A4-Induktion +++ Dasabuvir – 70%, Ombitasvir -31% Paritaprevir – 70%
	Phenobarbital, Phenytoin	Kontraindiziert	CYP3A4-Induktion +++ (>> Paritaprevir/Ombitasvir/Dasabuvir-Spiegel fallen)
HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren	Lovastatin, Simvastatin, Atorvastatin	Kontraindiziert	CYP3A4-/OATP1B-Inhibition (>>> Lovastatin/Simvastatin/Atorvastatin-Spiegel steigen)
Tuberkulostatika	Rifampicin	Kontraindiziert	CYP3A4-Induktion +++ (>> Paritaprevir/Ombitasvir/Dasabuvir-Spiegel fallen)
Antiarrhythmika	Amiodaron	Kontraindiziert	CYP3A4-Inhibition durch Ritonavir +++ (>> Amiodaron-Spiegel steigen)
Phosphodiesterase-5-Inhibitoren	Sildenafil	Kontraindiziert	CYP3A4-Inhibition durch Ritonavir +++ (>> Sildenafil-Spiegel steigen)
Pflanzliche Arzneimittel	Johanniskraut	Kontraindiziert	CYP3A4-Induktion +++ (>> Paritaprevir/Ombitasvir/Dasabuvir-Spiegel fallen)
Antiretrovirale Substanzen	Etravirin, Nevirapin	Kontraindiziert	CYP3A4-Induktion ++ (>> Paritaprevir/Ombitasvir/Dasabuvir-Spiegel fallen)
	Efavirenz	Kontraindiziert	CYP3A4-Induktion +++ Abbruch der Interaktionsstudie wegen Erhöhung der ALT-Werte
	Lopinavir/Ritonavir	Kontraindiziert	CYP3A4-Inhibition +++ Paritaprevir + 117%
	Darunavir+/- Ritonavir ohne Dasabuvir	Nicht empfohlen	Paritaprevir + 94% Mechanismus nicht bekannt
	Atazanavir+/- Ritonavir ohne Dasabuvir	Nicht empfohlen	Paritaprevir + 187% OATPB1-/B3 und CYP3A-Inhibition durch Atazanavir (?)
	Cobicistat-haltige Kombinationen	Kontraindiziert	CYP3A4-Inhibition +++ (>> Paritaprevir/Ombitasvir/Dasabuvir-Spiegel steigen)
Antibiotika	Clarithromycin, Telithromycin	Kontraindiziert	CYP3A4-Inhibition +++ (>> Paritaprevir/Ombitasvir/Dasabuvir-Spiegel steigen)
Antimykotika	Itraconazol, Ketoconazol, Posaconazol	Kontraindiziert	CYP3A4/P-Gp-Inhibition +++ (>> Itraconazol/Ketoconazol/Posaconazol/Paritaprevir/Dasabuvir-Spiegel steigen)
	Voriconazol	Kontraindiziert	CYP2C19-Induktion/CYP3A4-Inhibition durch Ritonavir ++ (>> Paritaprevir/Dasabuvir-Spiegel steigen)
Sedativa	Midazolam oral, Triazolam oral	Kontraindiziert	CYP3A4-Inhibition durch Ritonavir +++ (>> Midazolam/Triazolam-Spiegel steigen)

Interaktionen mit Sofosbuvir

Substanzklasse	Einzelsubstanz	Bewertung der Kombination	Mechanismus/Wirkung auf die Arzneimittelkonzentration (Maß für die Substanzexposition: Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve/Area under curve = AUC)
Antiepileptika	Carbamazepin, Oxcarbazepin, Phenobarbital, Phenytoin	Nicht empfohlen	P-Gp-Induktion ++ (>> Sofosbuvir-Spiegel fallen)
Tuberkulostatika	Rifampicin	Nicht empfohlen	P-Gp-Induktion ++ (>> Sofosbuvir-Spiegel fallen)
	Rifabutin, Rifapentin	Nicht empfohlen	P-Gp-Induktion ++ (>> Sofosbuvir-Spiegel fallen)
Pflanzliche Arzneimittel	Johanniskraut	Kontraindiziert	P-Gp-Induktion ++ (>> Sofosbuvir-Spiegel fallen)
Antirhythmika	Amiodaron, ggf. Betablocker	Vorsicht!!	Ursache unklar (>> symptomatische Bradycardie)

