

Hepatitis C-Substanzen – wie unterscheiden sie sich?

Leonie Meemken, Nikola Hanhoff, Pharmazeutinnen

Interaktionspotential der einzelnen Hepatitis C-Substanzen

Die meisten neuen HCV-Medikamente werden über das Isoenzym CYP3A4 des Cytochrom-Systems in der Leber abgebaut. Medikamente, die CYP3A4 inhibieren, hemmen den Abbau der HCV-Substanzen, und können dadurch vermehrt Nebenwirkungen auslösen. CYP3A4-Induktoren beschleunigen die Enzymproduktion, sodass die Spiegel der HCV-Substanzen sinken können. Das Risiko einer verminderten Wirksamkeit steigt.

HCV NS3/4A Protease Inhibitoren: Boceprevir (BOC), Telaprevir (TVR), Simeprevir (SMV)

BOC, TVR und SMV werden über CYP3A abgebaut und sind abhängig von dem Membrantransporter P-glycoprotein (P-gp). Mit Spiegelschwankungen ist unter CYP3A4- bzw. P-gp-Inhibitoren und Induktoren zu rechnen.^[1,2] Die Kombinierbarkeit von CYP3A4-Inhibitoren und Induktoren mit SMV ist schwierig, da die SMV-Spiegel unter dem CYP3A4-Inhibitor ATV/r trotz Reduktion der SMV-Dosis hochblieben.

TVR ist ein stärkerer CYP3A-Inhibitor als BOC. Bei Therapieabbruch bleibt die Inhibition ca. eine Woche bestehen bis sich neue CYP3A-Enzyme generiert haben.^[3] SMV hemmt nur die intestinale CYP3A4-Aktivität. Die hepatische CYP3A4-Aktivität wird nicht beeinflusst. TVR, BOC, SMV sind P-gp-Inhibitor. SMV ist zusätzlich ein Inhibitor des Transporters OATP1B1/3^[1,2]

NS5B RNA Polymerase Uridin Analog Nucleotid Inhibitor: Sofosbuvir (SOF)

SOF wird zu einem aktiven Metaboliten GS-331007 umgebaut. SOF und GS-331007 werden nicht vom CYP450 System beeinflusst. Dosisanpassungen mit der ART sind nicht notwendig.^[4] SOF ist allerdings ein Substrat des P-Glycoproteins.^[2,3] P-gp-Induktoren wie z. B. die alten Antiepileptika, Rifampicin, Rifabutin und Johanniskraut sind zu vermeiden.^[2]

Eine Studie untersuchte Interaktionen mit Tenofovir/Emtricitabin/Efavirenz sowie Rilpivirin, Raltegravir und Darunavir/r. Es gab zwar Interaktionen, diese wurden aber nicht als klinisch relevant eingestuft. Dosisanpassungen bei der Verabreichung von SOF mit der ART scheinen somit nicht notwendig zu sein.^[4]

NS5A Inhibitor: Daclatasvir (DCV)

DCV wird über CYP3A4 abgebaut und zusätzlich über das P-gp transportiert. Daraus ergeben sich Interaktionen mit CYP3A4- und P-gp-Inhibitoren und Induktoren. Erste Dosisanpassungsstudien erfolgten mit dem HIV-Proteasehemmer (HIV-PI) Atazanavir/Ritonavir (ATV/r) als CYP3A4-Inhibitor und Efavirenz (EFV) als CYP3A4-Induktor. Eine DCV-Dosis von 30 mg QD wurde erfolgreich mit dem HIV-PI kombiniert und gilt auch für BOC, TVR, Cobicistat und die CYP3A4-Inhibitoren Clarithromycin, Telithromycin und Ketoconazol. Für die anderen HIV-PIs gibt es keine Daten. Aber es wird erwartet, dass die DCV-Spiegel auch ansteigen und eine

Dosisreduktion notwendig ist.^[26]

DCV 90 mg QD wurde mit EFV kombiniert, Daten zu NVP gibt es nicht. Da auch hier ein Abfall der DCV-Spiegel erwartet wird, ist eine DCV-Dosiserhöhung theoretisch sinnvoll, nur ohne Daten nicht zu empfehlen. Das gilt auch für die CYP3A4-Induktoren Carbamazepin, Oxcarbazepin, Phenytoin, Rifampicin, Rifabutin und Dexamethason. Sie sind mit DCV kontraindiziert.^[26]

