

Wechselwirkungsmechanismen der direkt antiviral wirksamen Medikamente in der Hepatitis C Therapie

Dr. med. Andrea Eberhard, Leonie Meemken, Prof. Dr. med. Rockstroh

Fallbeispiel

Ein Patient mit HIV-Infektion, Subtyp B, CDC-Stadium A1, Erstdiagnose HIV ca. 2001, hat eine chronisch replikative Hepatitis C, Genotyp 1b. Der Erstdiagnosezeitpunkt der HCV-Infektion ist unklar (ED in der Praxis 2008).

Die HCV-PCR liegt aktuell bei ca. 800.000 IU/ml. Thrombozytenzahl, Leberwerte, Quick und Albumin sind im Normbereich. Im Sono der Leber sieht man ein heterogen echoreiches Parenchym vereinbar mit irregulärer Steatose DD Fibrose. Ansonsten ist der Befund unauffällig, insbesondere keine Splenomegalie.

Die HIV-Infektion ist antiretroviral gut eingestellt mit aktuell Tenofovir/Emtricitabin/Efavirenz (vorher: Zidovudin/Lamivudin + Lopinavir/Ritonavir), HIV-PCR-quantitativ: < 20 Kopien/ml (Nachweisgrenze < 20), CD4-Helfer-Lymphozytenzahl ca. 1990/µl (58 %). An Begleiterkrankungen liegt ein Z. n. cerebralem ischämischem Insult im Bereich der A. cerebri ant. rechts vor sowie eine Hypothyreose bei Z. n. Radiojodtherapie einer disseminierten Schilddrüsenautonomie 09/2013, substituiert mit L-Thyroxin 50 µg. Außerdem nimmt der Patient bei Z. n. erstmaligem cerebralem Krampfanfall 08/2009 sowie postiktalem Dämmerzustand unklarer Genese 12/2009 Oxcarbazepin 600 mg sowie Gabapentin 600 mg ein. Darunter kam es im Verlauf zur Entwicklung einer Hyponatriämie bei V. a. medikamenteninduziertem Syndrom der inadäquaten ADH Sekretion durch Oxcarbazepin. Zusätzlich wird Omeprazol 40 mg verordnet.

Anfrage an INXFO-Experten:

Die große Herausforderung ist die durch Oxcarbazepin bedingte Hyponatriämie. Sie schwankt zwischen 120 und 124 mmol pro L. Der Psychiater sieht die Ursache im Oxcarbazepin, würde aber die Therapie aufgrund der erhöhten Krampfgefahr nicht ändern wollen. Eine Abklärung im Krankenhaus und beim Nephrologen hatte keine andere Ursache erbracht. Der Patient ist compliant und wartet dringlich auf eine Therapie der HCV-Infektion.^[1]

Können Sie anhand der Daten eine Therapie empfehlen und würden Sie eine Therapie bei Hyponatriämie wagen?

Antwort des INXFO-Experten:

Vor der HCV-Therapie sollten noch einige offene Fragen geklärt werden. Es fehlt eine Bestimmung des Fibrosestadiums, am besten durch einen Fibroscan. Möglich wäre auch die einfache Bestimmung des APRI score (AST/Thrombozyten-Ratio), um eine Leberzirrhose auszuschließen. Dies wäre zur Festlegung der HCV-Therapiedauer aber auch zur Einschätzung der Dringlichkeit der HCV-Behandlung wichtig. Leider ist Oxcarbazepin kontraindiziert mit den derzeit zugelassenen HCV-Medikamenten und es werden signifikante Abnahmen der HCV-Medikamente durch Induktion des P-Glykoproteins erwartet. Da der Patient seit 4 Jahren nicht mehr gekrampft hat, wäre die Frage an den Neurologen, ob es nicht eine Alternative zu Oxcarbazepin gibt. Das wäre auch wegen der Hyponatriämie sinnvoll. Gabapentin, Pregabalin und Levetiracetam sind mit allen HCV-Medikamenten vereinbar.

