

## der Interaktions-Hotline

### Welt AIDS Konferenz in Toronto / ICCAC in San Francisco 2006

Themen	Interaktionsstudien und Kommentare
<b>PI + NNRTI</b>	<p><b>Kaletra® 533/133 mg BID ( 2 x 4 Kapseln) + Viramune® 200 mg BID ( 2 x 200 mg)</b> Nach dieser Untersuchung scheint eine erhöhte Dosis LPV/r 533/133 mg BID erforderlich zu sein, um ausreichende LPV-Spiegel bei gleichzeitiger Gabe von NVP zu erhalten. Auch die Fachinformation der Kaletra® Tablette empfiehlt eine erhöhte Dosis von LPV/r 600/150 mg BID (2 x 3). Mit dieser Dosierung werden erhöhte LPV- und RTV-Spiegel erwartet, die engmaschig mit TDM kontrolliert werden sollten. Weitere Daten zu dieser Kombination werden erwartet [2].</p>
<b>ART + Begleit-medikation</b>	<p><b>Viracept® 2 x 625 mg BID + Omeprazol 40 mg QD</b> Sowohl die AUC, Cmax und Cmin von NLF als auch des aktiven Metaboliten M8 waren signifikant erniedrigt. Eine Kombination mit Omeprazol kann somit nicht empfohlen werden [3] Ob diese Interaktion für alle Protonenpumpenhemmer und H2-Blocker gilt, bleibt abzuwarten.</p> <p><b>Reyataz®/r 300/100 mg QD + Fluconazol 200 mg QD</b> Keine Interaktion [4].</p> <p><b>Invirase®/r 1000/100 mg BID + Digoxin 0,5 mg</b> An Tag 1 und nach 2 Wochen SQV/r Gabe wurden 17 gesunden Probanden eine Einzeldosis Digoxin verabreicht. Die AUC von Digoxin stieg nach der SQV/r Gabe um 49% an, die HWZ verlängerte sich von 37h auf 45h und die PR-Zeit verlängerte sich (bei 2 Patienten &gt; 30ms). Es traten zwar nur milde Nebenwirkungen auf, doch da die Digoxin-Spiegel deutlich erhöht war, sollten Patienten engmaschig kontrolliert und die Digoxin Dosen ggf. reduziert werden [15].</p>
<b>In den USA zugelassene Substanzen</b>	<p><b>Prezista® 600-1200 +Kaletra® 400/100 mg BID, Prezista® 1200 mg + Kaletra® 533/133 mg BID</b> Obwohl die TMC-114 Dosis von 600 auf 1200 BID erhöht wurde, fiel die AUC, Cmax und Cmin von TMC-114 in Gegenwart von LPV/r um 40 % verglichen mit TMC-114 600 BID allein. Ähnliche Ergebnisse wurden bei der zweiten Kombination mit einer erhöhten LPV/r Dosis festgestellt. Aufgrund der schlechten Bioverfügbarkeit von TMC-114 in Gegenwart von LPV/r ist die Kombination mit LPV/r nicht zu empfehlen [5].</p> <p><b>Prezista® /r 600/100 mg BID + Ethinylestradiol/ Norethindrone im steady-state</b> Die AUC, Cmax und Cmin von Ethinylestradiol sanken um 44 %, 32 % und 62 % bei Zugabe von TMC-114. Die AUC, Cmax und Cmin von Norethindron sanken um 14 %, 10 % und 30 %. Eine <u>zusätzliche Kontrazeption</u> ist aufgrund dieser Ergebnisse empfehlenswert [6].</p> <p><b>Prezista® /r 400/100 BID + Viagra® 100 mg bzw. 50 mg QD</b> Die Sildenafil Dosis kann unter TMC-114/r um das 4-fache reduziert werden, um ähnliche Sildenafil-Spiegel wie bei einer Dosis von 100 mg zu erhalten. Eine Dosis von 25 mg über 48h ist ausreichend. Denn die AUC von Sildenafil in einer Dosis von 25 mg zusammen mit TMC-114/r war 38% niedriger als die Spiegel von Sildenafil allein in einer Dosis von 100 mg. Weiter wurde geschlussfolgert, dass Vardenafil 2,5 mg und Tadalafil 10 mg alle 72h ausreichend ist [7].</p> <p><b>Die once-daily Tablette Efavirenz-Emtricitabin-Tenofovir (Atripla®)</b> Die Dreifachtablette EFV/FTC/TDF ist bioäquivalent zu den jeweils einzelnen Substanzen [8].</p>
<b>Neue noch nicht zugelassene Substanzen</b>	<p><b>Breacanavir/r (BCV) + Kaletra®, Reyataz®/r, Aptivus®/r [9]</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• BCV/r 300/100 mg BID + LPV/r 400/100 mg BID: BCV sinkt leicht, LPV/r bleibt unbeeinflusst</li> <li>• BCV/r 300/100 mg BID + ATV 300 mg QD: BCV- und ATV-Spiegel erhöht</li> <li>• BCV/r 600/200 mg BID + TPV 500 mg BID: BCV-Spiegel sinken =&gt; vermeiden</li> </ul> <p><b>Integrase inhibitor GS-9137/r + Retrovir® bzw. Emtriva®</b> Keine Interaktion [10,11]</p> <p><b>Integrase-Inhibitor MK-0518 400 Einzeldosis + Norvir® 100 mg BID über 14 Tage + Sustiva® 600 mg QD über 14 Tage [12,13]</b> Beide Kombinationen wurden gut vertragen. Es wurde von keinen schwerwiegenden Nebenwirkungen unter RTV berichtet. AUC, Cmax und C12h von MK-0518 sanken moderat, hatten keinen Effekt auf Tmax und t1/2, so dass dieser Effekt wahrscheinlich nicht klinisch relevant ist.</p> <p><b>CCR-5 Antagonist Vicriviroc®</b>, Keine Interaktion mit geboosteten Proteasehemmern [6]</p>

