

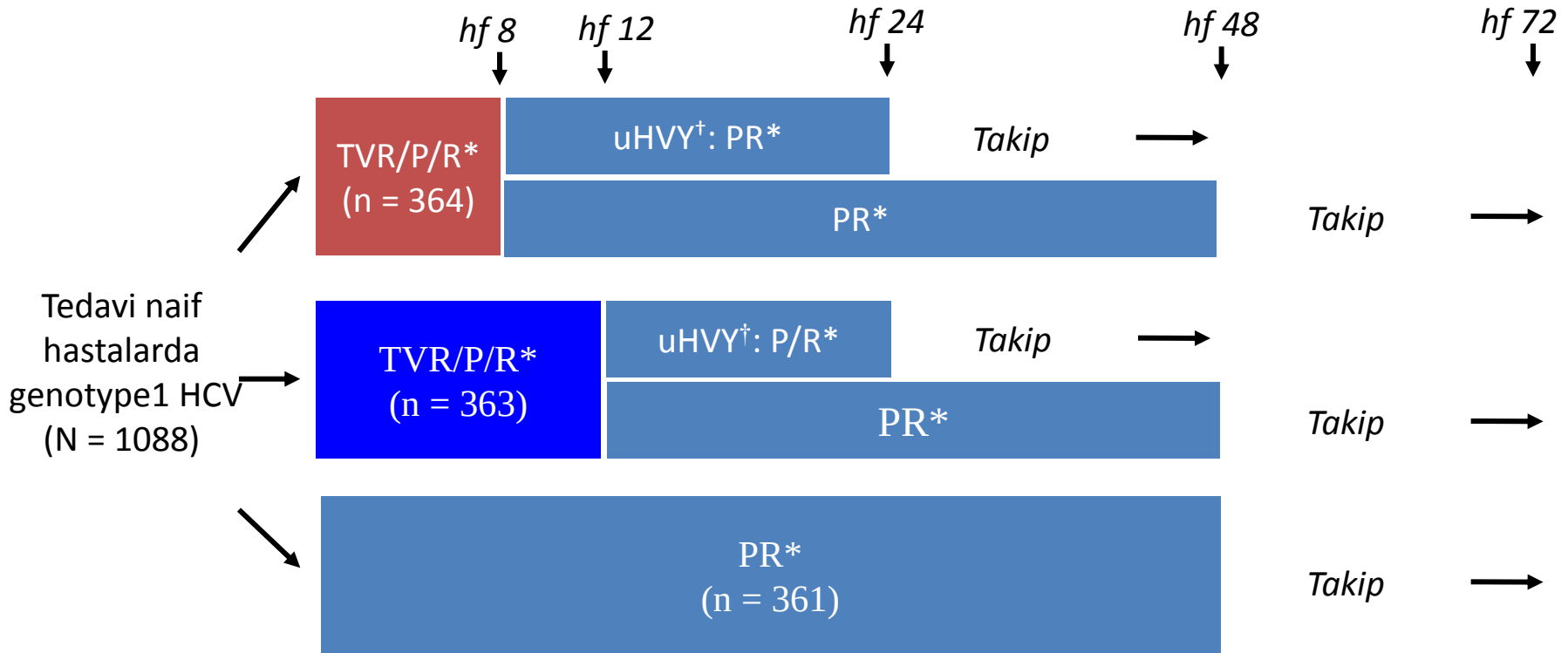
Olgularla Telaprevir

Dr.Yunus Gürbüz

V.Ulusal Viral Hepatit Sempozyumu, Nevşehir

Faz III ADVANCE: Tedavi naiv hastalarda TVR + PegIFN/RBV

- Randomize, plasebo çalışma



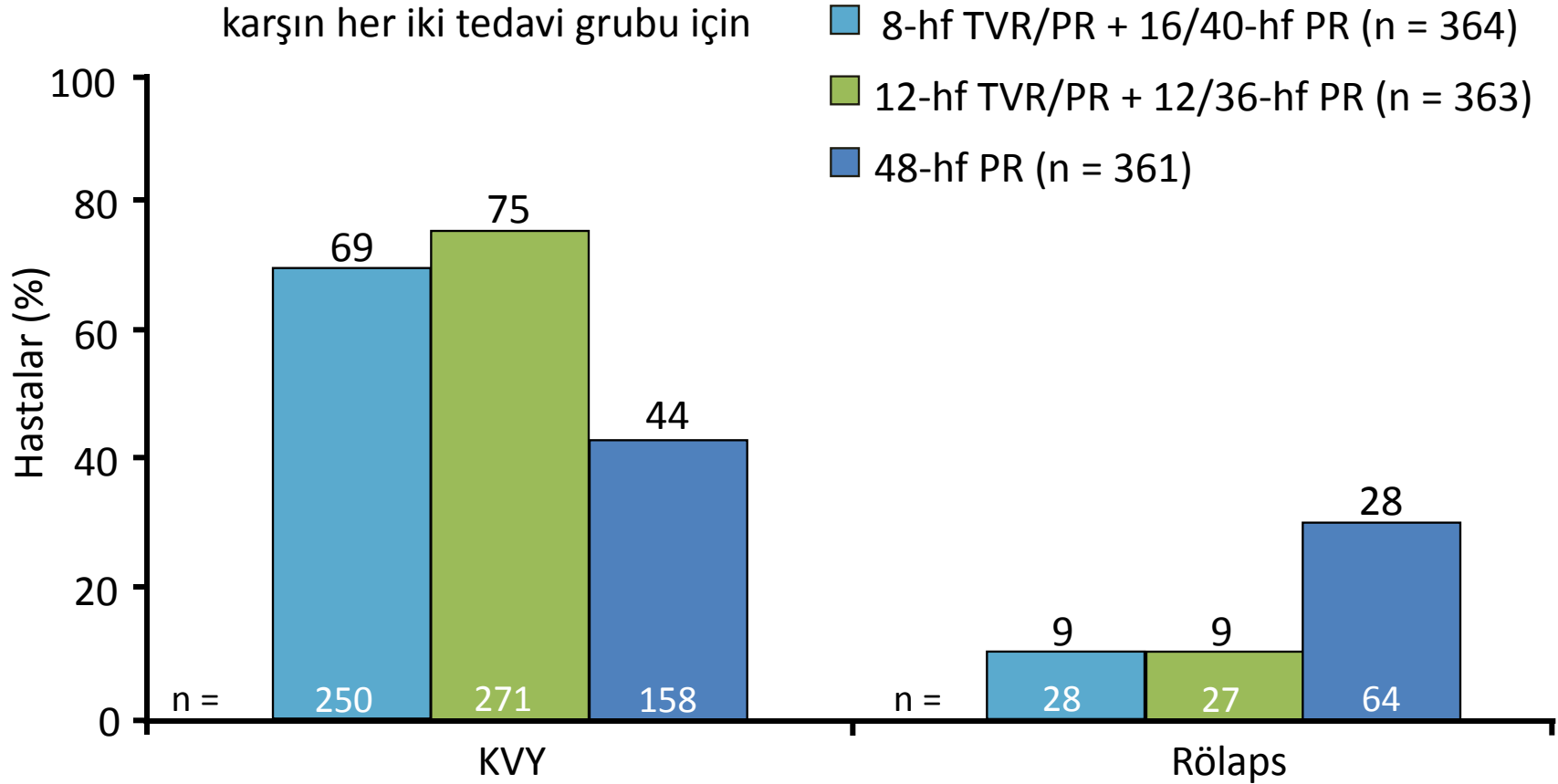
