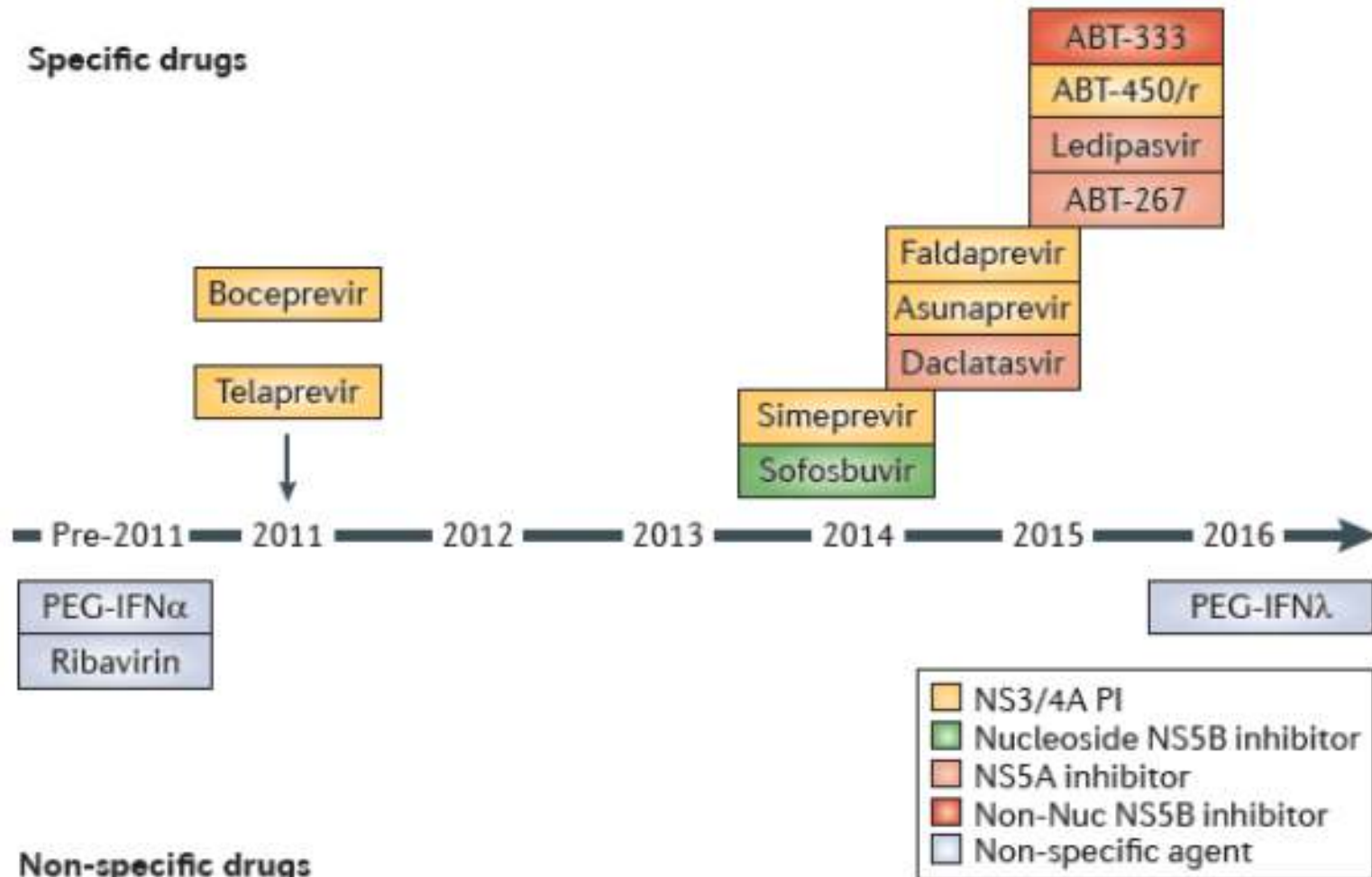




# Doğrudan Etkili Antiviraller ve ilaç Etkileşimleri

Dr.Ferit KUŞCU  
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD

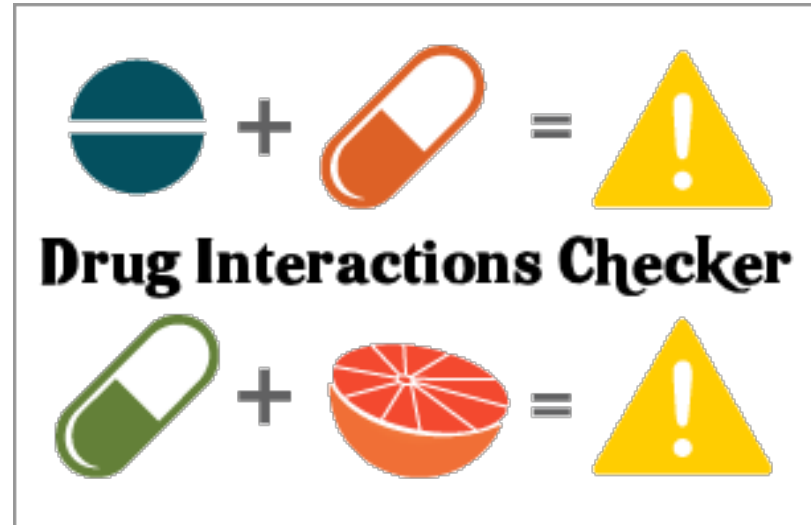
### Specific drugs



### Non-specific drugs

# İL AÇ ETKİLEŞİMİ

- Bir il a tarafından diğ er bir ilacın etkisi kalitatif veya kantitatif olarak değiştiriliyorsa bu iki il a arasında etkileşme vardır.





# TOKSİSİTE



DAA



Diğer  
İlaçlar

ETKİNLİKTE AZALMA



# İLAÇ ETKİLEŞİM MEKANİZMALARI

## - Farmasötik Etkileşim

- İlaçların verilmeden önce dış ortamda karıştırılması vb nedenle değişimleri.

## - Farmakodinamik Etkileşim

- Reseptör düzeyinde etkileşim vb.

## - Farmakokinetik Etkileşim (**ADME**)

- **A**bsorpsiyon (Şelat formasyonu, Mide pH değişimi, iyonizasyon, GIS motilitesinde değişim vb.)
- **D**ağılım (Proteine bağlanma)
- **M**etabolizma ( Enzim indüksiyonu/inhibisyonu)
- **E**kskresyon (pH Değişimi, İyonizasyon, Entero-hepatik resirkülasyon)





# Enzim Sistemleri

- İlaçlar büyük ölçüde karaciğerde, böbreklerde, gastrointestinal sistemde, ciltte ve akciğerde çeşitli enzimlerle metabolize olurlar.
- Endoplazmik retikulumda bulunurlar.
- Mikrozomal enzimler olarak tanımlanırlar.

# Enzim Sistemleri

- İki tip ilaç metabolize eden enzim grubu:

## 1- Faz I enzimleri:

- Oksidasyon, redüksiyon ve demetilasyon işlemlerini yaparlar.
- Yabancı maddelerin karaciğerde faz II'ye hazırlanmış olmaları için gerekli olan enzimdir.

**Sitokrom P450**

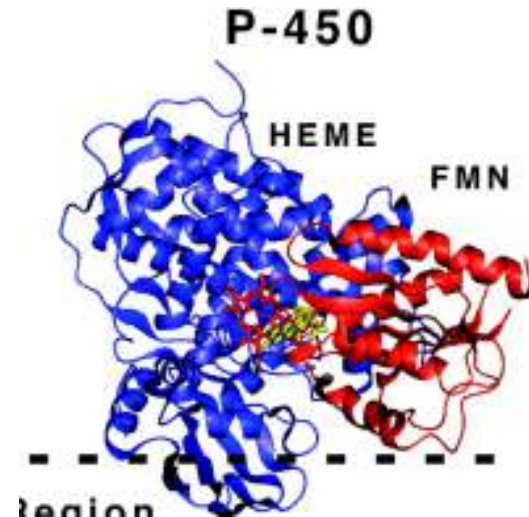
## 2- Faz II enzimleri:

- Glukronat veya sulfat ile konjugasyon ve asetilasyon işlemlerini yaparlar.

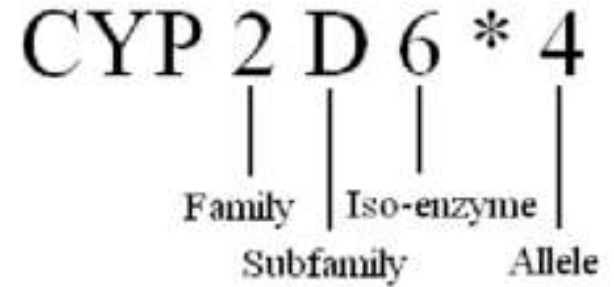


# Sitokrom P 450

- Bunlar "heme" içeren proteinlerdir ve birincil olarak karaciğerde bulunurlar.
- "450" rakamı; "heme" içeren karaciğer pigmentlerinin, karbonmonoksit bağlandıktan sonra absorbe ettiği ışığa ait dalga boyunun nanometre olarak en yüksek değerini ifade eder.



# Sitokrom P 450



→ Dışarıdan alınan

- İlaçlar,
- Kimyasal maddeler,
- İnsektisidler,
- Petrol ürünleri vb. maddeleri metabolize eden sistemdir.





