

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
SPC Incivo	telaprevir + ketoconazol	↑ telaprevir AUC 1,62 en C <sub>max</sub> 1,24 met ketoconazol 400 mg	(1A)
EPAR Incivo	ketoconazol + telaprevir	↑ ketoconazol (200 mg) AUC 2,25 en C <sub>max</sub> 1,75 ↑ ketoconazol (400 mg) AUC 1,46 en C <sub>max</sub> 1,23  EPAR p.33: toename AUC telaprevir met ong. 60% tot 100% bij combinatie met ketoconazol of ritonavir in single-dose studies. Administration of ketoconazole after repeated doses of telaprevir appeared to affect exposure less and the inhibitory effect on telaprevir CL/F was very limited at steady state. These results suggest that co-administration of a potent CYP3A inhibitor may have limited impact on the exposure to telaprevir, possibly due to the fact that telaprevir itself is already an inhibitor of CYP3A or, alternatively, because there are other important elimination pathways.	(1A)

Overig	Stof	Effect
SPC Incivo	telaprevir + itraconazol, posaconazol voriconazol	↑ itraconazol, ↑ posaconazol ↑ of ↓ voriconazol  Hoge doses van itraconazol (> 200 mg/dag) of ketoconazol (> 200 mg/dag) niet aanbevolen. Voorzichtigheid is geboden en klinische monitoring wordt aanbevolen voor itraconazol, posaconazol en voriconazol. Verlenging QT-interval en TdP zijn gemeld met voriconazol en posaconazol. Verlenging van het QT-interval is gemeld met ketoconazol. Voriconazol mag niet worden toegediend aan patiënten die telaprevir krijgen, tenzij een afweging van de voor- en nadelen het gebruik rechtvaardigt.

**Opmerkingen**

WFG 27-3-2012: beoordeling interacties HCV-middelen gedelegeerd naar de tabel die is opgesteld door prof. dr. D.M. Burger, Apotheek/Klinische Farmacie, UMC St Radboud Nijmegen. Er wordt dus ook geen alfanumerieke code (voor bewijs en potentiële effect) meer aan toegekend.

PubMed: -- itra/posa/vori/clari/erytro

Hansten: verwijst naar prod.info. 'Specific data are limited.'

## Boceprevir + CYP3A4-remmers

**B**

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
SPC Victrelis  EPAR Victrelis	boceprevir + ketoconazol	toename boceprevir Cmax met 41% en AUC met 131% ; effect op Cmin nvt Regime: ketoconazol 400 mg 2dd + boceprevir 400 mg 1-malig.  p.35 Ketoconazole co-administration leads to a two-fold increase in boceprevir AUC. The Applicant was asked to discuss the clinical relevance of such PK variations. There is no clear relationship between <del>Cmin</del> (?) Cmax and boceprevir adverse events. However the CHMP considers that the 2-fold increase in boceprevir plasma exposure measured with AUC is relevant and a warning is inserted in the SmPC concerning co-administration with ketoconazole. → GIC: 'Cmin'? Moet dat niet 'Cmax' zijn zoals in het SPC? Fabrikant: moet inderdaad Cmax zijn.	(1A)

Overig	Stof	Effect
SPC Victrelis  EPAR Victrelis	boceprevir + itraconazol, posaconazol, voriconazol	niet onderzocht, maar 'voorzichtig'  p.35 In general, an increase in boceprevir exposure would be anticipated with other concomitant azol antifungals. As such the warning is extended to other drugs of this class, including itraconazole, voriconazole and posaconazole. Furthermore, since the CYP3A4 pathway is marginally involved in boceprevir metabolism, the mechanism behind this increase needs to be further addressed, and the respective role of P-gp and CYP3A4 inhibition should be precisely assessed. This may be of importance so as to define which inhibitors may be of concern: CYP3A4 or P-gp inhibitors.

### Opmerkingen

WFG 27-3-2012: beoordeling interacties HCV-middelen gedelegeerd naar de tabel die is opgesteld door prof. dr. D.M. Burger, Apotheek/Klinische Farmacie, UMC St Radboud Nijmegen. Er wordt dus ook geen alfanumerieke code (voor bewijs en potentiëel effect) meer aan toegekend.

Vraag aan fabrikant: welke bijwerkingen worden verwacht bij toename van boceprevir AUC/Cmax?

Antwoord: wij hebben geen specifieke dosis-gerelateerde bijwerkingen geïdentificeerd. In klinische studies is geen significant verschil in Cmax en blootstelling gezien tussen doseringen van 1200 mg en 800 mg, om die reden zijn potentiële bijwerkingen bij hogere doseringen niet ge-evalueerd.

PubMed, Stockley, Hansten etc: --