*TVR 750 mg q8h; pegIFN alfa-2a 180 µg/hf; kiloya ayarlı RBV 1000-1200 mg/gün.

[†]uHVVY uzamış hızlı virolojik yanıt= 4.ve 12.haftada HCV negatifliği

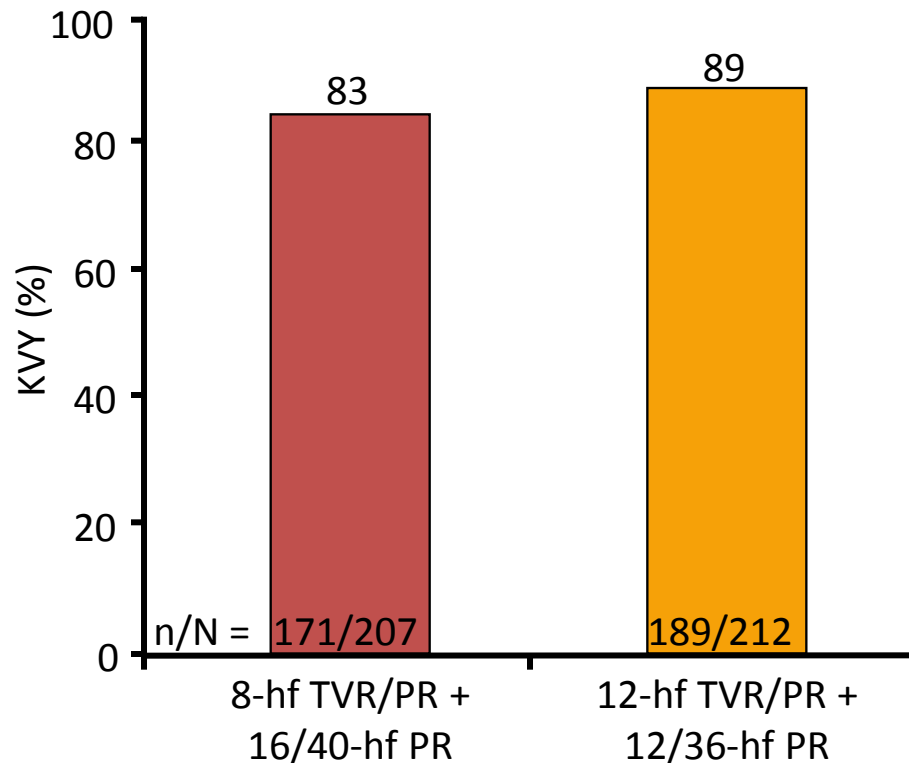
Jacobson IM, et al. AASLD 2010. Abstract 211.