# Sitokrom P 450

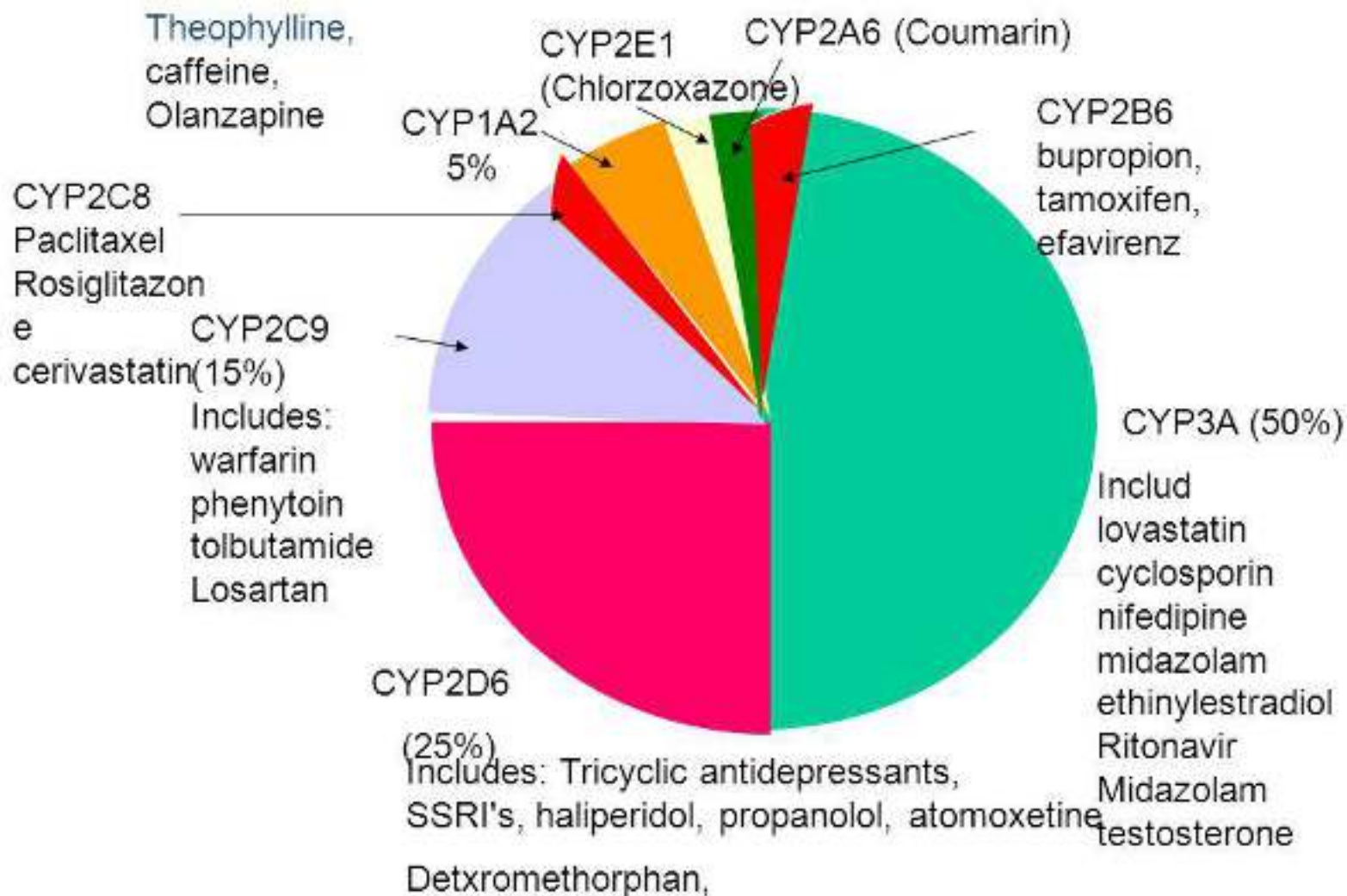
- Özellikle CYP3A4 çoğu ilacın oksidasyonundan sorumludur.
- Bu enzim sistemlerinin İnhibitör, indüktör ve/veya substratlarının verilmesi kliniğe yansıyacak düzeyde ilaç konsantrasyonlarında değişikliğe yol açabilir.



# Sitokrom P 450

- Enzim inhibisyonu → İlaç aktivitesinde 
- Enzim indüksiyonu → İlaç aktivitesinde 

# Drug Metabolism by CYPs







## Table 2. CYP3A4 Substrates, Inducers, and Inhibitors

### CYP3A4 Substrates

Carbamazepine  
Ethosuximide  
Felbamate  
Phenobarbital  
Phenytoin  
Tiagabine  
Zonisamide

Nevirapine  
Omeprazole  
Oxcarbazepine  
Phenytoin  
Primidone  
Rifabutin  
Rifampin  
St. John's wort

Atazanavir  
Chloramphenicol  
Cimetidine  
Clarithromycin  
Cyclosporine  
Darunavir  
Dasatinib  
Delavirdine  
Diltiazem  
Erythromycin  
Fluconazole  
Fluoxetine  
Grapefruit juice  
Imatinib

Indinavir  
Isoniazid  
Itraconazole  
Ketoconazole  
Nefazodone  
Nelfinavir  
Nifedipine  
Quinolones  
Ritonavir  
Saquinavir  
Tamoxifen  
Valproic acid  
Verapamil

### CYP3A4 Inducers

Carbamazepine  
Corticosteroids  
Efavirenz  
Modafinil

### CYP3A4 Inhibitors

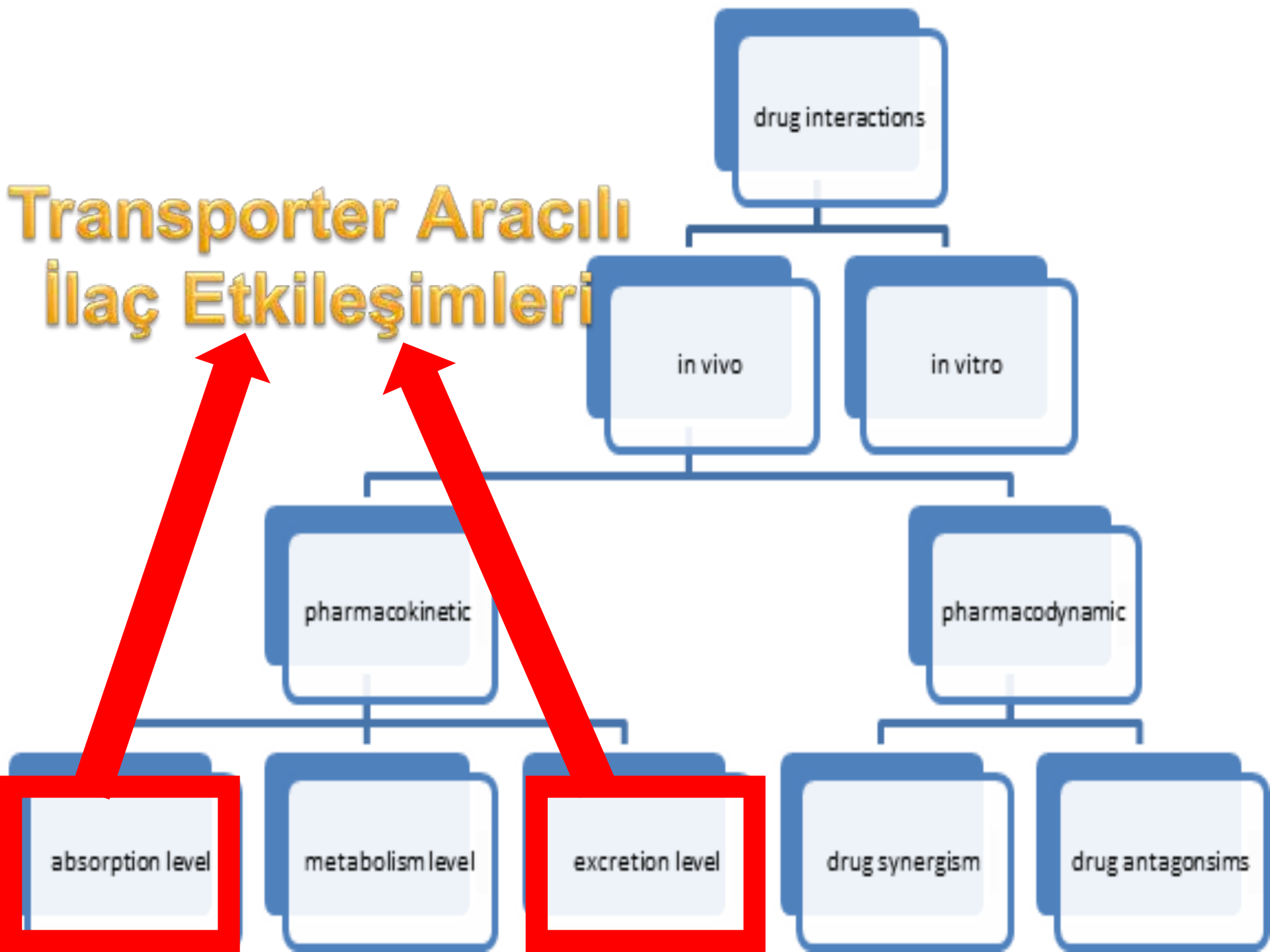
Allopurinol  
Amiodarone  
Amprenavir  
Aprepitant

- St John's Wort  
(Sarı kantaron otu)

- Zayıf SSRI,
- FDA onayı yok,
- CYP3A4  
indüksiyonu,
- P-gp



# Transporter Aracılı İlaç Etkileşimleri



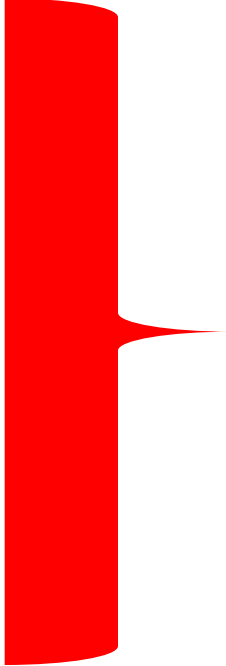


# Taşıyıcı (Transporter) Aracılı İlaç-İlaç Etkileşimleri

- İlaç-ilaç etkileşimlerinde önemli bir mekanizma da yabancı kimyasal maddelerin (xenobiotic) hücre içine alımında ya da hücreden atılımında rol oynayan “İlaç Taşıyıcılarının” inhibisyon ya da indüksiyonudur.



# Taşıyıcı (Transporter) Aracılı İlaç-İlaç Etkileşimleri

- İnce bağırsak,
  - Karaciğer,
  - Böbrek
- 
- İlaç taşıyıcılar, ilaçların farmakokinetiğinde önemli bir belirleyicidir.