Interaktionen mit HCV-DAA

Risikoarme Komedikation

Antibiotika

Azithromycin

Ciprofloxacin

Penicilline

Cephalosporine

Antidepressiva

Escitalopram

Immunsuppressiva

Cyclosporin

Tacrolimus

Opioidagonisten

Methadon

Buprenorphin

Antiretrovirale Substanzen

Nukleos(t)idanaloga

Raltegravir, Dolutegravir

Ombitasvir/Paritaprevir/r und Dasabuvir bei Niereninsuffizienz und Dialyse

Timepoint	N	Virologic Response (n)	Percent
End of Treatment	14	14	100
Post-treatment Week 4	10	10	100
Post-treatment Week 12	2	2	100

Levels in CKD comparable to those without renal impairment

Ruby-I Studie

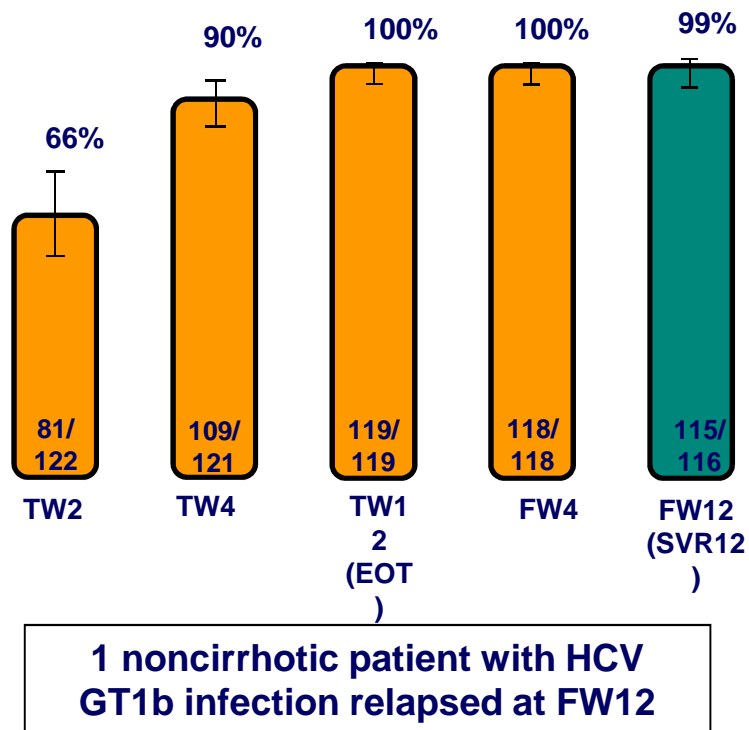
- All patients have a virological response
- No discontinuations
- RBV started at reduced dose of 200 mg

	Mean C_{trough} (RUBY-I) (ng/mL)	Mean C_{trough} (Range across 5 Phase 3 studies) (ng/mL)
Paritaprevir	36	16 to 29
Ritonavir	50	40 to 53
Ombitasvir	36	24 to 30
Dasabuvir	253	177 to 270
Ribavirin	1088	2180 to 2330

Mean C_{trough} computed using binned concentration time profile

Pockros et al., EASL 2015 (L01)

C-SURFER: Grazoprevir und Elbasvir bei Patienten mit Niereninsuffizienz und Dialyse



	GZR/EBR (ITG) (n = 111)	Placebo (DTG) (n = 113)
AEs, ^a n (%)	84 (75.7)	95 (84.1)
Headache	19 (17.1)	19 (16.8)
Nausea	17 (15.3)	18 (15.9)
Fatigue	11 (9.9)	17 (15.0)
Serious AEs, n (%)	16 ^b (14.4)	19 (16.8)
Discon due to an AE n (%)	0 (0)	5 (4.4)
Deaths, ^c n (%)	1 (0.9)	3 (2.7)

224 patients randomized to immediate treatment (ITG) with GZR/EBR or deferred treatment (DTG)

>75% on dialysis

Roth et al., EASL 2015 (LP02)

Was tun??