ADVANCE: Genel KVY ve Rölaps oranları

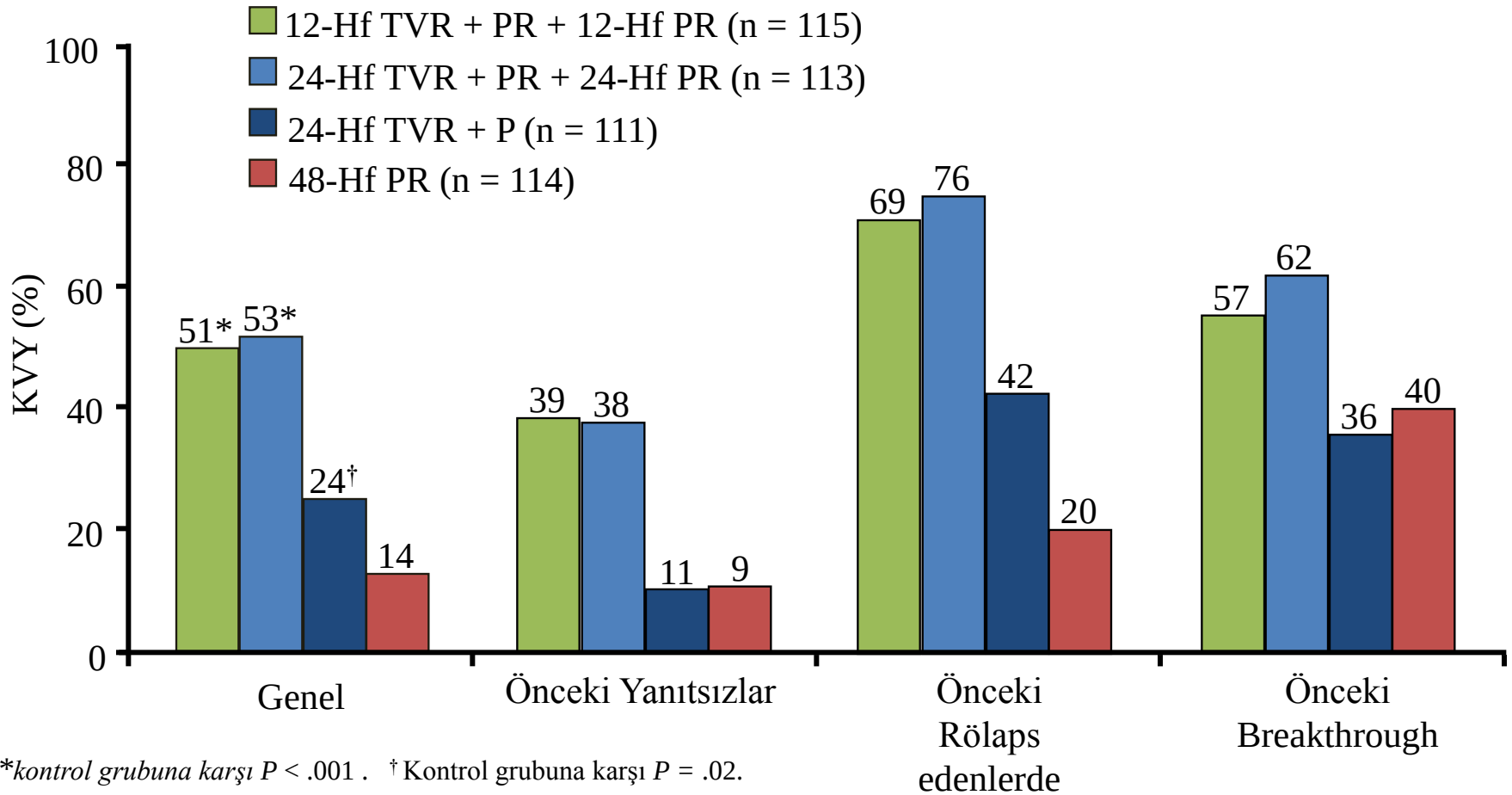
$P < .0001$ Kontrol grubuna
karşın her iki tedavi grubu için