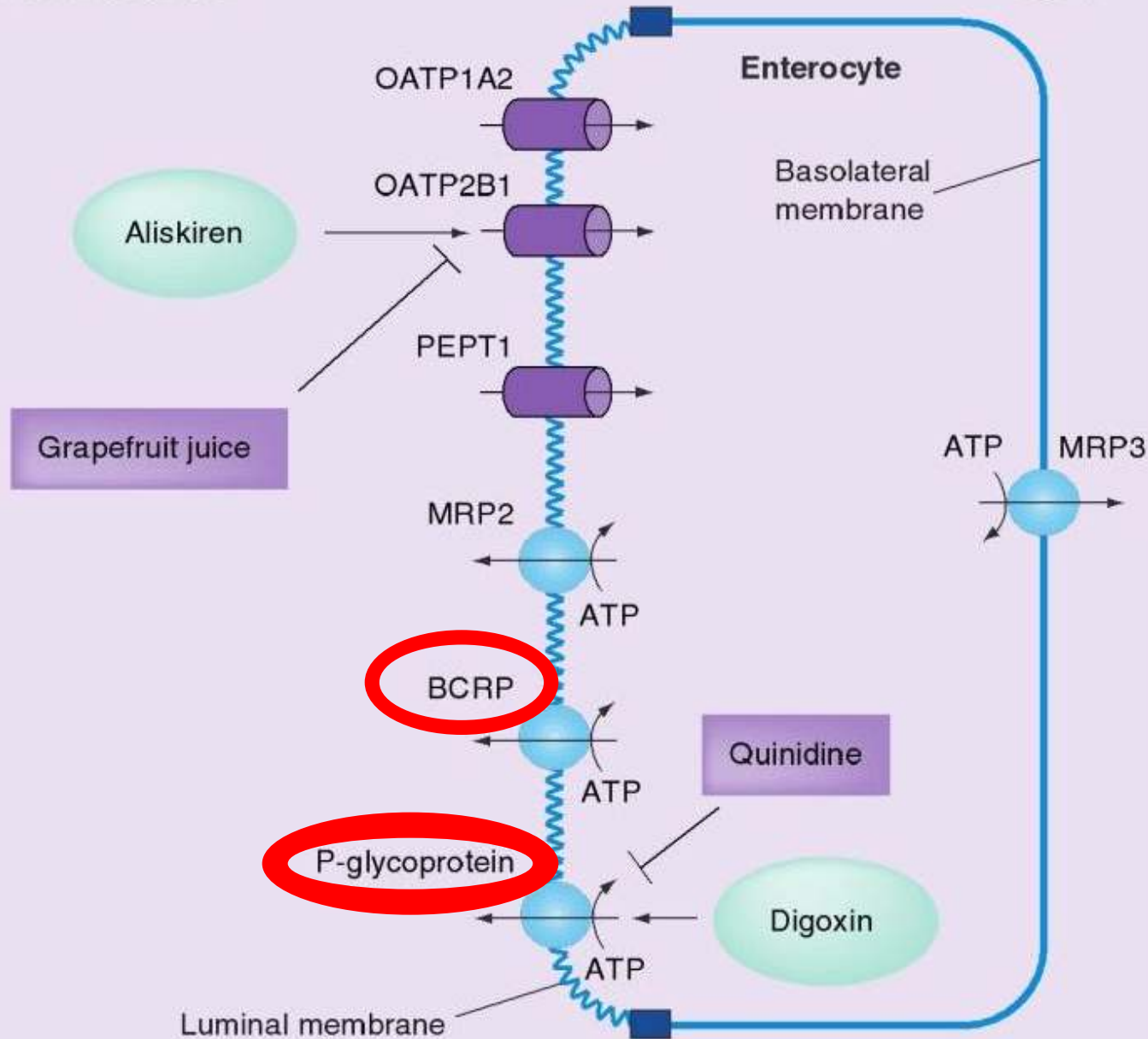


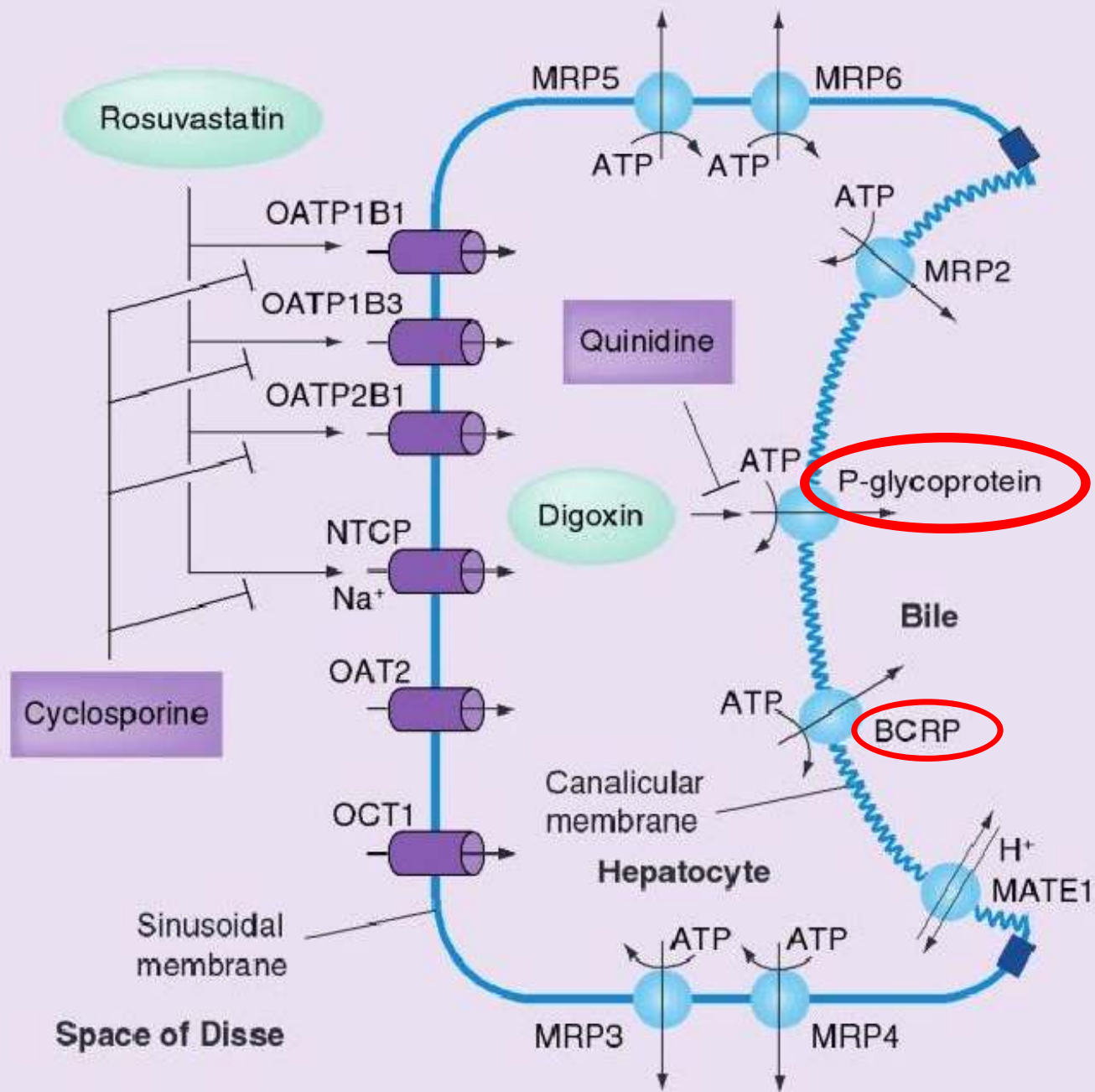
# Taşıyıcı (Transporter) Aracılı İlaç-İlaç Etkileşimleri

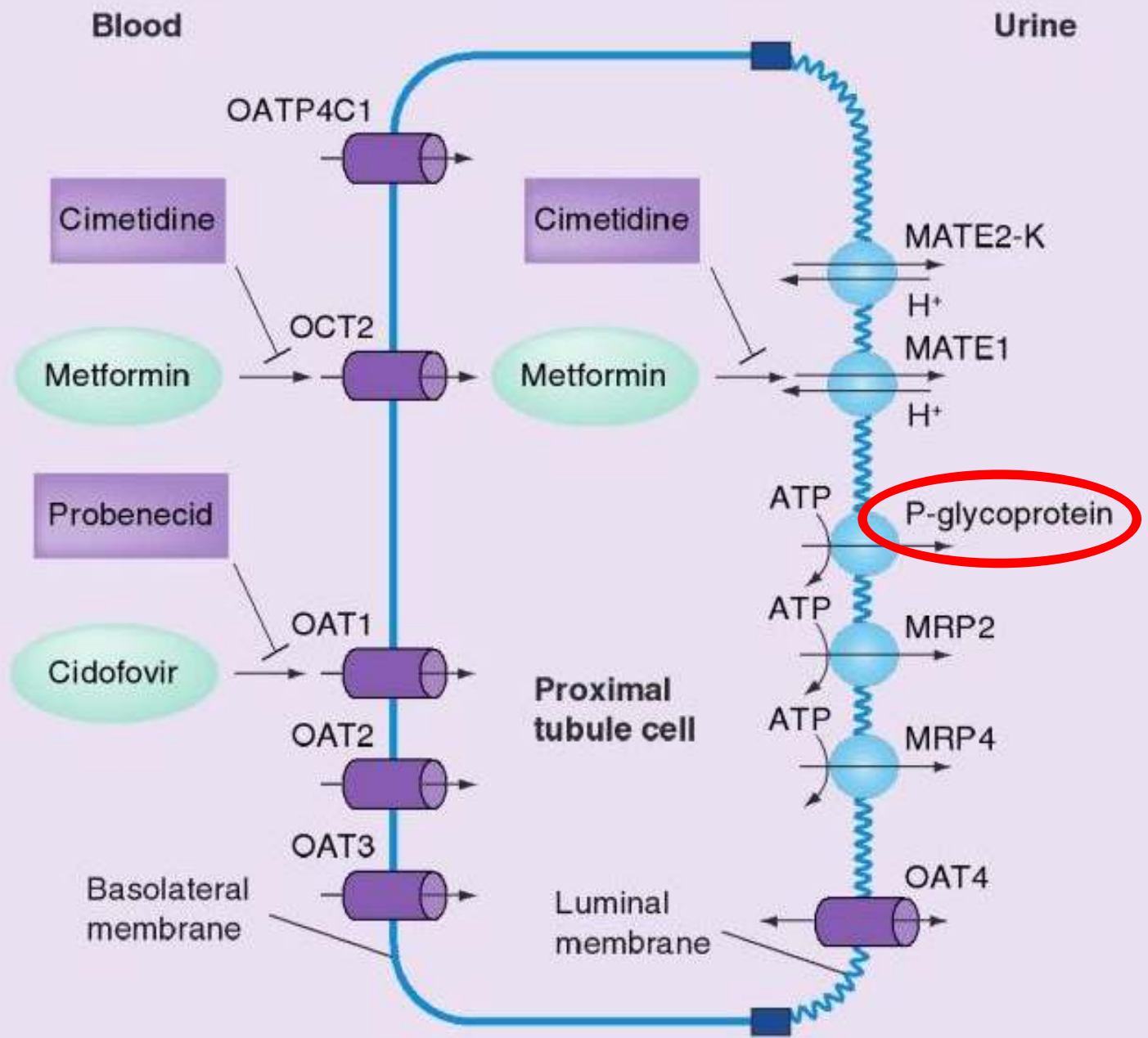
- Organic anion transporting polypeptide [OATP] 1A2, OATP2B1, OATP1B1, OATP1B3,
- P-glikoprotein (P-gp),
- Organic anion transporter [OAT] 1, OAT3,
- Breast cancer resistance protein [BCRP],
- Organic cation transporter [OCT] 2
- Multidrug and toxin extrusion protein [MATE] 1.