Es gibt zwei mögliche Regime:

Insgesamt hört es sich (aufgrund des Sono-Befundes, der normalen Thrombozytenzahl und der normalen Milzgröße) eher nicht nach einer Zirrhose an, so dass der Patient mit Ledipasvir/Sofosbuvir für 8 Wochen behandelt werden könnte. Die HCV-Viruslast mit ca. 800.000 IU/ml liegt unter 6 Mio IU/ml. Er bräuchte für die Dauer der HCV-Behandlung eine alternative antikonvulsive Therapie. Für Ledipasvir/Sofosbuvir ist ein ART-Regime mit Tenofovir/Emtricitabin/Efavirenz möglich. Die Tenofovir-Spiegel steigen unter Efavirenz und Ledipasvir/Sofosbuvir 1,6-2,8-fach an, was vergleichbar ist mit einer HIV-Proteasehemmer Kombination. Auf Tenofovir-assoziierte Nebenwirkungen ist zu achten.^[2-6] Bei Kombination eines HIV-Proteasehemmers mit Tenofovir unter Ledipasvir/Sofosbuvir wird aufgrund eines noch stärkeren Anstieges der Tenofovir-Spiegel eine andere Behandlungsmöglichkeit empfohlen. Die Sicherheit ist bisher nicht bewiesen. Wenn nicht anders möglich, muss die Nierenfunktion häufig kontrolliert werden.^[7,8]

Paritaprevir/Ritonavir/Ombitasvir und Dasabuvir für 12 Wochen ist eine weitere Möglichkeit. Bei GT 1b ohne Leberzirrhose ist kein Ribavirin nötig. Die Kombination mit Efavirenz ist kontraindiziert. Tenofovir/Emtricitabin ist mit Paritaprevir/Ritonavir/Ombitasvir

und Dasabuvir möglich. Abhängig von der Resistenzlage sind Dolutegravir und Raltegravir gute Alternativen, die mit einem geringen Risiko für Medikamenteninteraktionen verbunden sind. Weiters könnte auf Darunavir 800 mg oder Atazanavir 300 mg QD ungeboostert umgestellt werden. Für Patienten mit ausgeprägter PI-Resistenz wird die Kombination von Darunavir nicht empfohlen, da die Darunavir-Cmin unter dem Regime um 48 % abfällt. Ritonavir 100 mg ist bereits in der genannten Kombination enthalten. [9]

Für Omeprazol ist bei gleichzeitiger Einnahme mit Ledipasvir/Sofosbuvir zu beachten, dass eine Tagesdosis von Omeprazol 20 mg nicht überschritten werden sollte. Die Einnahme sollte gleichzeitig oder nach der Einnahme des HCV-Regimes erfolgen, da ansonsten das Risiko eines Wirkverlustes steigt. Die Löslichkeit von Ledipasvir/Sofosbuvir nimmt mit zunehmendem pH-Wert ab. Bei Paritaprevir/Ritonavir/Ombitasvir und Dasabuvir kann Omeprazol in höheren Dosen verabreicht werden. Hier ist auf die Wirksamkeit von Omeprazol zu achten und ggf. die Dosis anzuheben. Grundsätzlich kann auch bei Hyponatriämie eine HCV-Behandlung unter engmaschiger Laborkontrolle erfolgen. [10, 7, 9] Im Laufe des Jahres 2015 werden möglicherweise weitere Therapieoptionen für GT1 zur Verfügung stehen. Die Daten der Ally 2-Studie zeigen, dass die Kombination Daclatasvir/Sofosbuvir eine zukünftige Option darstellt. Hier muss aber noch die abschließende Nutzen-Bewertung durch den GBA abgewartet werden.

Interaktionspotential der DAAs

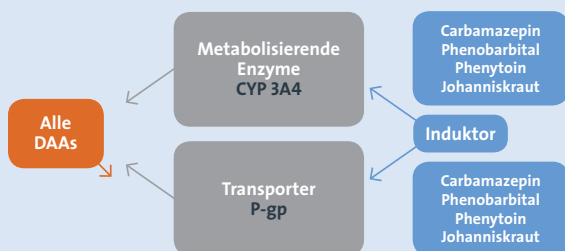
Dieser Fall zeigt deutlich, dass das Interaktionspotential der DAAs vielfältig ist und jeder Patient nach seiner Begleitmedikation befragt werden sollte. Im Folgenden möchten wir Ihnen die verschiedenen Interaktionsmechanismen vorstellen.

Welchen Einfluss hat die Begleitmedikation auf die DAA-Spiegel?