ADVANCE: 24 hafta tedavi alan hastalarda KVV oranları



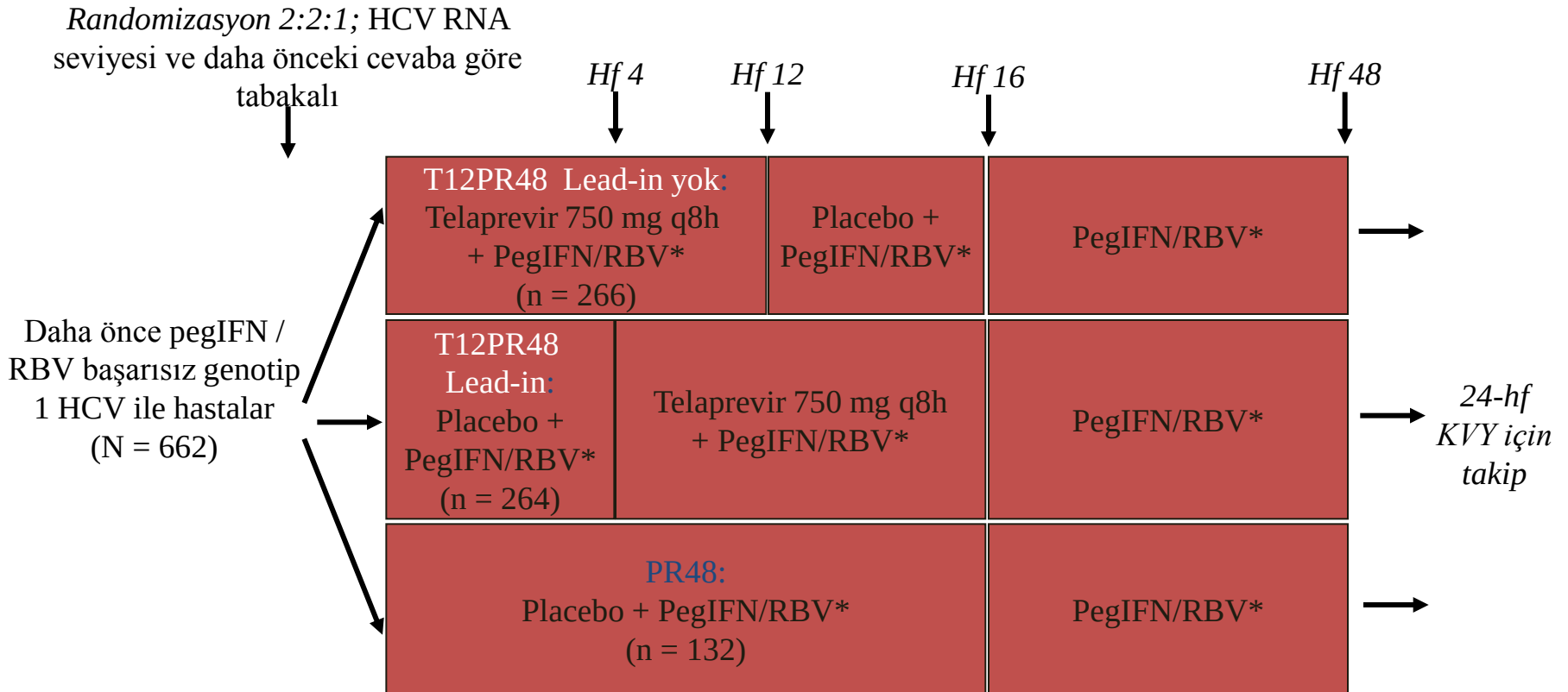
PROVE 3: Önceki Yanıta Göre KVV Oranları



*kontrol grubuna karşı $P < .001$. † Kontrol grubuna karşı $P = .02$.
McHutchison JG, et al. N Engl J Med. 2010;362:1292-1303.

Realize çalışması

- Uluslararası, çok merkezli, randomize, çift kör, plasebo kontrollü faz III çalışması



PR48, 48 hf pegIFN/RBV; q8h, every 8 hrs; T12, 12 hf telaprevir.

*PegIFN alfa-2a 180 µg/hf + RBV 1000-1200 mg/day.

Zeuzem S, et al. N Engl J Med. 2011;364:2417-2428

Ana bulgular

KVY, %	T12PR48 Lead-in Yok (n = 266)	T12PR48 Lead-in (n = 264)	PR48 (n = 132)
Relaps hastalar	83*	88*	24
Yanıtsız hastalar	41*	41*	9
▪ Kısmi yanıtsızlar	59*	54*	15
▪ Tam yanıtsızlar	29*	33*	5

* $P < .001$ vs pegIFN/RBV kontrol kolu.

Zeuzem S, et al. N Engl J Med. 2011;364:2417-2428.



- **4.2.13.E-2 - Kronik Hepatit C tedavisi**
- (1) HCV RNA'sı pozitif hastalarda genotip tayini ile tedaviye başlanabilir.
- (2) Kronik hepatit C tedavisinde interferon + ribavirin veya pegile interferon + ribavirin kombinasyonu kullanılır. Ribavirin kullanımı için kontrendikasyon bulunanlarda tek başına interferon veya pegile interferon kullanılabilir. Tek başına ribavirin kullanım endikasyonu yoktur.
- (3) Tedavi süresi, genotip 1 ve 4 için 48 haftadır. Tedavi başladıktan sonra 12 nci hafta sonunda HCV RNA düzeylerin 2 log (100 kat) azalmayanlarda tedavi süresi 16 haftayı geçemez. 24 üncü haftada HCV RNA pozitifliği devam eden hastalarda tedavi en geç 28 inci hafta sonunda kesilir. 16 ncı haftada 2 log (100 kat) azalan hastalarda ve 28 inci haftada HCV RNA (-) olan hastalarda HCV RNA analiz sonucu reçete veya raporda belirtilir. Bu süreler içinde komplikasyonlar nedeniyle tedaviye ara vermek zorunda kalınan hastalarda belirtilen haftalar içinde süreye tekabül eden dozda ilaç alınamamışsa ara verilme nedenleri gerekçeleri ile yeni raporda belirtilmek kaydıyla ilaç bu fıkarda belirtilen haftalık dozlara tamamlanır. Tedaviye devam kriterleri yeni rapora göre değerlendirilir.
- (4) Erişkin genotip 2 ve 3 hastalarda ribavirin dozu en fazla 800 mg/gün olacak şekilde verilir. Bu hastalarda gerek interferonun gerekse ribavirinin tedavi süresi en fazla 24 haftadır. Genotip 2 ve 3 hastaların tedavisinde 12 hafta sonundaki HCV RNA azalması koşulu aranmaz.
- (5) 3-18 yaş çocuklarda; ribavirin dozu 15 mg/kg/gün, maksimum 1200 mg/gün dür. Pegile interferon daha önce interferon tedavisi almamış hastalarda uygulanabilir.
- (6) Kompanse sirozu olan genotip I hastalarda (karaciğer biyopsisinde ISHAK skoruna göre evre 4 ve üzerinde olanlar veya trombosit sayısı 100.000 altında olanlarda veya protrombin zamanı kontrolün 3 saniye üzerinde olanlar) peginterferon + ribavirin + telaprevir tedavisi başlanabilir. Tedavi süresi 48 haftadır. Telaprevir 12 haftadan daha uzun süre kullanılamaz.