Intestinal lumen

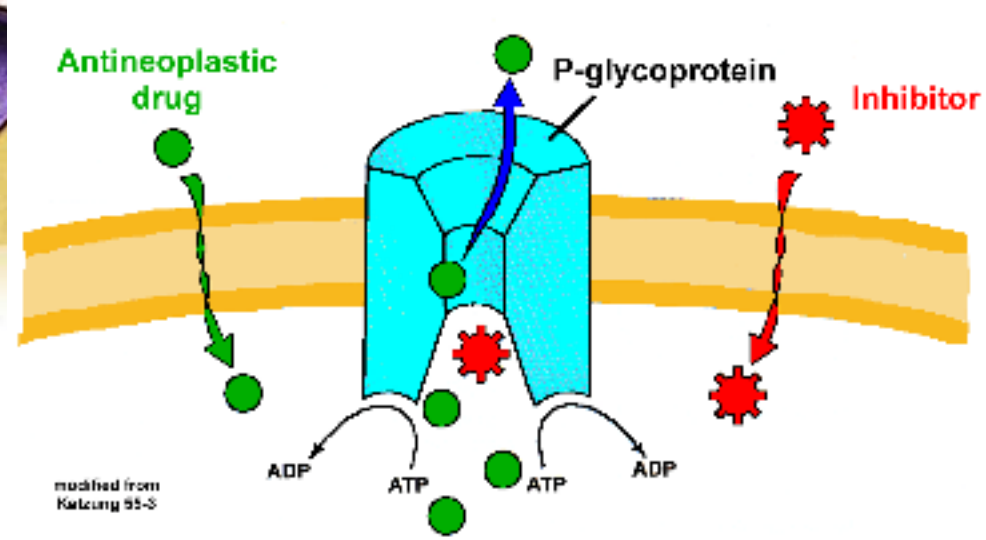
Blood







# P-glikoprotein



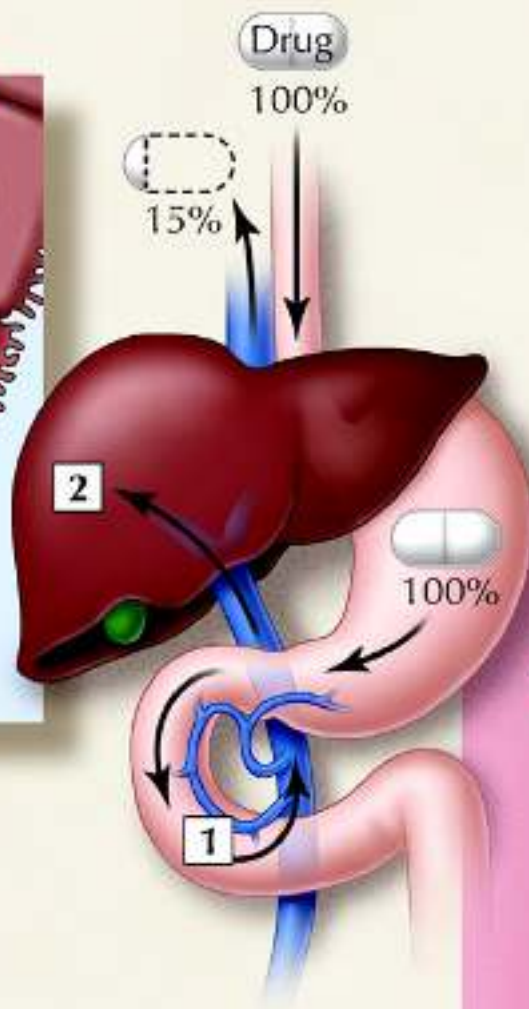
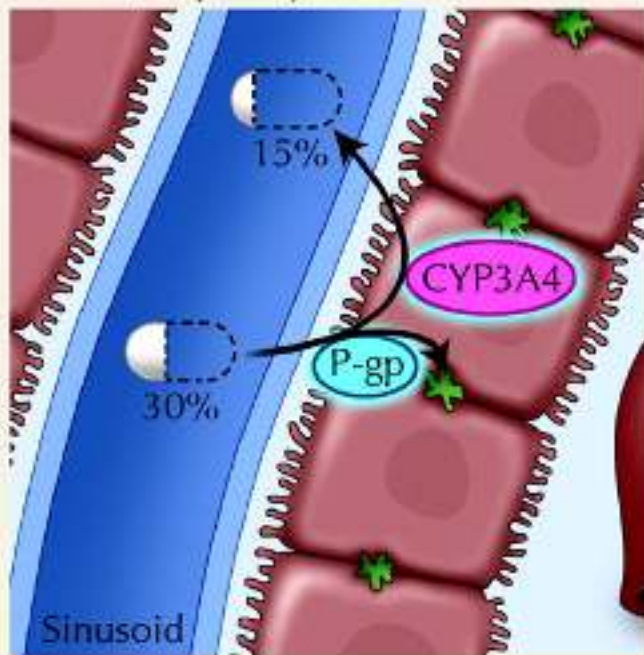
- İntestinal epitelde xenobiotikleri (toksin veya ilaç vb.) barsak lümenine,
- Hepatositlerde, safra yollarına,
- Böbreğin proksimal tübül hücrelerinde ise idrara pompalar.



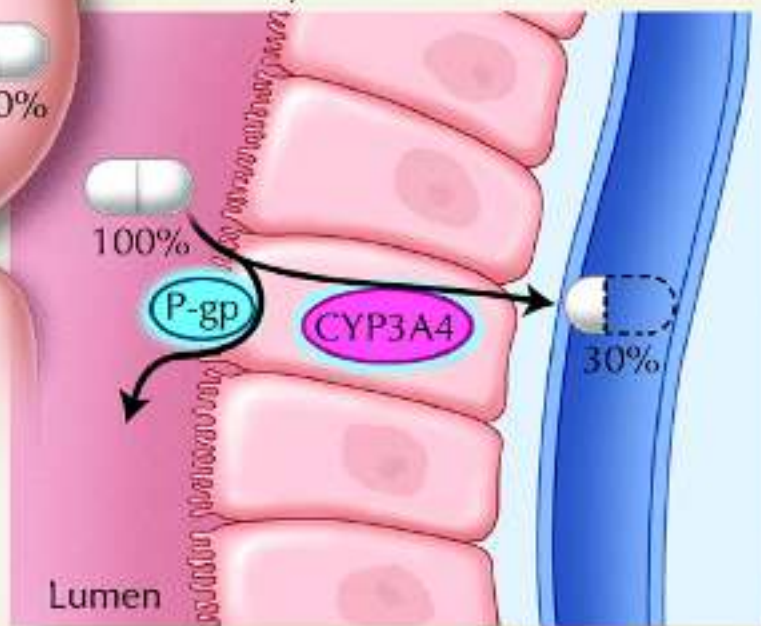
## Examples of P-glycoprotein Substrates/Inhibitors/Inducers

Substrates	Inhibitors	Inducers
Amitriptyline	Amiodarone	Rifampin
Atorvastatin	Clarithromycin	Carbamazepine
Azithromycin	Cyclosporine	St. John's wort
Carvedilol	Diltiazem	
Colchicine	Erythromycin	
Cyclosporine	Felodipine	
Dexamethasone	Indinavir	
Digoxin	Itraconazole	
Erythromycin	Ketoconazole	
Ethinyl estradiol	Nicardipine	
Glyburide	Quinidine	
	Ritonavir	
	Sirolimus	
	Tacrolimus	
	Verapamil	

2) Hepatocytes of the liver

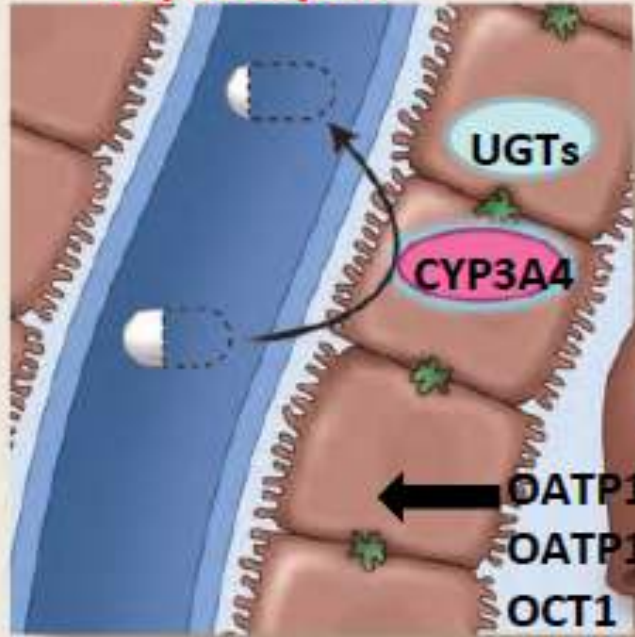


1) Enterocytes of the small intestine





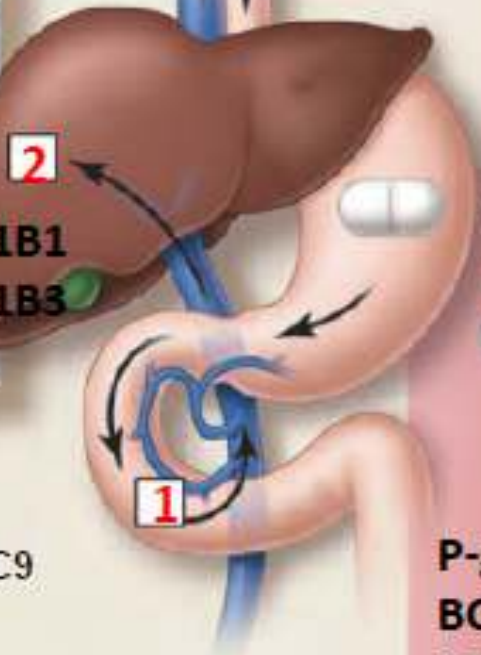
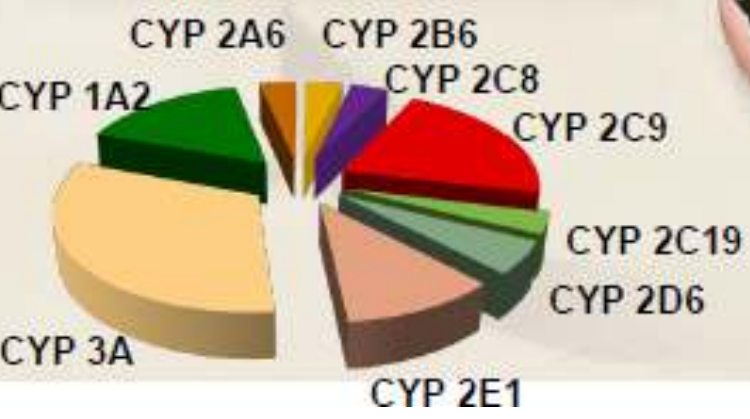
# Hepatocytes