Hier sind die Interaktionen überschaubar. Sie gelten fast für alle DAAs.

1. DAA-Spiegel-Abfall durch P-Glykoprotein-Induktoren

Johanniskraut und die älteren Antiepileptika



→ ALTERNATIVE: GABAPENTIN, PREGABALIN

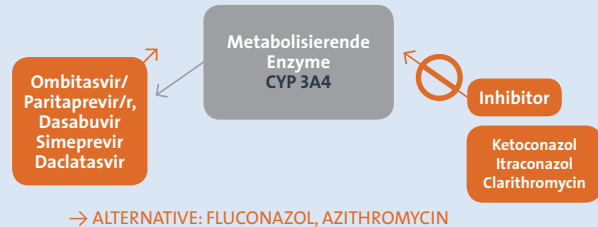
Da Daclatasvir, Ledipasvir/Sofosbuvir, Simeprevir und Paritaprevir/Ritonavir/Ombitasvir mit Dasabuvir alle über das P-Glykoprotein transportiert werden, können P-Glykoprotein-Induktoren durch einen vermehrten, schnelleren Transport die Spiegel der DAAs senken. Das Risiko eines Wirkungsverlustes steigt. Johanniskraut besitzt diesen induzierenden Effekt und ist mit allen DAAs zu vermeiden. Auch Kombinationspräparate wie pflanzliche Schlafmittel und Phytohormone, die Johanniskraut enthalten, sind kontraindiziert. Die älteren Antiepileptika wie Carbamazepin, Phenytoin, Primidon und Phenobarbital sind aus diesem Grund durch Gabapentin, Pregabalin und Levetiracetam zu ersetzen. [12, 2, 4, 13, 14, 15, 16]

2. DAA-Anstieg durch CYP3A4-Inhibitoren

Makrolide, Azole, Tyrosinkinasehemmer

Makrolide, Azol-Antimykotika und Tyrosinkinasehemmer können die Spiegel der DAAs mit Ausnahme von Ledipasvir/Sofosbuvir

über das Isoenzym CYP3A4 erhöhen. Alternativ ist für die Azole das Fluconazol und für die Makrolide das Azithromycin einzusetzen. Für die Gruppe der Tyrosinkinasehemmer gibt es keine Alternative, da alle intensiv das Isoenzym CYP3A4 hemmen. Ob Ledipasvir/Sofosbuvir eine Option ist, ist zu diskutieren. Ledipasvir/Sofosbuvir hemmt das P-Glykoprotein, worüber die Tyrosinkinasehemmer transportiert werden und evtl. vermehrt Nebenwirkungen hervorrufen können. Auf Tyrosinkinasehemmer assoziierte Nebenwirkungen ist zu achten. [2, 3, 4, 7]

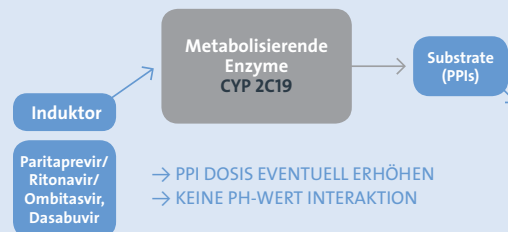


→ ALTERNATIVE: FLUCONAZOL, AZITHROMYCIN

3. Interaktionspotential Protonenpumpenhemmer

zwei unterschiedliche Interaktionsmechanismen: pH-Wert vs Cytochrom-System

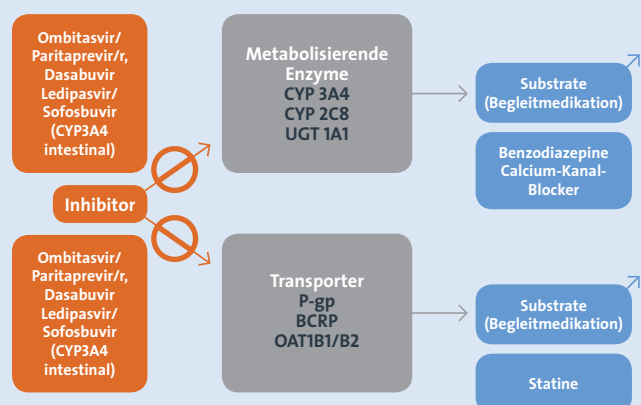
Die Löslichkeit von Ledipasvir ist abhängig vom pH-Wert. Deshalb ist bei Einsatz von Säureblockern und Ledipasvir auf die Kombinierbarkeit zu achten. Antazida sind in einem Abstand von 4 Stunden, H2-Blocker gleichzeitig oder zeitlich versetzt und Protonenpumpenhemmer wie z. B. Omeprazol bis 20 mg nach der Einnahme von Ledipasvir/Sofosbuvir einzunehmen. Höhere Dosen von mehr als 20 mg sind nicht untersucht und zu vermeiden, da das Risiko eines Wirkungsverlustes von Ledipasvir/Sofosbuvir ansteigt.