## Quellen:

- [1] Bloch M et al. Pharmacokinetics, tolerability and therapeutic response of double boosted protease inhibitor (PI) antiretroviral (ARV) therapy with lopinavir/ritonavir and atazanavir administered once (od) and twice daily (bd) in patients with HIV-1 infection. Welt AIDS Konferenz, 2006, Toronto.
- [2] Youle M et al. The steady state pharmacokinetics (PK) of lopinavir (LPV)/ritonavir (RTV) 533/133 mg bid plus nevirapine (NVP) (200 mg bid) in adult HIV-1-infected individuals (the NRTI sparing study), Welt AIDS Konferenz, 2006, Toronto.
- [3] Fang A et al. Omeprazole (OME) Significantly Decreases Nelfinavir (NFV) Systemic Exposure in Healthy Subjects. Abstract A-384. 46<sup>th</sup> ICAAC, 2006, San Francisco.
- [4] Agarwala S et al. Lack of Pharmacokinetic Interaction Between Atazanavir, Ritonavir, and Fluconazole Dosed at Steady-State in Healthy Subjects. Poster 1979. 46<sup>th</sup> ICAAC, 2006, San Francisco.
- [5] Sekar V et al. Pharmacokinetic interaction between the protease inhibitors TMC114 and lopinavir/ritonavir. Abstract A-0367. 46<sup>th</sup> ICAAC, 2006, San Francisco.
- [6] Sekar V et al. Pharmacokinetic interaction between ethinyl estradiol, norethindrone and TMC114, a new protease inhibitor. Abstract A-0368. 46<sup>th</sup> ICAAC, 2006, San Francisco.
- [7] Sekar V et al. Pharmacokinetic interaction between TMC114, a new protease inhibitor and sildenafil. Abstract A-0369. 46<sup>th</sup> ICAAC, 2006, San Francisco.
- [8] Mathias A et al. Bioequivalence of the co-formulation of efavirenz /emtricitabine/tenofovir DF, Welt AIDS Konferenz, 2006, Toronto.
- [9] Shelton M J et al. Overview of drug interactions between brecaonavir (BCV) and other HIV protease inhibitors (PIs), Welt AIDS Konferenz, 2006, Toronto.
- [10] Ramanathan S et al. Lack of clinically relevant drug-drug interaction between ritonavir-boosted GS-9137 (GS-9137/r) and emtricitabine (FTC)/ tenofovir disoproxil fumarate (TDF), Welt AIDS Konferenz, 2006, Toronto.
- [11] Ramanathan S et al. Lack of clinically relevant drug-drug interaction between the ritonavir-boosted HIV integrase inhibitor GS-9137/r and zidovudine (ZDV), Welt AIDS Konferenz, 2006, Toronto.
- [12] Iwamoto M et al. Minimal Effect of Ritonavir (RTV) and Efavirenz (EFV) on the Pharmacokinetics (PK) of MK-0518. Poster A-0373. 46<sup>th</sup> ICAAC, 2006, San Francisco.
- [13] Petry AS et al. Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics after Single and Multiple Doses of MK-0518 in Healthy Subjects. Poster A-376. 46<sup>th</sup> ICAAC, 2006, San Francisco.
- [14] Sansone A. et al. Vicriviroc (VCV) pharmacokinetics (PK): lack of impact of ritonavir (RTV)-boosted protease inhibitors (PI), Welt AIDS Konferenz, 2006, Toronto.
- [15] Kaeser B et al. Effect of Saquinavir/Ritonavir on the P-gp Activity in Healthy Volunteers Using Digoxin as a Probe. Abstract A-0383. 46<sup>th</sup> ICAAC, 2006, San Francisco.

Die Hotline wird unterstützt von