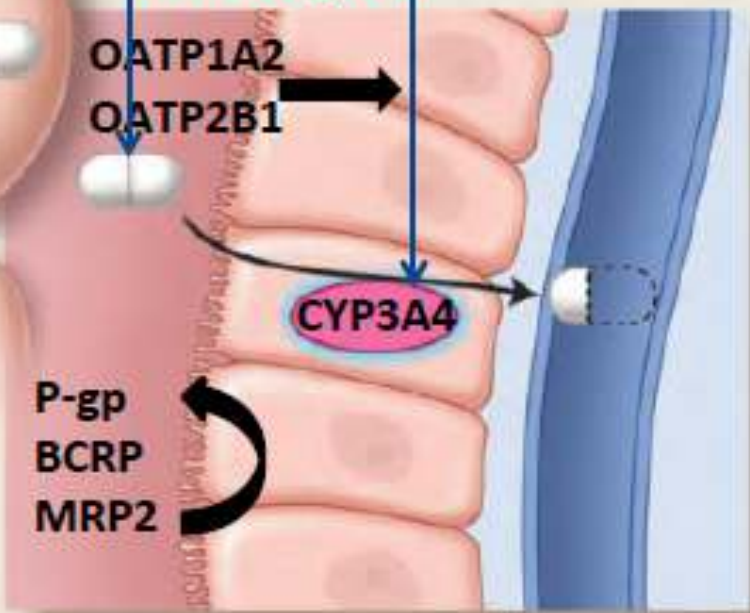
drug  
100%


- Dissolution
- Food effects

- Enzyme induction/inhibition
- Transporter induction/inhibition

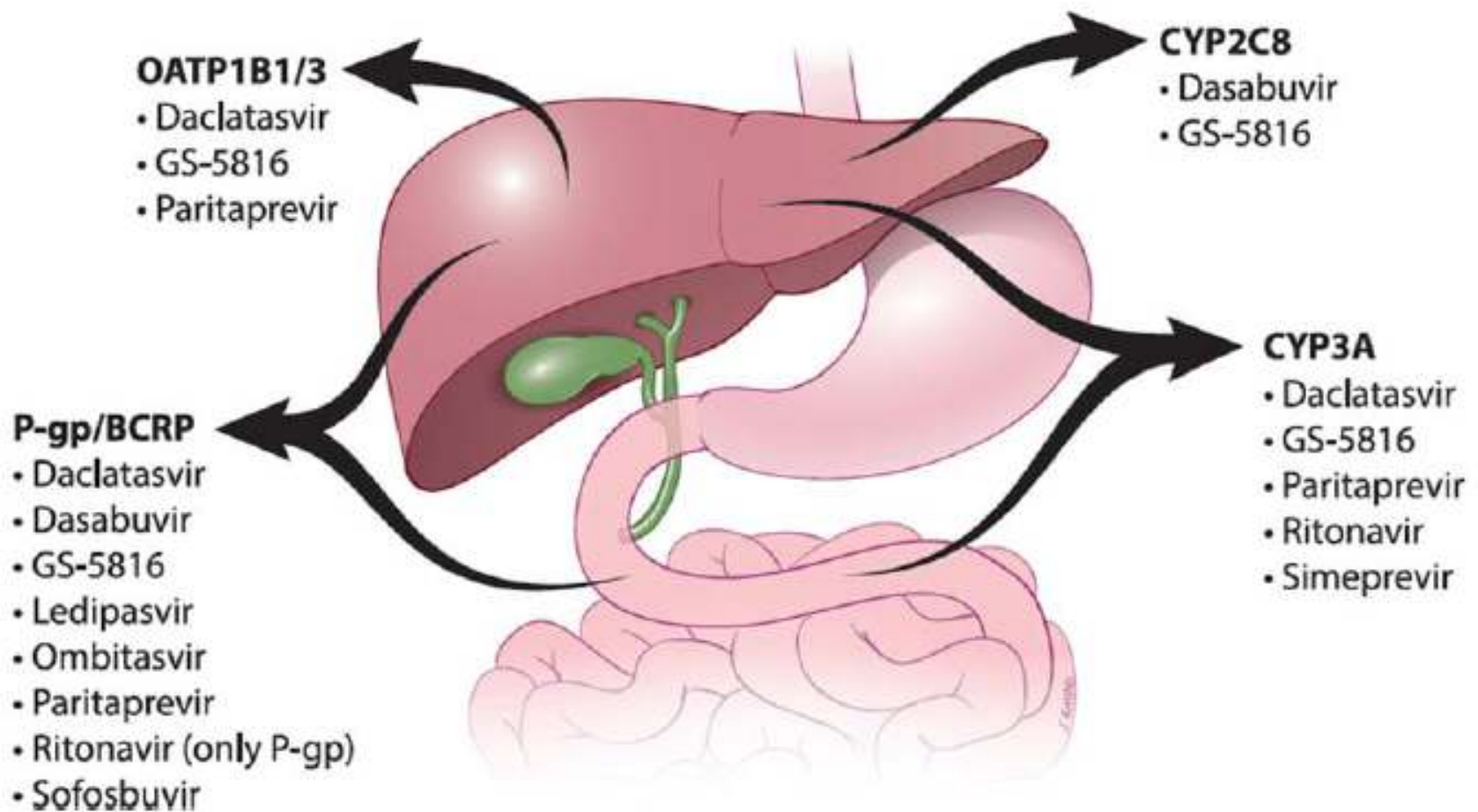


# Enterocytes



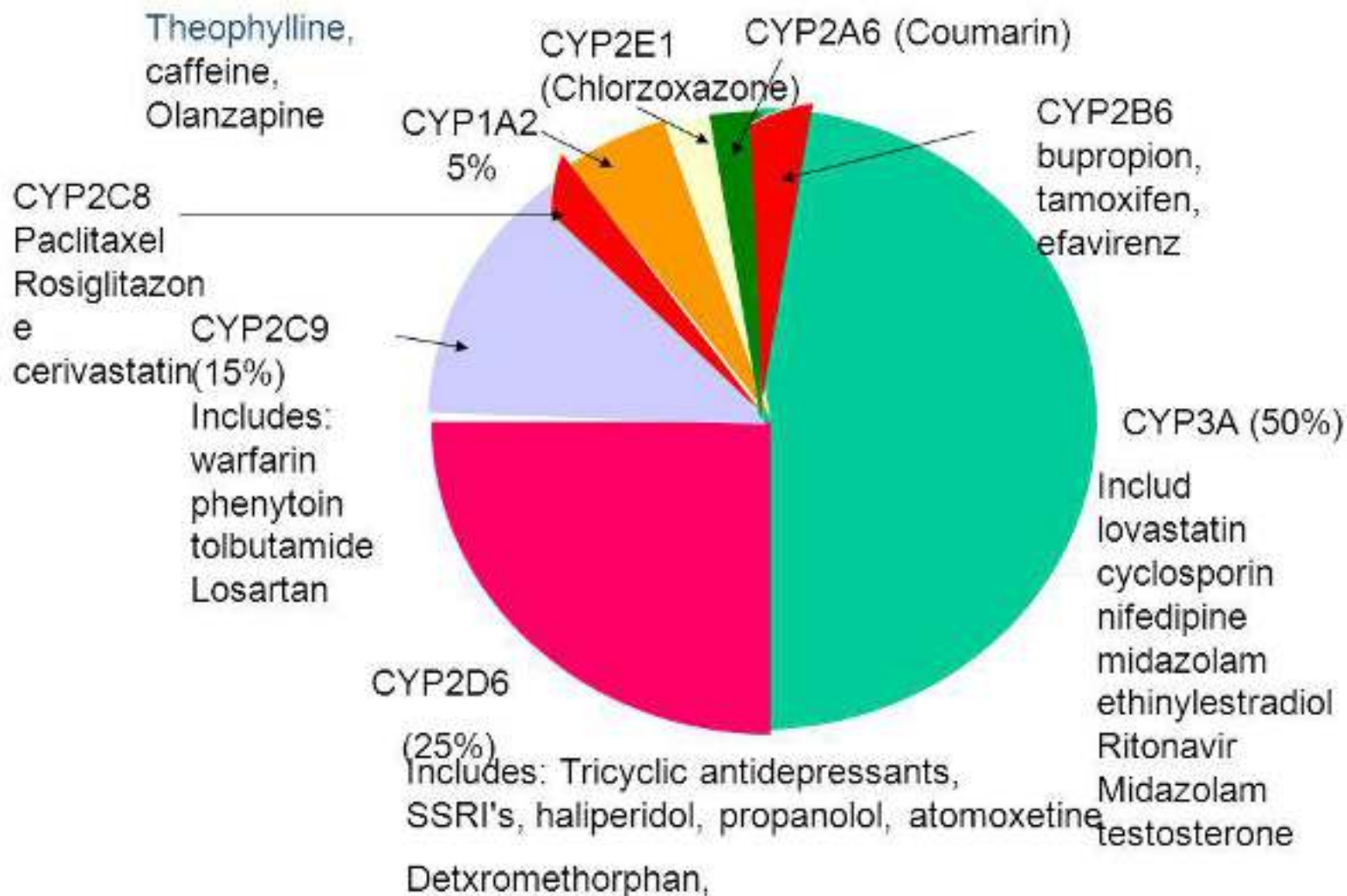


## Metabolic Pathways of Potential Drug-Drug Interactions for Direct Acting Antivirals






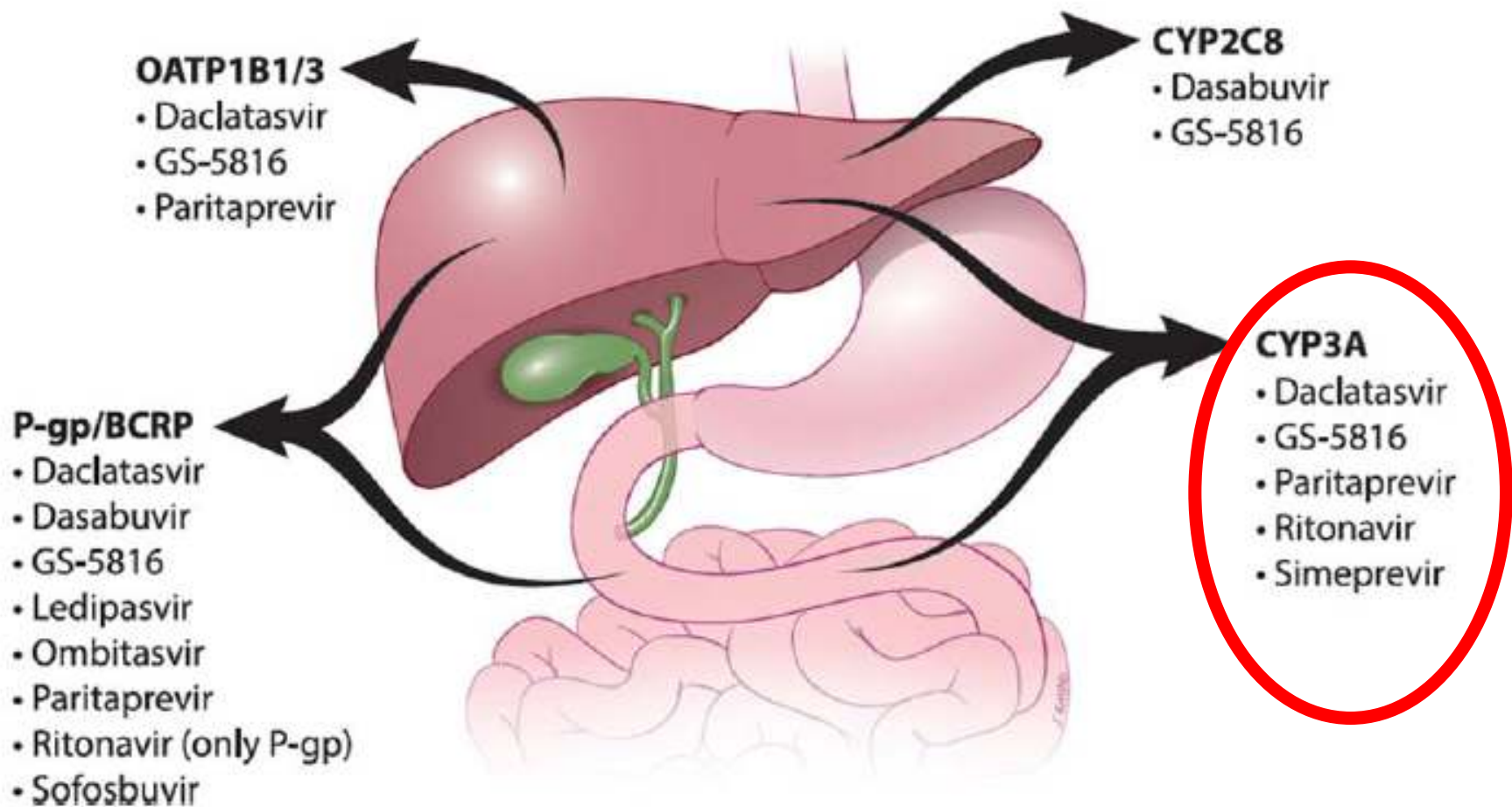
# Drug Metabolism by CYPs







## Metabolic Pathways of Potential Drug-Drug Interactions for Direct Acting Antivirals





# Sofosbuvir

- Sofosbuvir sitokrom P450 sistemi tarafından metabolize edilmez.
- P-gp tarafından taşınır.
- P-gp potent indükleyicileri, plazma seviyesini düşürür ve terapötik etkisini azaltır.
- Antiretroviral ilaçlarla önemli bir etkileşim bildirilmemiştir.

## Examples of P-glycoprotein Substrates/Inhibitors/Inducers

### Substrates

Amitriptyline  
Atorvastatin  
Azithromycin  
Carvedilol  
Colchicine  
Cyclosporine  
Dexamethasone  
Digoxin  
Erythromycin  
Ethinyl estradiol  
Glyburide

### Inhibitors

Amiodarone  
Clarithromycin  
Cyclosporine  
Diltiazem  
Erythromycin  
Felodipine  
Indinavir  
Itraconazole  
Ketoconazole  
Nicardipine  
Quinidine  
Ritonavir  
Sirolimus  
Tacrolimus  
Verapamil

### Inducers

Rifampin  
Carbamazepine  
St. John's wort




**Sofosbuvir** ↓



## Examples of P-glycoprotein Substrates/Inhibitors/Inducers

Substrates	Inhibitors	Inducers
Amitriptyline	Amiodarone	Rifampin
Atorvastatin	Clarithromycin	Carbamazepine
Azithromycin	Cyclosporine	St. John's wort
Carvedilol	Diltiazem	
Colchicine	Erythromycin	
Cyclosporine	Felodipine	
Dexamethasone	Indinavir	
Digoxin	Itraconazole	
Erythromycin	Ketoconazole	