→ PPI DOSIS EVENTUELL ERHÖHEN
→ KEINE PH-WERT INTERAKTION

Bei Paritaprevir/Ritonavir/Ombitasvir/Dasabuvir geht es um eine andere Art von Interaktion. Paritaprevir/Ritonavir kann das Isoenzym CYP2C9 induzieren. Damit können die Spiegel der Protonenpumpenhemmer (PPI) sinken. Die PPI-Dosis ist zu erhöhen. Da es sich hier um keine pH-Wert abhängige Interaktion handelt, sind Antazida und H2-Blocker mit Paritaprevir/Ritonavir/Ombitasvir und Dasabuvir möglich. [7, 14]

Welchen Einfluss haben DAAs auf die Spiegel der Begleitmedikation?



→ DOSISREDUKTION DER BEGLEITMEDIKATION

Interaktionspotential der DAAs mit der Begleitmedikation [2, 3, 4, 16]

Arzneistoffklasse	Viekirax® + Exviera®	Harvoni®	Daclatasvir + Sofosbuvir	Simeprevir
Antiarrhythmika	Vorsicht vor Bradykardien			
	Amiodaron; Digoxin	Amiodaron; D: Digoxin	Amiodaron; D: Digoxin	Amiodaron; D: Digoxin
Antibiotika				
Makrolid-Antibiotika	Clarithromycin, Erythromycin Azithromycin	Clarithromycin, Erythromycin Azithromycin	Erythromycin DCV 30 mg mit Clarithromycin, Telithromycin; Azithromycin	Clarithromycin, Erythromycin Azithromycin
Tuberkulostatika	Rifampicin; Rifabutin	Rifampicin, Rifabutin	Rifampicin, Rifabutin	Rifampicin, Rifabutin
Antidepressiva				
Trizykl. Antidepressiva	Desipramin, Nortriptylin			
SSRIs	Citalopram, Fluoxetin, Paroxetin; D: Fluvoxamin, Sertralin			
Sonstige	Duloxetin, Opipramol; D: Mirtazapin, Venlafaxin			
Antidiabetika				
Sulfonylharnstoffe	Glimepirid, Glibenclamid			
Meglitinide	Nateglinid			
DPP-4-Inhibitoren	Sitagliptin, Vildagliptin; Saxagliptin (2,5 mg QD)			
Diverse	Insulin, Metformin			
Antiepileptika	Vorsicht vor Wirkungsverlust			
	Carbamazepin, Phenobarbital, Primidon, Oxcarbazepin; Gabapentin, Levetiracetam, Pregabalin			
Antikoagulantien	Vorsicht vor Anämie, Blutungen			
	Rivaroxaban; D: Dabigatran			
Antihypertensiva				
Beta-Blocker	Atenolol, Nebivolol, Metoprolol D: Bisoprolol	Atenolol; D: Bisoprolol, Metoprolol, Nebivolol	Atenolol; D: Bisoprolol, Metoprolol, Nebivolol	Atenolol; D: Bisoprolol, Metoprolol, Nebivolol
Calcium-Kanal-Blocker	Lercandipin D: Amlodipin, Diltiazem, Felodipin	Nifedipin, Nitrendipin, Verapamil D: Amlodipin, Diltiazem, Felodipin	Nitrendipin D: Amlodipin, Diltiazem, Felodipin	D: Amlodipin, Diltiazem, Felodipin
Sartane	Azilsartan, Eprosartan, Lorsartan D: Irbesartan Valsartan,	Lorsartan D: Irbesartan, Valsartan	Irbesartan Lorsartan, D: Valsartan	Irbesartan, Lorsartan D: Valsartan