Interaktionen zwischen den HCV-Substanzen und den antiretroviralen Medikamenten

NRTIs:

Tenofovir kann mit BOC, TVP, SOF und DCV gegeben werden.^[3] Zidovudin ist mit BOC und TVP wegen einer überschneidenden Toxizität und dem damit verbundenen erhöhten Risiko für die Entwicklung einer Anämie kontraindiziert. Das Gleiche gilt für Stavudin oder Didanosin unter Ribavirin. Hier steigt das Risiko einer Laktatazidose.^[5]

NNRTIs:

Rilpivirin ist mit DCV und SMV möglich und kann trotz erhöhter Rilpivirin-Spiegel unter BOC, TVR ohne Dosisanpassung gegeben werden.^[3,6,26,27] Es ist nur zu bedenken, dass mit dem Anstieg der Rilpivirin-Spiegel auch das Risiko einer QT-Verlängerung zunimmt. Es gibt keine Daten zu Etravirin mit SMV und DCV. Eine unklare Interaktion besteht zwischen Etravirin

(↓ 23%) und BOC.

EFV ist aufgrund des starken Abfalls der SMV-Spiegel mit SMV kontraindiziert. Auch eine signifikante Interaktion zwischen EFV und BOC wird beschrieben.^[2] EFV verringert die TVR-Spiegel so stark, dass eine erhöhte TVR-Dosis notwendig (1125 mg 3x täglich) ist.^[3, 7, 8] Die DCV-Dosis sollte mit EFV auf 90 mg täglich erhöht werden. Für NVP gibt es keine Daten.^[2] Es ist mit SMV kontraindiziert, da unter EFV die SMV-Spiegel stark abfallen können. Die DCV-Dosis kann wahrscheinlich aus der PK-Studie mit EFV übernommen werden. Nur fehlen die PK-Daten für die Kombination.

Protease-Hemmer und Cobicistat:

Kombinationen zwischen HIV-PIs bzw. Cobicistat und SMV, BOC, TVP werden nicht empfohlen.^[3] Ausnahme ist ATV/r mit TVR oder DCV 30 mg. Die reduzierte DCV-Dosis ist auch mit Cobicistat möglich und eventuell mit den anderen HIV-PIs. Nur für die fehlen die entsprechenden PK-Daten. Generell ist zu sagen, dass die Spiegel von BOC, TVP und teilweise auch die der HIV-PIs (Ausnahme: Atazanavir, Lopinavir) in den Kombinationen stark abfallen. ATV/r beeinträchtigt die TVR-Spiegel am wenigsten (15 %). Deshalb ist die Kombination möglich. Auf eine Hyperbilirubinämie ist zu achten. Unter BOC liegen die erniedrigten ATV-Spiegel im Bereich des ungeboosterten ATV. In Einzelfällen ist über eine Kombination zu diskutieren, da die BOC-Spiegel auch nicht so stark abfallen.^[2, 5]

Dagegen steigen die SMV-Spiegel unter HIV-PIs stark an. Auch eine Dosisreduktion von SMV 150 mg auf 50 mg war nicht ausreichend.^[15] Deshalb ist DRV/r mit SMV kontraindiziert. Da von einem Klasseneffekt der HIV-PIs ausgegangen wird, sind auch die anderen HIV-PIs mit SMV kontraindiziert.^[3, 9]

Integrasehemmer:

Raltegravir und Dolutegravir sind mit BOC oder TVR möglich.^[1] Für SMV werden auch keine Interaktionen erwartet. Die Kombinierbarkeit von SMV und Raltegravir wurde bereits nachgewiesen.^[5] Elvitegravir/Cobicistat ist mit TVP möglich bzw. mit DCV 30 mg kombinierbar.^[8, 10, 11]

Welche Interaktionen fallen mit der Begleitmedikation unter SMV und DCV geringer aus?