- **4.2.13.E-3 - Erişkin Kronik Hepatit C hastalarında yeniden tedavi**
-
- (1) Komplikasyonlar nedeniyle tedavisine 12 nci haftadan önce son verilmiş olan kronik hepatit C hastaları tedavi almamış hastalar ile aynı kurallara tabi olarak yeniden tedaviye alınabilirler.
- (2) İnterferon veya pegileinterferon monoterapisi alan ve cevapsız olan hastalar da tedavi almamış hastalar ile aynı kurallara tabi olarak pegileinterferon + ribavirin tedavisi verilebilir.
- (3) İnterferon + ribavirin veya pegileinterferon + ribavirin tedavisine cevap veren ancak nüks etmiş (tedavi bitiminde HCV RNA (-) olan ancak izleminde HCV RNA yeniden pozitifleşen) hastalar bir defaya mahsus olmak üzere aşağıdaki tedavi şemalarından yalnızca biri kullanılabilir.
- a) **Yeniden interferon + ribavirin veya pegileinterferon + ribavirin tedavisi alabilirler.** 16 ncı haftadan sonra tedavinin sürdürülebilmesi için 12 nci haftada bakılan HCV RNA (-) ya da 2 log (100 kat) azalmış olmalıdır. Tedavi süresi 48 haftayı geçemez.
- b) **Pegileinterferon + ribavirin + telaprevir (üçlü) tedavisi alabilirler. Bu hastalarda tedavinin 4 üncü haftasında HCV RNA bakılır.**
 - » Tedavinin 4 üncü haftasında bakılan HCV RNA (-) ise üçlü tedavi 12 haftaya, devamında pegileinterferon + ribavirin ile tedavi toplam 24 haftaya tamamlanır.
 - » Tedavinin 4 üncü haftasında bakılan HCV RNA (+) ise üçlü tedavi 12 haftaya, devamında pegileinterferon + ribavirin ile tedavi toplam 48 haftaya tamamlanır. Ancak tedaviye başlandıktan sonra 4 üncü hafta sonunda HCV RNA >1.000 IU/ml olanlarda tedavi 8 haftayı, 12 nci hafta sonunda HCV RNA >1.000 IU/ml olanlarda tedavi 16 haftayı geçemez. 24 üncü haftada HCV RNA pozitifliği devam eden hastalarda tedavi en geç 28 inci hafta sonunda kesilir.
- (4) İnterferon + ribavirin veya pegile interferon + ribavirin tedavisine cevap vermeyen 18 yaşının üzerindeki hastalarda yeniden pegileinterferon ve ribavirin tedavisi yapılamaz.

Multidisipliner team oluşturulmalı

- Hepatit tedavisinde deneyimli hekim
- Hemşire
- Farmakolog
- Psikiyatrist
- Sosyal destek elamanı



Telaprevir kombinasyon tedavisinin başlatılması için önerilen başlangıç değerleri:

- Hemoglobin: ≥ 12 g/dl (kadın); > 13 g/dl (erkek)
- Trombosit sayısı $\geq 90.000/\text{mm}^3$
- Mutlak nötrofil sayısı $\geq 1.500/\text{mm}^3$
- Yeterince kontrollü tiroid fonksiyonu (TSH)
- Hesaplanan kreatinin klirensi ≥ 50 ml/dk
- Potasyum ≥ 3.5 mmol/l

Hastaların takibi

- İnterferon+ ribavirin tedavisinin hematolojik yan etkileri nötropeni, anemi, trombositopeni ve lenfopenidir.
- Bu parametreler tedavinin 1,2,4 haftalarında ve sonrasında 4-8 hafta arayla takip edilmelidir.
- Hem boceprevir, hem de telaprevir özellikle sirotik hastalarda anemi riskini artırır.

İlaç etkileşimleri

- Telaprevir esas olarak sitokrom P450 CYP3A4 ile metabolize edilir.
- Telaprevir CYP3A4'ün kuvvetli bir inhibitörüdür.
- Bu nedenle birçok ilaçla etkileşimi söz konusu olacağı öngörüldüğünden, ayrıntılı bir şekilde diğer ilaçlarla etkileşimi araştırılmıştır.

edilenler ☐ İlk Adım ☐ sarus2 ☐ SarusPacs

www.hep-druginteractions.org

[Interaction Charts](#)[News & Archive](#)[Interaction Query Service](#)[About Us](#)[Pharmacology Resources](#)[Links](#)[Meetings](#)[Feedback](#)

Drug Interaction Charts

[Printable Charts](#)[View All](#)[View all HCV DAAs](#)[View all Interferons](#)[View all Nucleoside/tide Analogues](#)[Back to start](#)

Step 1	Choose one or more HEP drugs	Next >>
Step 2	Choose one or more combination classes	
Step 3	Choose one or more combination drugs	
Step 4	View results	

HCV DAAs

☐ Boceprevir☐ Sofosbuvir☒ Telaprevir

Interferons

☒ Peg-IFN alfa

Nucleoside/tide Analogues

☐ Adefovir☐ Entecavir☐ Lamivudine (HBV)☒ Ribavirin☐ Telbivudine☐ Tenofovir (HBV)[Next](#)