Ethinyl estradiol	Nicardipine	
Glyburide	Quinidine	
	Ritonavir	
	Sirolimus	
	Tacrolimus	
	Verapamil	



**Hayatı tehdit eden aritmi riski nedeniyle kontrendike**



# Sofosbuvir/ Ledipasvir

- Ledipasvir ve sofosbuvir ikisi de intestinal **P-gp** ve breast cancer resistance protein (**BCRP**) ile transport edilirler.
- Potent P-gp indüktörleri sofosbuvir yanında ledipasvir konsantrasyonlarını da düşürür ve terapötik etkiyi azaltır.
- P-gp ve/veya BCRP inhibitörlerinin verilmesi de sofosbuvir ve ledipasvir maruziyetini artırır, (klinik yansımaları??)





# Sofosbuvir/ Ledipasvir

- Bir diğer durum da **ledipasvir**, P-gp ve/veya BCRP inhibisyonu nedeni ile birlikte verilen ilaçların intestinal absorpsiyonunu artırabilir.
- **Digoxin** ve **dabigatran** gibi iyi bilinen P-gp substratlarında dikkatli kullanılmalıdır.

## Examples of P-glycoprotein Substrates/Inhibitors/Inducers

Substrates	Inhibitors	Inducers
Amitriptyline	Amiodarone	Rifampin
Atorvastatin	Clarithromycin	Carbamazepine
Azithromycin	Cyclosporine	St. John's wort
Carvedilol	Diltiazem	
Colchicine	Erythromycin	
Cyclosporine	Felodipine	
Dexamethasone	Indinavir	
Digoxin	Itraconazole	
Erythromycin	Ketoconazole	
Ethinyl estradiol	Nicardipine	
Glyburide	Quinidine	
	Ritonavir	
	Sirolimus	
	Tacrolimus	
	Verapamil	



# Sofosbuvir/ Ledipasvir

- **Amiodarone** ile birlikte

sofosbuvir/ledipasvir kullanımını da ciddi

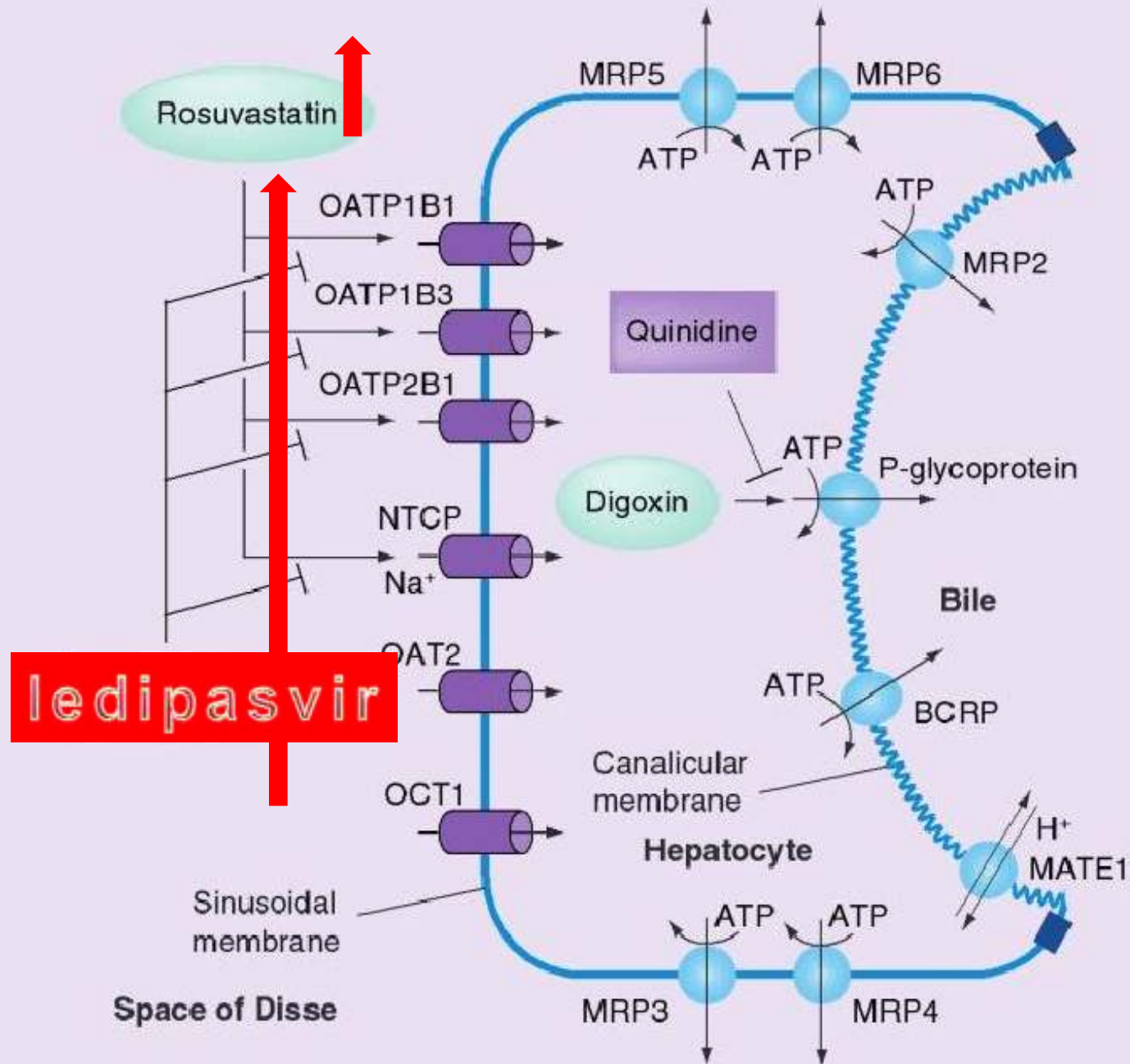
semptomatik bradikardi veya asistoli

riski nedeniyle kontrendikedir.



# Sofosbuvir/ Ledipasvir

- Ledipasvir'in hepatik organik anyon transporting proteini (**OATP**) inhibe ettiği düşünölmektedir.
- **Rosuvastatin** ile kullanımı da önerilmemektedir.