SMV ist mit CYP-4A4-Inhibitoren und Induktoren zu vermeiden. DCV ist theoretisch mit einer Dosisveränderung von 30 mg bzw. 90 mg möglich. PK-Daten fehlen teilweise noch. Aufgrund des geringen inhibierenden Effektes von SMV

auf die hepatische CYP3A4-Aktivität sind CYP3A4-Substrate unter regelmäßiger Kontrolle einsetzbar. DCV hat keinen Effekt auf CYP3A4.

Viele **Antibiotika** werden renal ausgeschieden und sind somit gut mit den neuen Hepatitis C Substanzen kombinierbar. Ausnahme sind die **Makrolide** und die **Antituberkulostatika**. Rifampicin und Rifabutin sind als CYP3A4-Induktoren mit TVP, BOC, SMV, DCV und SOF kontraindiziert.^[15] Clarithromycin, Erythromycin, Telithromycin sind aufgrund der CYP3A4-Inhibition mit SMV zu vermeiden bzw. mit DCV 30 mg kombinierbar.^[12, 26] Zwar sind auch TVP- und BOC-Spiegel mit Clarithromycin erhöht, aber reguläre Dosen konnten verabreicht werden.^[12] Wegen des Potentials einer QT-Prolongation besonders unter Clarithromycin mit TVP wird ein EKG-Monitoring empfohlen. Azithromycin ist interaktionsarm, besitzt aber auch das Potential der QT-Zeit Verlängerung.^[13]

Bei Depressionen wird vermehrt **Escitalopram** eingesetzt. TVR reduziert Escitalopram-Spiegel um ca. 35 %, so dass die Dosis entsprechend dem klinischen Ansprechen hoch titriert wird.^[23] BOC, SMV, DCV sind mit (Es)citalopram gut kombinierbar.^[20] **Mirtazepin**-Spiegel steigen unter TVR und BOC. **Paroxetin**, **Duloxetin**, **Fluoxetin** und **Venlafaxin** sind zu bevorzugen.^[12] **Fluvoxamin** ist ein CYP3A4-Inhibitor und mit DAAs außer SOF zu vermeiden. CYP3A4-Substrate wie z. B. **Clomipramin**, aber auch **Quetiapin** und **Aripiprazol** sind sicherheitshalber zu Beginn niedrig zu dosieren. Der Effekt für SMV und DCV ist wahrscheinlich gering. Johanniskraut, das auch in pflanzlichen Kombinationspräparaten zur Beruhigung verwendet wird, ist mit allen DAAs aufgrund des induzierenden Effektes auf CYP3A4 und des P-gps kontraindiziert.^[2, 12]

Das Antidiabetikum **Pioglitazon** ist ebenfalls ein CYP3A4-Induktor und mit BOC, TVR, SMV und DCV zu vermeiden. **Glimepirid** als CYP2C9-Substrat und Metformin sind kombinierbar.^[12]

Bei den Antiepileptika sind die Neueren wie beispielsweise **Gabapentin**, **Pregabalin** und **Levetiracetam** den Älteren wegen des starken CYP3A-induktiven Effektes vorzuziehen.^[2, 26, 27]

Ketoconazol und **Itraconazol** zählen zu den starken und **Fluconazol** zu den schwachen CYP3A4-Inhibitoren. SMV-, TVP-, BOC-Spiegel können ansteigen. Unter BOC und TVP ist eine maximale tägliche Keto- und Itraconazol-Dosis von 200 mg einzuhalten.^[14, 15] Auch das interaktionsärmere Fluconazol wird mit BOC, TVP und SMV aufgrund der unklaren Datenlage nicht empfohlen.^[13] TVR ist mit CYP3A-Substraten wie **Atorvastatin**, **Lovastatin** oder **Simvastatin** sowie BOC mit **Lovastatin** oder **Simvastatin** zu

vermeiden.^[12, 21] Die Interaktion zwischen BOC und Atorvastatin ist schwächer ausgeprägt. Atorvastatin 10 mg ist möglich.^[1] Eine Alternative ist **Pravastatin**. Ein Monitoring ist trotzdem sinnvoll, da die Spiegel durch die Inhibition des organischen Anion-Transporters (OATP) 1B1 durch BOC erhöht sein kann.^[2, 12]

SMV ist mit niedrig dosiertem **Rosuvastatin**, Atorvastatin und Simvastatin möglich, obwohl es zu erhöhten Statin-Spiegeln kommen kann. **Fluvastatin** und Simvastatin wurden nicht untersucht. Die Sicherheit ist engmaschig zu kontrollieren.