ACE-Hemmer	Ramipril, Quinapril, Lisinopril D: Enalapril	Ramipril, Quinapril, Enalapril D: Lisinopril	Ramipril, Quinapril, Enalapril D: Lisinopril	Ramipril, Quinapril, Enalapril D: Lisinopril
Antiretrovirale Therapie				
Diverse ART	TRU, RAL, DTG, ABC, 3TC Cobi, NVP, EFV, ETR,	RAL, DTG, ABC, 3TC EFV, RPV, TRU TDF mit HIV-PI	ATV/Cobi, STB: DVC 30 mg EFV: DCV 90 mg mit EFV	Cobi, NVP, EFV, ETR NRTIs, RAL, DTG, RPV, MVC
HIV-PI [2, 3, 4, 7, 15, 12]	ATV mg QD, DRV 800 mg QD ohne RTV LPV/r	ATV/r, DRV/r mit TRU	ATV/r: DVC 30 mg DRV/r: DVC 60 mg LPV/r: DVC 60 mg	HIV-PIs/r
Diuretika	HCT, Spironolacton, Triamteren; D: Furosemid, Xipsmid			
Fettsenker				
Statine	Simvastatin, Atorvastatin, Lovastatin Pravastatin: ½ der Dosis Rosuvastatin: 5 mg	Rosuvastatin D: Simvastatin, Pravastatin, Atorvastatin, Simvastatin	D: Simvastatin, Rosuvastatin, Pravastatin, Atorvastatin, Simvastatin	Fluvastatin D: Simvastatin, Rosuvastatin, Pravastatin, Atorvastatin
Hormone				
[16, 18, 19]	Ethinylestradiol; Gestagen-Pille	Ethinylestradiol, Gestagen-Pille	Ethinylestradiol, Gestagen-Pille	Ethinylestradiol, Gestagen-Pille
Neuroleptika	Evtl. Neuroleptika-Dosen reduzieren			
	Quetiapin; D: Aripiprazol, Olanzapin, Risperidon Asenapin, Perphenazin	Aripiprazol, Haloperidol, Olanzapin, Quetiapin, Risperidon	Aripiprazol, Haloperidol, Olanzapin, Quetiapin, Risperidon	Aripiprazol, Haloperidol Olanzapin Quetiapin, Risperidon
Phytopharmaka				
	Johanniskraut			
Säureblocker	Gut kombinierbar, evtl. höhere PPI-Dosen notwendig			
	Antazida, H2-Blocker möglich PPIs evt. Dosis erhöhen	Antazida: 4h Abstand; Famotidin max. 40 mg BID gleichzeitig oder zeitversetzt; Omeprazol max 20 mg gleichzeitig oder danach	Antazida, H2-Blocker möglich	
Substitution				
[2, 7, 20, 21]	Buprenorphin, Methadon			

D: Dosis senken; rot: Kontraindiziert bzw. wenn möglich vermeiden, blau: Dosisanpassung, grün: Kombination möglich; das Literaturverzeichnis finden Sie auf www.inxfo.de.

Da viele Arzneistoffe über das Isoenzym CYP3A4 abgebaut bzw. über diverse Transporter laufen und die DAAs einige dieser Wege hemmen, ist davon auszugehen, dass die meisten Interaktionen der DAAs erhöhte Spiegel bzw. Nebenwirkungen der Begleitmedikation auslösen können.

1. Interaktionen über die Transporter P-gp, OATPs und BCRP

Paritaprevir/Ritonavir/Ombitasvir und Dasabuvir sowie Ledipasvir/Sofosbuvir, aber auch Daclatasvir und Simeprevir hemmen Transporterproteine wie beispielsweise die hepatischen organischen Anionentransporter Polypeptide (OATPs), das P-Glykoprotein und das human breast cancer resistance protein (BCRP).^[2]