A | B | C | D | E | F | G | H | I | J | K | L | M | N | O | P | Q | R | S | T | U | V | W | X | Y | Z

☐ Abacavir	☐ Acarbose	☐ Acetazolamide
☐ Aciclovir	☐ Acitretin	☐ Adefovir
☐ Agomelatin	☐ Alendronic acid	☐ Alfentanil
☐ Alfuzosin	☐ Aliskiren	☐ Allopurinol
☐ Almotriptan	☐ Alprazolam	☐ Aluminium hydroxide
☐ Amantadine	☐ Amikacin	☐ Amiloride
☐ Aminoglycosides (IV)	☐ Amiodarone	☐ Amisulpride
☐ Amitriptyline	☐ Amlodipine	☐ Amodiaquine
☐ Amoxicillin	☐ Amphetamine	☐ Amphotericin B
☐ Ampicillin	☐ Anidulafungin	☐ Antacids
☐ Aripiprazole	☐ Artemether	☐ Artemisinin
☐ Artesunate	☐ Ascorbic acid (Vitamin C)	☒ Aspirin
☐ Astemizole	☐ Atazanavir	☐ Atenolol
☒ Atorvastatin	☐ Atovaquone	☐ Azathioprine
☐ Azithromycin	☐ Baclofen	☐ Beclometasone
☐ Benzylpenicillin	☐ Bepridil	☐ Bezafibrate
☐ Bisacodyl	☐ Bisoprolol	☐ Boceprevir
☐ Bosentan	☐ Brivudine	☐ Budesonide
☐ Bumetanide	☐ Buprenorphine	☐ Bupropion
☐ Canagliflozin	☐ Canine	☐ Canine

	These drugs should not be coadministered
	Potential interaction – may require close monitoring, alteration of drug dosage or timing of administration
	No clinically significant interaction expected
	This interaction has not been assessed
n/a	Data not available

If a drug is not listed it cannot automatically be assumed it is safe to coadminister.

 **NEW** - [click here to generate a personalised report in PDF format](#)

Analgesics	Telaprevir	Peg-IFN alfa	Ribavirin
Aspirin			
Antidiabetics	Telaprevir	Peg-IFN alfa	Ribavirin
Metformin			
Bronchodilators	Telaprevir	Peg-IFN alfa	Ribavirin
Montelukast			
Salbutamol			
Hepatitis C Directly Acting Antivirals (DAAs)	Telaprevir	Peg-IFN alfa	Ribavirin
Telaprevir	n/a		
Hepatitis Interferons	Telaprevir	Peg-IFN alfa	Ribavirin
Peg-IFN alfa		n/a	
Hepatitis Nucleoside/tide Analogues	Telaprevir	Peg-IFN alfa	Ribavirin
Ribavirin			n/a
Herbals/Supplements/Vitamins	Telaprevir	Peg-IFN alfa	Ribavirin
Folic acid			
Lipid Lowering Agents	Telaprevir	Peg-IFN alfa	Ribavirin
Atorvastatin			

Interaction Report from www.hep-druginteractions.org

Report ID: yunus19595

Date Produced: 15 May 2014

Anti-hepatitis Treatment	Co-medications
Peg-IFN alfa	Aspirin
Ribavirin	Atorvastatin
Telaprevir	Folic acid
	Metformin
	Montelukast
	Salbutamol

This report lists the potentially clinically significant interactions (i.e. "red" and "amber" classifications) for the drugs in the table above. Interactions with a "green" classification (i.e. no clinically significant interaction expected) have been checked but are not shown on this report.

For full details of all interactions, see www.hep-druginteractions.org.

Description of the interactions

Drugs that should not be co-administered (RED)

- **Telaprevir and Atorvastatin:** Note the difference between the European SPC (contraindicated) and the US Prescribing Information (avoid): the charts reflect the more cautious option. Coadministration increased atorvastatin C_{max} by 10.6-fold and AUC by 7.88-fold. Coadministration is contraindicated in the European SPC due to the potential for myopathy including rhabdomyolysis, but the US Prescribing Information states to avoid coadministration.

Potential interaction – may require close monitoring, alteration of drug dosage or timing of administration (AMBER)

- **Telaprevir and Metformin:** Coadministration has not been studied but, based on metabolism and clearance, a clinically significant interaction is unlikely as metformin is mainly excreted renally. However, metformin is contraindicated with hepatic insufficiency, acute alcohol intoxication, and alcoholism.

Information supplied and monitored by The Liverpool HEP Pharmacology Group. This report is provided for information only. It is not intended to replace a consultation with an appropriately qualified health professional. We aim to ensure that the information published in this report is accurate and consistent with current knowledge and practice. However, medical knowledge and practice is constantly evolving and individual cases may require specific advice that cannot be addressed through this report. The University of Liverpool, eMedFusion and their servants or agents shall not be responsible or in any way liable for the continued currency of the information or for any errors, omissions or inaccuracies in this publication whether arising from negligence or otherwise howsoever or for any consequences arising therefrom. The University of Liverpool and eMedFusion expressly exclude liability for errors, omissions or inaccuracies to the fullest extent permitted by law.