Systemische sowie inhalierbare Corticosteroide (Budesonid, Fluticason und Triamcinolonacetonid) können als CYP3A-Substrate unter TVR oder BOC ein Cushing Syndrom als Folge erhöhter Cortisol-Spiegel entwickeln. Für SMV wird der Effekt nicht erwartet. Es gibt bisher keine Daten. **Beclomethason** ist erste Wahl mit TVR und BOC.^[12] Trotzdem ist mit einer niedrigen Startdosis zu beginnen.^[2] Dexamethason induziert CYP3A4, sodass TVR, BOC, SMV und DCV-Spiegel theoretisch sinken können.^[13, 26]

Calcium-Kanal-Blocker sind CYP3A und teilweise auch P-gp Substrate, sodass deren Spiegel unter TVR, BOC und SMV ansteigen können.^[12, 13] SMV ist klinisch zu überwachen. Alternativ sind **Betablocker**, **Diuretika**, **ACE-Inhibitoren** und **Sartane** mit einem geringeren Interaktionspotential möglich. Da die **Anitarrhythmika** ein kleines therapeutisches Fenster besitzen und alle über CYP3A abgebaut werden, sind alle mit TVR und BOC kontraindiziert. Mit SMV ist Vorsicht geboten.^[12]

Viele **Benzodiazepine** werden über CYP3A metabolisiert, sodass unter TVR, BOC und SMV erhöhte Spiegel erwartet werden.^[13]

Orales Midazolam, **Triazolam** und **Alprazolam** sind mit TVR und BOC kontraindiziert, SMV ist mit Vorsicht zu kombinieren. DCV ist möglich. **Propofol** wird renal ausgeschieden.^[12]

Im Gegensatz zu BOC, TVR kann SMV in niedrigen Dosen mit Phosphodiesterase Hemmern bei der pulmonalen arteriellen Hypertension eingesetzt und bei klinischer Überwachung erhöht werden. Für die erektile Dysfunktion ist Sildenafil 25 mg alle 48 h, Tadalafil 10 mg alle 72 h, Vardenafil 2,5 mg alle 24 h (Vardenafil mit BOC, nicht mit TVR) möglich.^[14] SMV benötigt keine Dosisanpassung.

Estrogen-Spiegel in oralen Kontrazeptiva werden um ca. 25–30% unter BOC oder TVR verringert. Eine nicht-hormonelle Form der Verhütung ist notwendig.^[2, 12] Dieses ist zusätzlich von Bedeutung, da RBV teratogen ist.^[12] Mit SMV werden keine Interaktionen mit Hormonen erwartet. Für DCV ist die Kombination Ethinylestradiol 30 µg mit Norgestimat möglich.