Iedipasvir

Rosuvastatin

Quinidine

Digoxin

Space of Disse

Sinusoidal membrane

Canalicular membrane

Hepatocyte

Bile





# Sofosbuvir/ Ledipasvir

- pH artışı ile ledipasvir çözünürlüğü azalacağı için antasidler, H2 reseptör antagonistleri ve PPI'lar ledipasvir konsantrasyonunu azaltırlar.
- Famodin 40 mg eşdeğer H2 res. antagonisti aynı anda ya da 12 saat arayla,
- Omeprazole 20 mg eş değer PPI,
- Gerçek yaşam verileri yüksek doz PPI alanlarda bir miktar SVR'de düşüş olduğunu göstermiştir.



# Sofosbuvir/ Ledipasvir

- Sofosbuvir/ledipasvir bütün antiretrovirallerle birlikte verilebilir.
- Farmakokinetik güçlendirici (**ritonavir**, **cobisistat**) içeren rejimlerle birlikte tenofovir konsantrasyonlarında artış olması nedeniyle renal açıdan sık takip yapılmalıdır.



# Sofosbuvir/ Velpatasvir

- Potent **P-gp** veya potent **CYP** indükleyiciler (**rifampisin, rifabutin, karbamazepine, fenobarbital, phenytoin, St John's wort** vb.) sofosbuvir ve velpatasvir maruziyetini ve etkinliği azalttığı için kontrendikedir.



# Sofosbuvir/ Velpatasvir

- Velpatasvir P-gp ve/veya BCRP

inhibisyonu nedeniyle bu transporterların substratı olan ilaçların düzeyinde artışa neden olur.





# Sofosbuvir/ Velpatasvir

- Ledipasvir gibi velpatasvir çözünürlüğü Ph artışı ile azalmaktadır.
- Antasid, H2 reseptör antagonist ve PPI ile kullanımına dikkat.



# Sofosbuvir/ Velpatasvir

- Çoğu antiretroviralle birlikte kullanılabilir.
- **Efavirenz**, velpatasvir düzeyini %50 azaltır.
- Sofosbuvir/velpatasvir, **P-gp inhibisyonu** aracılığıyla Tenofovir maruziyetini artırır.



# Paritaprevir/r, ombitasvir ve dasabuvir

- **Paritaprevir**, NS3-4A proteaz inhibitorüdür ve öncelikle **CYP3A4** ile metabolize olur.
- Farmakokinetik güçlendirici olan ve CYP3A inhibisyonu yapan **ritonavir**.



# Paritaprevir/r, ombitasvir ve dasabuvir

-Primer olarak;

- Paritaprevir → CYP3A4,
- Dasabuvir → CYP2C8
- Ombitasvir → Hidroliz.

-Ek olarak;

- Ombitasvir, dasabuvir → CYP3A4  
İle de metabolize edilebilir.





# Paritaprevir/r, ombitasvir ve dasabuvir

-Taşıyıcılar;

- **Paritaprevir** → OATP1B1/B3, P-gp ve BCRP inhibe eder.
- **Dasabuvir ve ritonavir** → P-gp ve BCRP inhibe eder.



# Paritaprevir/r, ombitasvir ve dasabuvir

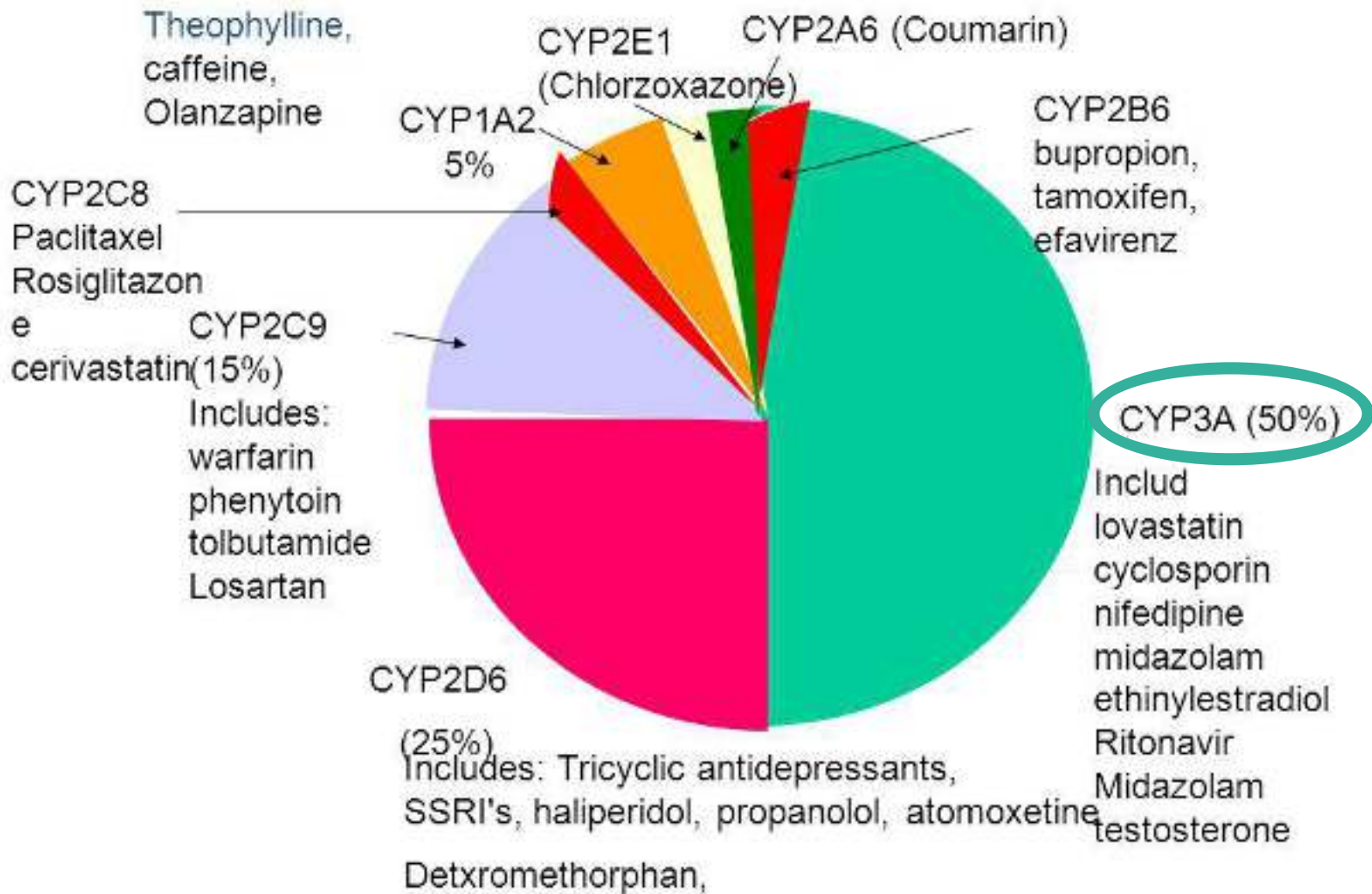
- İlaçların metabolik profili ve ritonavir varlığı çok fazla potansiyel ilaç etkileşimini barındırmaktadır.



# Paritaprevir/r, ombitasvir ve dasabuvir

- **Ritonavir** → güçlü bir CYP3A4 inhibitörüdür.
- Bu enzimle metabolize edilen bütün ilaçların plazma konsantrasyonunda artışa yol açabilir.

# Drug Metabolism by CYPs







## Table 2. CYP3A4 Substrates, Inducers, and Inhibitors

### CYP3A4 Substrates

Carbamazepine  
Ethosuximide  
Felbamate  
Phenobarbital  
Phenytoin  
Tiagabine  
Zonisamide

Nevirapine  
Omeprazole  
Oxcarbazepine  
Phenytoin  
Primidone  
Rifabutin  
Rifampin  
St. John's wort

Atazanavir  
Chloramphenicol  
Cimetidine  
Clarithromycin  
Cyclosporine  
Darunavir  
Dasatinib  
Delavirdine  
Diltiazem  
Erythromycin  
Fluconazole  
Fluoxetine  
Grapefruit juice  
Imatinib

Indinavir  
Isoniazid  
Itraconazole  
Ketoconazole  
Nefazodone  
Nelfinavir  
Nifedipine  
Quinolones  
Ritonavir  
Saquinavir  
Tamoxifen  
Valproic acid  
Verapamil

### CYP3A4 Inducers

Carbamazepine  
Corticosteroids  
Efavirenz  
Modafinil

### CYP3A4 Inhibitors

Allopurinol  
Amiodarone  
Amprenavir  
Aprepitant



# Paritaprevir/r, ombitasvir ve dasabuvir

- HIV enfeksiyonu varlığında ilaç etkileşimlerine çok dikkat edilmelidir.
- **Atazanavir** ve **darunavir**, ritonavirsiz verilmelidir.
- Diğer proteaz inh. kontrendikedir.
- **Efavirenz**, **etravirin** ve **nevirapin** kontrendikedir.
- **Raltegravir** ve **Dolutegravir** maruziyeti artabilir ancak güvenlik sorunu yaratmamaktadır
- Kobisistat'lı rejimler kullanılmamalıdır.



# Grazoprevir / Elbasvir

- Kısmen CYP3A4 ile metabolize edilir.
- CYP3A ve Pgp, substratı olmaları nedeniyle efavirenz, etravirine, fenitoin, karbamazepine, bosentan, modafinil ve St John's wort her iki ilacın plazma düzeyini düşürür ve kontraendikedir.



# Grazoprevir / Elbasvir

- CYP3A güçlü inhibitörleri (**boosted proteaz inhibitorleri, azoller**), plazma düzeyini belirgin artırır ve kontrendikedir.
- Grazoprevir plazma konsantrasyonları OATP1B1 inhibitörleri ile (**boosted proteaz inhibitörleri, kobisistat, siklosporin, rifampicin**) belirgin artar.
-





# Grazoprevir / Elbasvir

- Grazoprevir → zayıf CYP3A inh.
- Elbasvir → zayıf P-gp inh.
- Eliminasyonunda CYP3A ve P-gp kullanılan ilaçlarla birlikte verilirken dikkat edilmelidir.



# Daklatasvir

- Daklatasvir **CYP3A4** substratı ve **P-gp** substrat ve inhibitörü.
- Ek olarak **OATP1B1** ve **BCRP** inhibitörü.
- Güçlü bir şekilde CYP3A4 ve P-gp indükleyen ilaçlarla verilmesi daklatasvir miktarını düşürür ve kontraendikedir.
- CYP3A4'ün güçlü inhibitörleri daklatasvir plazma seviyesini yükseltir. Doz ayarlaması gereklidir.



# Simeprevir

- Metabolizmasındaki primer enzim **CYP3A4**, güçlü indüktör ve inhibitörleri ile verilmesi ilaç dozunda azalma ya da artmaya yol açabileceği için önerilmemektedir.