Hasta No	Ad ve Soyad	Cinsiyet	Yaş	Kilo	Daha önceki Pegileinterferon ve ribavirin tedavisine Yanıt	Kullanılan üçlü tedavi	Tedaviye Başlama Tarihi
1	F.G	K	60	100	Relaps	2A+RB+TVR 24 Hafta	14.02.13
2	A.Ç	E	53	93	Relaps	2A+RB+TVR 24 Hafta	03.03.03
3	N.A	E	61	90	Relaps	2A+RB+TVR 24 Hafta	06.03.13
4	S.T	K	61	65	Relaps	2A+RB+TVR 48 Hafta	25.03.13
5	T.A	E	37	73	Relaps	2A+RB+TVR 24 Hafta	02.04.2013
6	L.U	E	39	64	Relaps	2A+RB+TVR 24 Hafta	18.04.13
7	H.G	K	52	75	Relaps	2A+RB+TVR 24 Hafta	26.06.13
8	F.Ş	K	65	66	Relaps	2A+RB+TVR 24 Hafta	05.07.13
9	S.İ	K	27	56	Relaps	2A+RB+TVR 24 Hafta	05.11.2013

Hasta No	Ad ve Soyad	Hızlı Virolojik Yanıt	Erken Virolojik Yanıt	Tedavi sonu Yanıt	Kalıcı Virolojik Yanıt
1	F.G	Var	Var	Var	Var
2	A.Ç	Var	Var	Var	Var
3	N.A	Var	Var	Var	Var
4	S.T	Var	Var	Var	Sonuç bekleniyor
5	T.A	Şiddetli Döküntü Nedeniyle 4.günde Tedavi Kesildi			
6	L.U	Var	Var	Var	Var
7	H.G	Var	Var	Var	Var
8	F.Ş	Var	Hasta tedavinin 5.haftasında kendi isteğiyle tedaviyi kesti		
9	S.i	Var	Var	Var	Var

Yan etkiler

Hasta No	Ad ve Soyad	Grip benzeri belirtiler	Zayıflama	Tiroid fonksiyon bozukluğu	Saç Dökülmesi
1	F.G	Var	Var	Yok	Yok
2	A.Ç	Var	Yok	Yok	Var
3	N.A	Var	Var	Yok	Var
4	S.T	Var	Var	Yok	Var
5	T.A	Yok	Yok	Yok	Yok
6	L.U	Yok	Var	Yok	Yok
7	H.G	Var	Yok	Yok	Yok
8	F.Ş	Var	Var	Yok	Yok
9	S.i	Var	Var	Yok	Var

Hasta No	Ad ve Soyad	Döküntü	Tat alma Bozukluğu	Anorektal Kaşıntı
1	F.G	Yok	Var	Yok
2	A.Ç	Var(Hafif)	Var	Yok
3	N.A	Var(Hafif)	Var	Yok
4	S.T	Var(Hafif)	Var	Yok
5	T.A	Var(Şiddetli, Tedavi kesildi)	Yok	Yok
6	L.U	Yok	Yok	Yok
7	H.G	Yok	Var	Var
8	F.Ş	Yok	Var	Yok
9	S.i	Yok	Yok	Yok

Hasta No	Ad ve Soyad	Anemi	Lökopeni	Trombositopeni
1	F.G	Var(transfüzyon + ribavirin doz azaltımı)	Yok	Yok
2	A.Ç	Yok	Yok	Yok
3	N.A	Yok	Yok	Yok
4	S.T	Var(Ribavirin doz azaltımı)	Yok	Var(interferon doz azaltımı)
5	T.A	??????????	??????????	??????????
6	L.U	Var(Ribavirin doz azaltımı)	Yok	Yok
7	H.G	Var(transfüzyon + ribavirin doz azaltımı)	Yok	Yok
8	F.Ş	????????????	????????????	????????????
9	S.İ	Var(transfüzyon + ribavirin doz azaltımı)	Yok	Yok

OLGU 1-Döküntü

- T.A, Taşra hastası
- 37 Yaşında
- Erkek hasta
- 2010 yılında Pegileinterferon alfa 2a + ribavirin kullanımı ve tedavi sonrası relaps var
- Ek hastalığı yok, herhangi bir ilaç kullanmıyor

OLGU 1-Döküntü

Lab bulguları;

- HCV RNA 20700 IU/ml
- Genotip: 1
- WBC: 5300 /mm³
- HGB: 15,8 g/dL
- Trombosit: 183 bin/ mm³
- ALT:26 U/L
- AST: 20 U/L
- Üre: 19 mg/dL
- Kreatinin: 0,8 mg/dL
- T3: 3.8 pg/mL
- T4: 1.1 ng/mL
- TSH: 1,53 mIU/L

Olgu 1

- 02.04.2013 tarihinde
 - Pegileinterferon alfa 2a 180 mikrogram/haftada bir
 - Ribavirin 1000 mg/gün iki dozda
 - Telaprevir 3 x 750 mg başlandı

15 gün sonra kontrole çağrıldı

Olgu 1

05.04.2013

- Vücudunda yaygın kaşıntı ve döküntüden şikayet ediyor
- Hastaya hemen mahallinde hastaneye başvurması ve cildiye muayenesi önerildi
- Cildiye hastayı acilde gördü ve yatış verdi
- Takip eden cildiye hekimiyle görüşüldü, hastanın yaygın cild döküntüsü olduğu ve yatarak tedavisinin gerektiği belirtildi
- Hepatit C için başlanan ilaçlara devam edildi

Olgu 1

- 06.04.2013
- Hasta tekrar aradı ve döküntülerinin arttığını, cildiye hekiminin benimle görüşmek istediğini söyledi
- Cildiye hekimi lezyonların vücudun yüzde elliden fazlasını etkilediğini, hepatit C nedeniyle kullandığı ilaçları kesmek istediğini, hayati tehlike oluşabileceğini belirtti.
- Ribavirine devam edildi, telaprevir kesildi.