Interaktionspotential der HCV-Substanzen mit der ART

ARVs	DAAs				
	HCV Protease Inhibitoren			NS5A Inhibitor	NS5B Nuc
	zugelassen			zugelassen	zugelassen
	Telaprevir*	Boceprevir*	Simeprevir*	Daclatasvir	Sofosbuvir*
NRTIs					
Abacavir					
Emtricitabin					
Lamivudin					
Tenofovir					
Zidovudin	Anämie	Anämie			
NNRTIs					
Efavirenz	↑ TVR-Dosis auf 1125 mg tid erhöhen			↑ DCV-Dosis auf 90 mg tgl erhöhen	
Etravirin		↓ ETV, klinische Relevanz unklar	Keine Daten. Es wird ein SMV-Spiegelabfall erwartet. Vermeiden.	keine Daten	
Nevirapin	Keine Daten	Keine Daten	Keine Daten. Es wird ein SMV-Spiegelabfall erwartet. Vermeiden.	Evtl. ↑ DCV Dosis auf 90 mg tgl. erhöhen	
Rilpivirin	Keine Dosisanpassung Erhöhte Rilpivirin-Spiegel; Vorsicht QT-Intervall-Verlängerung	Keine Dosisanpassung; Vorsicht bei QT-Pro-longation			
HIV-PIs					
Atazanavir/r	auf Hyperbilirubin-ämie achten	↓ ATV-Spiegel sinken ähnlich denen des ungeboosteten ATV, evt. in Einzelfällen zu erwägen	↑ HIV-PIs-Spiegel	↓ DCV Dosis auf 30 mg tgl reduzieren	
Darunavir/r	↓ DRV, TVR	↓ DRV, BOC		Evtl. ↓ DCV Dosis auf 30 mg tgl reduzieren	
Lopinavir/r	↓ TVR	↓ LPV, BOC		Evtl. ↓ DCV Dosis auf 30 mg tgl. reduzieren	
Integrasehemmer					
Dolutegravir					
Elvitegravir (EVG)/ Cobicistat (Co)		keine Daten	↑ EVG/Co-Spiegel	↓ DCV Dosis auf 30 mg tgl. reduzieren	
Raltegravir					
CCR5 Inhibitor					
Maraviroc	↓ MVC-Dosis auf 150 mg bid reduzieren	↓ MVC-Dosis auf 150 mg bid reduzieren			

■ Kombination möglich ■ Kombination vermeiden ■ Kombination evtl. möglich aufgrund von ersten Daten mit geringer Probandenzahl oder theoretischen Überlegungen

* in Kombination mit pegylated-interferon alpha und Ribavirin (Literatur: 1–7, 9, 10, 12, 8, 13–18)

↑ Spiegel steigen; ↓ Spiegel fallen

Interaktionspotential der HCV-Substanzen mit der Begleitmedikation

Da es auch einige CYP3A4-Inhibitoren und Induktoren bei der Begleitmedikation gibt, werden diese in der folgenden Tabelle aufgelistet und die entsprechenden Alternativen angeboten. SOF ist von den meisten Interaktionen nicht betroffen.

Interaktionen zwischen der Begleitmedikation und TVP, BOC, DCV, SMV [2, 12]

Substanzklassen	Starkes Interaktionspotential mit TVP, BOC, DCV, SMV	Interaktionsarm
Antibiotika	Makrolide: Clarithromycin, Erythromycin, Antituberkulostatika: Rifampicin, Rifabutin (gilt auch für SOF)	Makrolide: evtl. Azithromycin, weitere Antibiotika-Klassen
Antidepressiva	Fluvoxamin Johanniskraut (gilt auch für SOF)	Escitalopram (↓ unter TVP), TVP, BOC: evtl. Sertralin Venlafaxin, Paroxetin, Duloxetin
Antidiabetika	Pioglitazon	Repaglinid, Glimepirid, Metformin
Antiepileptika	Carbamazepin, Oxcarbazepin, Phenytoin, Primidon (gilt auch für SOF)	Gabapentin, Pregabalin, Lamotrigin, Levetiracetam
Antimykotika	Ketoconazol, Itraconazol, Posaconazol, Voriconazol	Fluconazol besitzt das geringste Interaktionspotential
CSE-Hemmer	Atorvastatin, Lovastatin, Simvastatin, Pravastatin, Rosuvastatin, Fluvastatin	DCV, SMV: mit niedrigster Statin-Dosis starten und überwachen. TVP, BOC: Pravastatin BOC: Atorvastatin 10 mg
Glucocorticoide	Dexamethason	Beclomethason
Kardiovaskuläre Medikamente	Calcium-Kanal-Blocker, Antiarrhythmika,	Beta-Blocker, ACE-Hemmer, Sartane, Diuretika
Neuroleptika	Pimozid	
Sedativa	Alprazolam, Midazolam, Triazolam (Vorsicht bei peroralen Dosen)	Oxazepam, Lorazepam, Propofol, Zolpidem
Tyrosin-Kinasehemmer	alle	
Phosphodiesterase Hemmer (PDH)	TVP, BOC, SMV: Vorsicht bei Dosen für die pulmonale Hypertonie	TVP, BOC, SMV: PDH niedrig dosiert bei erektiler Dysfunktion
Hormone	BOC, TVP, Ribavirin	SMV, DCV möglich