Fettsenker

Von diesem Effekt sind beispielsweise die Statine betroffen. Sie werden über das P-Glykoprotein, BCRP und OATP1B1 transportiert und können auf diesem Wege in ihrem Abbau gehemmt werden. Da es noch nicht zu jeder Kombination PK-Daten gibt, ist eine niedrige Statin-Dosis zu wählen und CK-Wert bzw. Anzeichen einer Myolyse zu beachten. Für Ledipasvir/Sofosbuvir gibt es keine Daten. Da OATP und BCRP-Inhibitoren Rosuvastatin-Spiegel um das 7-fache erhöhen können, ist die Substanz mit Ledipasvir/Sofosbuvir kontraindiziert. Alle anderen Statine sind mit Vorsicht in niedriger Dosis zu kombinieren. Für Daclatasvir gibt es eine PK-Studie, bei der unter Rosuvastatin 10 mg einen Anstieg der AUC um 58 % gemessen wurde. Für Simeprevir gibt es Dosisempfehlungen für Atorvastatin von maximal 40 mg und Rosuvastatin 10 mg.

Bei Paritaprevir/Ritonavir/Ombitasvir/Dasabuvir ist die zusätzliche Hemmung des Isoenzymes CYP3A4 zu beachten. Deshalb sind Atorvastatin, Simvastatin und Lovastatin in der Kombination kontraindiziert. Aber aufgrund von PK-Studien werden für Rosuvastatin 5 mg und für Pravastatin 10 mg in der Kombination empfohlen.^[3,4]

2. Interaktionen über CYP3A4 und UGT1A1 des Cytochrom Systems

Paritaprevir/Ritonavir/Ombitasvir und Dasabuvir kann den Abbau von Begleitmedikamenten über CYP3A4 und UGT1A1 hemmen. Für Ledipasvir/Sofosbuvir wird dieses Phänomen ebenfalls für die intestinalen Enzyme in vitro beschrieben.

Die Ritonavir Interaktionen sind bereits aus vielen PK-Studien zur HIV-Therapie bekannt. Um diese Interaktionen zu vermeiden, gibt es zu den einzelnen Indikationsgruppen Empfehlungen. Beispielsweise bei einem Einsatz von Glucocorticoiden wird Beclomethason empfohlen, bei den Benzodiazepinen Bromazepam und bei den Neuroleptika Asenapin.^[16]

Es können auch Interaktionsphänomene auftreten, die noch nicht bekannt sind.

3. Bisher unerklärliche Interaktionen

Antiarrhythmika

Die US-amerikanische Arzneimittelbehörde FDA warnt vor der Kombination Amiodaron und Ledipasvir/Sofosbuvir bzw. Sofosbuvir. 9 Patienten erlitten symptomatische Bradykardien, ein Patient verstarb und drei Patienten erhielten einen Herzschrittmacher. Die Symptome traten bei 6 Patienten innerhalb von 24 Stunden auf, bei den drei übrigen Patienten innerhalb von 2-12 Tagen. Der Mechanismus dieser Interaktion ist unklar. Die Kombination ist aufgrund von schweren symptomatischen Bradykardien zu vermeiden. Anderenfalls ist ein kardiales Monitoring über die ersten 48 Stunden notwendig. Weitere 2 Wochen werden die Patienten angehalten, ihre Herzfrequenz zu messen.^[17]

Betrachtet man die bisher bekannten Abbauewege der DAAs, so ist zu sagen, dass durch die Hemmung des P-Glycoproteins durch Amiodaron theoretisch die Spiegel aller DAAs steigen können. Weiter kann Ledipasvir in vitro das Isoenzym CYP3A4 intestinal hemmen. Über dieses Enzym wird Amiodaron hauptsächlich abgebaut. Bei Arzneimitteln mit einer geringen therapeutischen Breite, die über CYP3A4 abgebaut werden, ist laut Fachinformation von Ledipasvir/Sofosbuvir auf Nebenwirkungen zu achten. Beta-Blocker, die bei einigen Patienten dazugegeben wurden, verstärken die bradiakardiale Wirkung.^[7]

Zusammenfassung:

Um mehr Sicherheit in der Kombinierbarkeit der DAAs mit der Begleitmedikation zu erlangen, sind weitere Daten notwendig und Patientenfälle mit Experten zu diskutieren. Eine Dokumentation und Veröffentlichung komplexer Fälle wäre für die zukünftige Therapieentscheidung hilfreich.

