

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Garg V. J Clin Pharmacol 2012 Jan 26.	midazolam + telaprevir	toename midazolam door telaprevir: iv: Cmax van 19.1 naar 22.4 ng/ml (factor 1.02) AUC van 23.4 naar 115 ng.h/ml (factor 3.40) t1/2 van 4.05 naar 17.1 h or: Cmax van 7.71 naar 22.3 ng/ml (factor 2.86) AUC van 27.4 naar 369 ng.h/ml (factor 8.96) t1/2 van 4.31 naar 16.6 h 1'-OH-midazolam toename AUC 3x Regime: dag 1 midazolam iv 0.5 mg 1x; dag 3 midazolam oraal 2 mg 1x; dag 8-23 telaprevir 750 mg 3dd, en op dag 17 midazolam iv 1x, en op dag 19 midazolam oraal 1x; 24 vrijwilligers. → GIC: volgens ons klopt opzet studie niet voor de 2e fase. Men krijgt eerst midazolam iv en 2 dagen daarna oraal. Dit is geen probleem in de 1e fase (t1/2 4 uur, dus alles is 2 dagen later eruit), maar wel in de 2e fase. De t1/2 is dan 17 uur, dus na 2 dagen zit 1/8 van de midazolam iv nog in bloed terwijl de orale er al bij komt. Een (klein) deel van de stijging wordt hier dus door verklaard.	(3A)
SPC Incivo  EPAR Incivo	midazolam + telaprevir	↑ midazolam (oraal) AUC 8.96 en Cmax 2.86. GeCI ↑ midazolam (iv) AUC 3.40 en Cmax 1.02. Dosis midazolam verlagen → GIC: getallen komen overeen met Garg 2012.  p. 33: 8-fold increase of orally administered midazolam; increased exposure to midazolam (IV 240% and 796% oral).	(1A)

**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.

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

PubMed: --

# Midazolam + boceprevir

B

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
SPC Victrelis	midazolam oraal + boceprevir	toename <i>C</i> <sub>max</sub> midazolam met 177% en AUC met 430%; fabrikant ontraadt combinatie Regime: oraal midazolam 4 mg 1-malig + boceprevir 800 mg 3dd (= ther.dosis)	(1A)

Overig	Stof	Effect
SPC Victrelis	pimozide, lumefantrine, halofantrine, nibben, ergotamine + boceprevir  immunosuppr.*, simvastatine, atorvastatine, methadon, alprazolam, midazolam iv + boceprevir	combinatie ontraden met CYP3A4/5-substraten en waarbij verhoogde de plasmaconcentraties gepaard gaan met ernstige gevolgen; als voorbeeld worden genoemd de stoffen in de kolom  niet onderzocht, maar controle want gaat om CYP3A4/5-substraten met kleine therapeutische breedte * ciclosporine en tacrolimus vlg. EPAR p. 35  → WFG: niets mee doen.

## Opmerkingen

WFG 17-1-2012: de orde van grootte van het effect leidt naar actie Ja, analoog aan Midazolam/alprazolam + CYP3A4-remmers (IA 264). Alleen midazolam, want daar is onderbouwing voor. Advies: vermijd midazolam (oraal). Argumentatie: midazolam is sowieso geen geschikte keuze, en de AUC neemt te veel toe, grote verlenging slaaptijd. Internist: parenteraal midazolam bij een leverpatiënt spuit je sowieso al de halve dosis (igv scapie).

Interactie geldt niet voor alle 'Overige CYP3A4/5-substraten' die het SPC noemt, men extrapoleert vanuit midazolam naar andere substraten. Er is geen onderbouwing.

Stockley, Hansten etc: --

PubMed (ook niet op alprazolam, alle andere CYP3A4/5-substraten): --