UNSERE EXPERTEN

Dermatologie

Dr. med. Robert Jablonka

Endokrinologie

PD Dr. med. Frank Ackermann

Gynäkologie

PD Dr. med. Andrea Gingelmaier

Hepatologie

Dr. med. Patrick Ingiliz

PD Dr. med. Jan-Christian Wasmuth

Immunologie

Dr. med. Hans Heiken

Infektiologie

Dr. med. Tim Kümmerle

Dr. med. Anja Meurer

Prof. Dr. med. Jürgen Rockstroh

Dr. med. Christoph Wyen

Kardiologie

Dr. med. Jost Stalke

Klinische Forschung

Dr. phil. Eva Wolf, MPH

Lipidologie

Prof. Dr. med. Werner O. Richter

Nephrologie

Dr. med. Ansgar Rieke

Neurologie

Dr. med. Thorsten Rosenkranz

Onkologie

PD Dr. med. Christian Hoffmann

Pädiatrie

Dr. med. Cornelia Feiterna-Sperling

Pharmazie

Nikola Hanhoff, Pharmazeutin

Leonie Meemken, Pharmazeutin

Psychiatrie

Dr. med. Christian Perro

Substitution

Dr. med. Markus Müller

Virologie

Dipl. Biol. Patrick Braun

InXFO hat die Informationen nach bestem Wissen recherchiert. Durch die fortschreitende Forschung auf dem Gebiet HIV/Hepatitis kann keine Verantwortung und Haftung für die Vollständigkeit oder Richtigkeit der Newsletter-Inhalte übernommen werden.

Impressum: INXFO-GbR, Hinzstraße 17, 50937 Köln

Logistikteam: Patrick Braun, Tim Kümmerle, Leonie Meemken, Eva Wolf, Christoph Wyen;