**Table 4A. Drug-drug interactions between HCV DAAs and HIV antiretrovirals.**

		SOF	SOF/LDV	SOF/VEL	3D	GZR/EBR	DCV	SIM
NRTIs	Abacavir	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
	Emtricitabine	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
	Lamivudine	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
	Tenofovir	◆	■	■	◆	◆	◆	◆
NNRTIs	Efavirenz	◆	■*	●	●	●	■	●
	Etravirine	◆	◆	●	●	●	■	●
	Nevirapine	◆	◆	●	●	●	■	●
	Rilpivirine	◆	◆*	◆*	■	◆	◆	◆
Protease inhibitors	Atazanavir; atazanavir/r; atazanavir/cobicistat	◆	◆*	◆*	■*	●	■	●
	Darunavir/r; darunavir/cobicistat	◆	◆*	◆*	■*	●	◆	●
	Lopinavir/r	◆	◆*	◆*	●	●	◆	●
Entry/Integrase inhibitors	Dolutegravir	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
	Elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate	◆	■*	■*	●	●	■	●
	Elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide	◆	◆	◆	●	●	■	●
	Maraviroc	◆	◆	◆	■	◆	◆	◆
	Raltegravir	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆

SOF, sofosbuvir; SOF/LDV, sofosbuvir plus ledipasvir; SOF/VEL, sofosbuvir plus velpatasvir; 3D, ritonavir-boosted paritaprevir, plus ombitasvir and dasabuvir; GZR/EBR, grazoprevir plus elbasvir; DCV, daclatasvir; SIM, simeprevir; /r, ritonavir.

**Colour legend**

◆	No clinically significant interaction expected
■	Potential interaction which may require a dosage adjustment, altered timing of administration or additional monitoring
●	These drugs should not be co-administered



**Table 4B. Drug-drug interactions between HCV DAAs and illicit recreational drugs.**

	SOF	SOF/ LDV	SOF/ VEL	3D	GZR/ EBR	DCV	SIM
Amphetamine	◆	◆	◆	■	◆	◆	◆
Cannabis	◆	◆	◆	■	◆	◆	■
Cocaine	◆	◆	◆	■	◆	◆	■
Diamorphine	◆	◆	◆	■	◆	◆	◆
Diazepam	◆	◆	◆	■	◆	◆	■
Gamma-hydroxybutyrate	◆	◆	◆	■	◆	◆	■
Ketamine	◆	◆	◆	■	◆	◆	■
MDMA (ecstasy)	◆	◆	◆	■	◆	◆	◆
Methamphetamine	◆	◆	◆	■	◆	◆	◆
Phencyclidine (PCP)	◆	◆	◆	■	◆	◆	■
Temazepam	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆

SOF, sofosbuvir; SOF/LDV, sofosbuvir plus ledipasvir; SOF/VEL, sofosbuvir plus velpatasvir; 3D, ritonavir-boosted paritaprevir, plus ombitasvir and dasabuvir; GZR/EBR, grazoprevir plus elbasvir; DCV, daclatasvir; SIM, simeprevir.

**Colour legend**

◆	No clinically significant interaction expected
■	Potential interaction which may require a dosage adjustment, altered timing of administration or additional monitoring
●	These drugs should not be co-administered

**Table 4C. Drug-drug interactions between HCV DAAs and lipid lowering drugs.**

	SOF	SOF/ LDV	SOF/ VEL	3D	GZR/ EBR	DCV	SIM
Atorvastatin	◆	■	■	●	■	■	■
Bezafibrate	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Ezetimibe	◆	◆	◆	■	◆	◆	◆
Fenofibrate	◆	■	■	◆	■	◆	◆
Fluvastatin	◆	■	■	■	■	■	◆
Gemfibrozil	◆	◆	◆	●	■	◆	◆
Lovastatin	◆	■	■	●	■	■	■
Pitavastatin	◆	■	■	■	◆	■	■
Pravastatin	◆	■	◆	■	◆	■	■
Rosuvastatin	◆	●	■	■	■	■	■
Simvastatin	◆	■	■	●	■	■	■

SOF, sofosbuvir; SOF/LDV, sofosbuvir plus ledipasvir; SOF/VEL, sofosbuvir plus velpatasvir; 3D, ritonavir-boosted paritaprevir, plus ombitasvir and dasabuvir; GZR/EBR, grazoprevir plus elbasvir; DCV, daclatasvir; SIM, simeprevir

**Colour legend**

◆	No clinically significant interaction expected
■	Potential interaction which may require a dosage adjustment, altered timing of administration or additional monitoring
●	These drugs should not be co-administered

**Table 4D. Drug-drug interactions between HCV DAAs and central nervous system drugs.**

		SOF	SOF/ LDV	SOF/ VEL	3D	GZR/ EBR	DCV	SIM
Anti-depressants	Amitriptyline	◆	◆	◆	■	◆	◆	◆
	Citalopram	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
	Duloxetine	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
	Escitalopram	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
	Fluoxetine	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
	Paroxetine	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
	Sertraline	◆	◆	◆	■	◆	◆	◆
	Trazodone	◆	◆	◆	■	◆	◆	■
	Trimipramine	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
	Venlafaxine	◆	◆	◆	■	◆	◆	◆
Anti-psychotics	Amisulpiride	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
	Aripiprazole	◆	◆	◆	■	■	◆	■
	Chlorpromazine	◆	◆	◆	■	◆	◆	◆
	Clozapine	◆	◆	◆	■	◆	◆	■
	Flupentixol	◆	◆	◆	■	◆	◆	◆
	Haloperidol	◆	◆	◆	■	◆	◆	■
	Olanzapine	◆	◆	◆	■	◆	◆	◆
	Paliperidone	◆	■	◆	■	◆	■	■
	Quetiapine	◆	◆	◆	●	■	◆	■
	Risperidone	◆	◆	◆	■	◆	◆	■
Zuclopentixol	◆	◆	◆	■	◆	◆	◆	

SOF, sofosbuvir; SOF/LDV, sofosbuvir plus ledipasvir; SOF/VEL, sofosbuvir plus velpatasvir; 3D, ritonavir-boosted paritaprevir, plus ombitasvir and dasabuvir; GZR/EBR, grazoprevir plus elbasvir; DCV, daclatasvir; SIM, simeprevir.

Colour legend



**Table 4E. Drug-drug interactions between HCV DAAs and cardiovascular drugs.**

		SOF	SOF/ LDV	SOF/ VEL	3D	GZR/ EBR	DCV	SIM
Antiarrhythmics	Amiodarone	●	●	●	●	■	●	■
	Digoxin	◆	■	■	■	◆	■	■
	Flecainide	◆	◆	◆	■	◆	◆	■
	Vernakalant	◆	◆	◆	■	◆	◆	◆
Antiplatelet and anticoagulants	Clopidogrel	◆	◆	◆	■	◆	■	■
	Dabigatran	◆	■	■	■	■	■	■
	Ticagrelor	◆	■	■	●	■	◆	■
	Warfarin	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Beta blockers	Atenolol	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
	Bisoprolol	◆	◆	◆	■	◆	◆	■
	Carvedilol	■	■	■	■	◆	■	■
	Propranolol	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Calcium channel blockers	Amlodipine	◆	■	■	■	■	■	■
	Diltiazem	◆	■	■	■	◆	■	■
	Nifedipine	◆	◆	◆	■	◆	■	■
Hypertension and heart failure agents	Aliskiren	◆	■	■	●	◆	■	■
	Candesartan	◆	◆	◆	■	■	◆	◆
	Doxazosin	◆	◆	◆	■	◆	◆	■
	Enalapril	◆	◆	◆	■	◆	◆	◆

SOF, sofosbuvir; SOF/LDV, sofosbuvir plus ledipasvir; SOF/VEL, sofosbuvir plus velpatasvir; 3D, ritonavir-boosted paritaprevir, plus ombitasvir and dasabuvir; GZR/



**Table 4F. Drug-drug interactions between HCV DAAs and immunosuppressants.**

	SOF	SOF/ LDV	SOF/ VEL	3D	GZR/ EBR	DCV	SIM
Azathioprine	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Cyclosporine	◆	◆	◆	■	●	◆	●
Etanercept	◆	◆	◆	◆	■	◆	◆
Everolimus	◆	■	■	●	■	■	■
Mycophenolate	◆	◆	◆	■	◆	◆	◆
Sirolimus	◆	◆	◆	■	■	◆	■
Tacrolimus	◆	◆	◆	■	■	◆	■

SOF, sofosbuvir; SOF/LDV, sofosbuvir plus ledipasvir; SOF/VEL, sofosbuvir plus velpatasvir; 3D, ritonavir-boosted paritaprevir, plus ombitasvir and dasabuvir; GZR/EBR, grazoprevir plus elbasvir; DCV, daclatasvir; SIM, simeprevir

**Colour legend**

◆	No clinically significant interaction expected
■	Potential interaction which may require a dosage adjustment, altered timing of administration or additional monitoring
●	These drugs should not be co-administered



# SONUÇ

- DAA reçetelemeden önce mutlaka hastaların kullandıkları ilaçlar etkileşim açısından gözden geçirilmeli,
- DAA tedavisi sırasında, başka hekimler tarafından başlanan ilaçlar olduğunda hastalar başvurmaları için bilgilendirilmelidir.

Having trouble viewing the interactions? [Click here for the Interaction Checker Lite.](#)

HEP Drugs	Co-medications	Drug Interactions
<input type="text" value="Search HEP drugs..."/>	<input type="text" value="Search co-medications..."/>	Drug Interactions will be displayed here
<input checked="" type="radio"/> A-Z <input type="radio"/> Class <input type="radio"/> Trade	<input checked="" type="radio"/> A-Z <input type="radio"/> Class	
Selected HEP Drugs will be displayed here:	Selected Co-medications will be displayed here:	
<input type="checkbox"/> Adefovir <input type="button" value="i"/>	<input type="checkbox"/> Abacavir <input type="button" value="i"/>	
<input type="checkbox"/> Boceprevir <input type="button" value="i"/>	<input type="checkbox"/> Acamprostate <input type="button" value="i"/>	

This site is intended for healthcare professionals

Edition: ENGLISH DEUTSCH ESPAÑOL FRANÇAIS PORTUGUÊS

Register



NEWS & PERSPECTIVE DRUGS & DISEASES CME & EDUCATION ACADEMY

## Drug Interaction Checker

Enter a drug, OTC or herbal supplement:

Print

1 Interaction Found

Patient Regimen

Clear All

### Serious - Use Alternative

**clarithromycin + rosuvastatin**  
clarithromycin increases toxicity of rosuvastatin by Other (see comment). Avoid or Use Alternate Drug. Comment: OATP1B1 inhibitors may increase risk of myopathy.

**Medscape**  
gives you the

- Trends and t
- Expert persp
- Industry nev
- Clinical trials

Start here





Teşekkürler.