- An Wechselwirkungen denken!
- Komorbiditäts- und Medikamentenanamnese!!
- Komedikation evtl. (passager) verzichtbar?
- Falls möglich, Monitoring der Komedikation (TDM, Effektivitätskontrolle)
- Beachtung von Kontraindikationen
- Erstellung von Indikationsbezogenen Austauschlisten (Substanzen mit geringem Interaktionspotenzial)
- Nutzung von Interaktions-Datenbanken

9.2013

Management von Medikamenteninteraktionen



The screenshot shows the homepage of the website www.hep-druginteractions.org. The site features a navigation menu with links to Interaction Charts, News & Archive, Interaction Query Service, About Us, Pharmacology Resources, Links, Meetings, and Feedback. A cookie policy notice is displayed at the top. The main content area is divided into several sections: Latest Articles, Site Updates, Follow Us on Twitter, Email Updates, Drug Interaction Charts, Interaction Query Services, Editorial Sponsorship, Future Conferences, and Associated Sites. The Drug Interaction Charts section is highlighted with a red border and contains a prominent advertisement for the new HEP iChart app, which is available for mobile devices. The advertisement includes a 'CLICK HERE' button and a 'Q&A' section. The Future Conferences section lists the EASL Special Conference and the Viral Hepatitis Congress. The Associated Sites section lists the German Liver Foundation and the Deutschen Leberstiftung.

www.hep-druginteractions.org

Interaction Charts News & Archive Interaction Query Service About Us Pharmacology Resources Links Meetings Feedback

Cookies policy. You will see this message only once.
We use cookies to ensure that we give you the best experience on our website. If you continue without changing your settings, we'll assume that you're happy to receive all cookies on this site. However, if you would like to, you can **change your cookie settings** at any time. Find out more. [Continue.](#)

LATEST ARTICLES

Review - Drug interactions with new HCV DAAs
Webcasts - HIV2014, Glasgow
Meeting Report - 65th AASLD (The Liver Meeting)
Meeting Report - HIV2014, Glasgow.
Drug Interactions – Boceprevir or telaprevir and eltrombopag
Meeting Report - 54th ICAAC, Washington.
[Click here for previous news items](#)

SITE UPDATES

New comedICATIONS
Sixteen new comedications have been added to the web, app and printable versions of the charts. T...
>>more

New anticonvulsants and other comedICATIONS
Six new comedications have been added to the anticonvulsant class of the interaction charts, along w...
>>more

FOLLOW US ON TWITTER

 For the latest additions and updates to the site, click the button to follow [hepinteractions](#) on Twitter.

EMAIL UPDATES

DRUG INTERACTION CHARTS
Ombitasvir/Paritaprevir/r alone or + Dasabuvir (OBV/PTV/r ± DSV) now added
Access our comprehensive, user-friendly, free, drug interaction charts
[CLICK HERE](#)
Providing clinically useful, reliable, up-to-date, evidence-based information

INTERACTION CHARTS FOR PHONES AND TABLETS
HEP iChart – NEW VERSION AVAILABLE

A new version of the interaction app for mobile devices is now available. The new app includes tablet support for Android devices and is fully compatible with the latest versions of iOS.
Please delete the existing app from your device and download the new version from the App Store or Google Play (search for **HEP iChart**).
This is an "offline" app that is downloaded to your device. An internet connection is not required to use the app, but is needed for downloading updates.

INTERACTION QUERY SERVICES
Telaprevir & Simeprevir Interaction Query Services
Q&A
Services for healthcare professional for queries relating to drug-drug interactions with telaprevir or simeprevir which the hospital pharmacy or medicines information unit are unable to answer.

EDITORIAL SPONSORSHIP
We are pleased to announce Editorial Sponsorship from EASL.

European Association for the Study of the Liver

FUTURE CONFERENCES

 **EASL Special Conference: Addressing End-stage Liver Disease - A Multifaceted Challenge, 25-27 September 2015, Glasgow, UK.**

 **The Viral Hepatitis Congress, 10-12 September 2015, Frankfurt, Germany.**

ASSOCIATED SITES

 www.hiv-druginteractions.org
A comprehensive HIV drug-drug interaction resource, freely available to healthcare workers, patients and researchers. The site is also available in a low graphics version - www.hiv-druginteractionslite.org.

EXTERNAL LINKS

 [German Liver Foundation](#)
 [Deutschen Leberstiftung](#)