UNSERE EXPERTEN

Dermatologie

Dr. med. Robert Jablonka

Endokrinologie

PD Dr. med. Frank Ackermann

Gynäkologie

PD Dr. med. Andrea Gingelmaier

Hepatology

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

Mit freundlicher Unterstützung von

abbvie



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



Literatur

- 1 Fall-Letter des interdisziplinären Expertenforums
- 2 Tseng A, Drug Interaction Tables. www.hivclinic.ca/main/drugs_home.html
- 3 Back D. Drug Interaction Tables. www.hiv.drug-interactions.com
- 4 Clinical Pharmacology Datenbank. <http://www.clinicalpharmacology.com>
- 5 German P, Pang PS, Fang L, et al. Drug-drug interaction profile of the fixed-dose combination tablet ledipasvir/sofosbuvir. 65th Annual Meeting of the American Association for the study liver disease. Boston November 2014.
- 6 German P, Pang P, West S, Han L, Sajwani K, Mathias A. Drug interactions between direct acting anti-HCV antivirals sofosbuvir and ledipasvir and HIV antiretrovirals. 15th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV and Hepatitis Therapy. 19-21 May 2014. Washington Abstract O_06.
- 7 Gilead Sciences Deutschland Harvoni (ledipasvir/sofosbuvir) www.fachinfo.de, November, 2014.
- 8 German P, Garrison K, Pang PS, et al. Drug-drug interactions between anti-HCV regimen ledipasvir/sofosbuvir and antiretrovirals Abstract 82. CROI 2015, February 23-26, 2015; Seattle.
- 9 Menon R, Badri P, Wang T, et al. Drug-drug Interaction Profile of the All-Oral Anti-Hepatitis C Virus Regimen of Paritaprevir/Ritonavir, Ombitasvir and Dasabuvir. J Hepatol. 2015 Jan 31.
- 10 German P, Yang J, West S, et al. Effect of food and acid reducing agents on the relative bioavailability and pharmacokinetics of ledipasvir/sofosbuvir fixed dose combination tablet [abstract P_15]. 15th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV and Hepatitis Therapy, May 19-21, 2014, Washington, DC
- 11 Gschwantler M. Drug-Drug Interaction Theorie und Praxis. HCV-Symposium: Innovationen in der HCV-Forschung und Praxis. 27.-28.2.2015.
- 12 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. 2014; 27:36-45.
- 13 Bristol-Myers-Squibb Deutschland. Daklinza® www.fachinfo.de, November, 2014.
- 14 Abbvie Deutschland. Viekirax®, Exviera® www.fachinfo.de, November, 2014.
- 15 Eley T, You X, Wang R, et al. Daclatasvir: Overview of drug-drug interactions with antiretroviral agents and other common concomitant drugs [abstract]. HIV DART, December 9-12, 2014, Miami, FL.
- 16 Abbvie; Viekirax, Exviera Übersicht zu Wechselwirkungen mit anderen Substanzen, Folder.
- 17 FDA: Drug Safety Communication - FDA warns of serious slowing of the heart rate when antiarrhythmic drug amiodarone is used with hepatitis C treatments containing sofosbuvir (HARVONI or SOVALDI) in combination with another Direct Acting Antiviral drug; <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM439492.pdf>
- 18 Bifano M, Sevinsky H, Persson A, et al. Daclatasvir (DCV; BMS-790052) has no clinically significant effect on the pharmacokinetics of a combined oral contraceptive containing ethinyl estradiol and norgestimate in healthy female subjects [abstract]. 62th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD), 6-9.11, 2011, San Francisco.
- 19 German P, Moorehead L, Pang PS, et al. Lack of a clinically important pharmacokinetic interaction between norgestimate/ethinyl estradiol and sofosbuvir (SOF) or ledipasvir (LDV) in HCV-uninfected female subjects [abstract 469]. Hepatology 2013; 58(4 (suppl)):433A.
- 20 Garimella T, Wang R, Luo W-L, et al. Evaluation of drug-drug interaction between daclatasvir and methadone or buprenorphine/naloxone [abstract 1166]. IDWeek 2014TM, October 8-12, 2014
- 21 Lalezari J, Sullivan J, Rustgi V, et al. Abbvie IFN-free 3 DAA regimen in HCV genotype 1-infected patients on methadone or buprenorphine [abstract]. 21st Annual CROI 2014, Boston