technischer Support: Stefan Preis, CLINOVATE



- 1 Talavera Pons S, Lamblin G, Boyer A et al. Drug interactions and protease inhibitors used in the treatment of hepatitis C: How to manage? *Eur J Clin Pharmacol*. 10. Mai 2014.
- 2 Tseng A, Antiretroviral Treatment Options for Patients on DAAs. March 28, 2014. www.hcvdruginfo.ca/tables.html.
- 3 Karageorgopoulos DE, El-Sherif O, Bhagani S, Khoo SH. Drug interactions between antiretrovirals and new or emerging direct-acting antivirals in HIV/hepatitis C virus coinfection. *Curr Opin Infect Dis*. Februar 2014; 27(1):36–45.
- 4 Kirby B, Mathias A, Rossi S, et al. No clinically significant pharmacokinetic interactions between sofosbuvir and HIV antiretrovirals at tripla, rilpivirine, darunavir/ritonavir, or raltegravir in healthy volunteers [abstract]. In: 63d Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases; 2012; Boston, MA:1877.
- 5 Clinical Pharmacology Datenbank, 2014.
- 6 Rhee EG, Feng H-p, Xuan F, et al. Absence of a significant pharmacokinetic interaction between the HCV protease inhibitor boceprevir and HIV-1 NNRTI rilpivirine [abstract]. In: 20th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 2013; Atlanta, GA: 537.
- 7 Hammond KP, Wolfe P, Burton JR J, et al. Pharmacokinetic interaction between boceprevir and etravirine in HIV/HCV seronegative volunteers. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 1. Januar 2013; 62(1):67–73.
- 8 Garg V, Chandorkar G, Yang Y, et al. The effect of CYP3A inhibitors and inducers on the pharmacokinetics of telaprevir in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol*. Februar 2013; 75(2):431-9.
- 9 Bifano M, Hwang C, Oosterhuis B et al. Assessment of pharmacokinetic interactions of the HCV NS5A replication complex inhibitor daclatasvir with antiretroviral agents: ritonavir-boosted atazanavir, efavirenz and tenofovir. *Antivir Ther*. 2013; 18(7):931-40.
- 10 De Kanter CTMM, Blonk MI, Colbers APH et al. Lack of a clinically significant drug-drug interaction in healthy volunteers between the hepatitis C virus protease inhibitor boceprevir and the HIV integrase inhibitor raltegravir. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. Januar 2013; 56(2):300-6.
- 11 Kirby B, Mathias A, Rossi S, et al. No clinically significant pharmacokinetic interactions between sofosbuvir and HIV antiretrovirals at tripla, rilpivirine, darunavir/ritonavir, or raltegravir in healthy volunteers [abstract]. In: 63d Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases; 2012; Boston, MA:1877.
- 12 Burger D, Back D, Buggisch P et al. Clinical management of drug-drug interactions in HCV therapy: challenges and solutions. *J Hepatol*. April 2013; 58:792–800.
- 13 Clinical Pharmacology Datenbank, 2014.
- 14 Fachinformation Merck Canada Inc. Victrelis (Boceprevir) Product Monograph. Kirkland, Canada. May 18, 2013.
- 15 Garg V, Chandorkar G, Yang Y, et al. The effect of CYP3A inhibitors and inducers on the pharmacokinetics of telaprevir [abstract PK_13]. 6th International Workshop on Clinical Pharmacology of Hepatitis Therapy, 2011, Cambridge, USA.
- 16 Hulskotte EGJ, Feng HP, Bruce RD: Pharmacokinetic Interaction Between HCV Protease Inhibitor Boceprevir and Methadone or Buprenorphine/Naloxone in Subjects on Stable Maintenance Therapy. 7th Intern Workshop on Clin Pharmacol of HepTher, Cambridge, USA 2012, ' PK 09.
- 17 Luo X, Trevejo J, van Heeswijk RP et al: Effect of telaprevir on the pharmacokinetics of buprenorphine in volunteers on stable buprenorphine/naloxone maintenance therapy. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56:3641-7.
- 18 van Heeswijk R, Vandevoorde A, Verboven P et al: The pharmacokinetic interaction between methadone and the investigational HCV protease inhibitor teleprevir. [abstract PK_18] 6th Intern Workshop on Clin Pharmacol of Hep Ther, 2011, Cambridge USA.
- 19 Van Heeswijk RPG, Boogaerts G, De Paepe E, et al. The pharmacokinetic interaction between escitalopram and the investigational HCV protease inhibitor telaprevir [abstract 12]. 5th Inter Workshop on Clin Pharmacol of Hep Ther, 2010, Boston, USA.
- 20 Hulskotte EGJ, Gupta S, Xuan F, et al. Coadministration of the HCV protease inhibitor boceprevir has no clinically meaningful effect on the pharmacokinetics of the selective serotonin reuptake inhibitor escitalopram in health volunteers [abstract 121]. 16th annual meeting of HEP DART, 2011, Koloa, USA.
- 21 U. S. food and Drug Administration. HIV/AIDS Update – Important information about interactions between certain HIV drugs and cholesterol-lowering statin drugs. March 1, 2012.
- 22 Garg V, Chandorkar G, Smith F, et al. The effect of telaprevir on the pharmacokinetics of midazolam and digoxin [abstract PK_12]. 6th International Workshop on Clinical Pharmacology of Hepatitis Therapy, 2011, Cambridge, USA.
- 23 Luo X, Van Heeswijk R, Alves K, et al. The effect of telaprevir on the pharmacokinetics of alprazolam and zolpidem in health volunteers [abstract PK_11]. 6th International Workshop on Clinical Pharmacology of Hepatitis Therapy, 2011, Cambridge, USA.
- 24 Sabo J, Kashuba A, Ballow C et al. Cytochrome P450 interactions with the HCV protease inhibitor BI201335un healthy volunteers (abstract A-1248). 52nd ICAAC 2012, San Francisco.
- 25 Garg V, van Heeswijk R, Yang Y et al. The pharmacokinetic interaction between an oral contraceptive containing ethinyl estradiol and norethindrone and the HCV protease inhibitor telaprevir. *J Clin Pharmacol*. Oktober 2012; 52:1574–83.
- 26 Fachinformation Daklinza®, Bristol-Myers Squibb, 8/14.
- 27 Fachinformation Olysio®, Merck-Sharp und Dohme, 3/14.