Olgu 1

08.02.2013

- Cild lezyonları düzelen hasta taburcu edildi.
- Hastayla hepatit C tedavisi ayrıntılı görüşüldü, tedaviye ikili devam etme görüşü benimsendi
- İkili tedaviyle ciddi yan etki görülmedi, döküntü ortaya çıkmadı
- İkili tedavi 48 haftaya tamamlandı
- EVY +, TSY +, KVV için tedavi sonu 24.hafta bekleniyor

Telaprevir: Yan etki ve tedavi kesilmesi

- ADVANCE’da kontrol grubuna karşın TVR kolunda kaşıntı, döküntü ve anemi daha sık rapor edildi.

Sonuç, %	8-hf TVR/PR + 16/40-hf PR (n = 364)	12-hf TVR/PR + 12/36-hf PR (n = 363)	48-hf PR (n = 361)
Yan etki, %			
▪ Kaşıntı	45	50	36
▪ Döküntü	35	37	24
▪ Anemi	39	37	19
Döküntü sebebiyle TVR/placebo kesilmesi	5	7	1
Döküntü sebebiyle tüm ilaçların kesilmesi	0.5	1.4	0

Rash* during telaprevir treatment period in placebo-controlled Phase II and III studies

Proportion (%) of patients with	Pooled placebo-controlled Phase II and III studies T12/PR (N=1346)
Incidence of rash during telaprevir/placebo treatment period: Telaprevir/PR vs Placebo/PR48	55 vs 33
Severity	
Mild	37
Moderate	14
At least Severe	5
Permanent stop of telaprevir only	5.8

The median time to onset of the first rash event during the telaprevir treatment phase in the T12/PR group of the pooled placebo-controlled Phase II/III studies was 25 days

RAŞ

Kutanöz reaksiyonlarının görünüm ve yaygınlığı

Kutanöz reaksiyonlarını izleme ve ciddi döküntülerde Telaprevir, ribavirin ve peginterferon alfa'nın kesilmesi hakkındaki öneriler

Hafif döküntü: lokalize deri döküntüsü ve/veya kısıtlı dağılımda deri döküntüsü (vücutta birkaç izole alanda)

Döküntüler iyileşene kadar progresyon ve sistemik semptomlar açısından izleyiniz.

Kutanöz reaksiyonlarının görünüm ve yaygınlığı

Orta şiddette döküntü: Vücut yüzeyinin %50 veya altındaki alanını kaplayan yaygın döküntü

Kutanöz reaksiyonlarını izleme ve ciddi döküntülerde INCIVO, ribavirin ve peginterferon alfa'nın kesilmesi hakkındaki öneriler

Döküntüler iyileşene kadar progresyon ve sistemik semptomlar açısından izleyiniz. Dermatoloji konsültasyonu istenebilir. Progresyon gösteren orta şiddette döküntü durumunda **Telaprevir** kalıcı olarak kesilmelidir. **Telaprevir** kesildikten sonraki 7 günde döküntülerde düzelme görülmezse ribavirin kesilmelidir. Telaprevir kesilmesini takiben döküntüler kötüleşirse, ribavirinin daha erken kesilmesi düşünülmelidir. Kesilmesi medikal olarak gerekmiyorsa, peginterferon alfa tedavisine devam edilebilir. Ağır döküntüye (vücut yüzeyinin %50'sinden fazla alanda döküntü) doğru ilerleyen orta şiddette döküntü durumunda **Telaprevir** tedavisi kalıcı olarak sonlandırılmalıdır

Kutanöz reaksiyonlarının görünüm ve yaygınlığı

Ciddi döküntü: **Vücut yüzeyinin %50'sinden fazlasını kaplayan yaygın döküntü** ya da önemli sistemik semptomlar, mukoza ülserasyonları, hedef lezyonlar ve epidermal ayrılmayla birlikte olan döküntüler

Kutanöz reaksiyonlarını izleme ve ciddi döküntülerde INCIVO, ribavirin ve peginterferon alfa'nın kesilmesi hakkındaki öneriler

Telaprevir tedavisi kalıcı olarak hemen sonlandırılmalıdır. Dermatoloji konsültasyonu önerilir. Döküntüler iyileşene kadar progresyon ve sistemik semptomlar açısından izleyiniz. **Peginterferon alfa ve ribavirin tedavisine devam edilebilir.** Telaprevir kesildikten sonraki 7 günde döküntülerde düzelme görülmezse sırasıyla ya da eş zamanlı olarak ribavirin ve/veya peginterferon alfa tedavisinin sonlandırılması veya ara verilmesi düşünülmelidir. Medikal olarak gerekirse, ribavirin ve peginterferon alfa daha erken sonlandırılabilir veya ara verilebilir.

Kutanöz reaksiyonlarının görünüm ve yaygınlığı

Yaygın büllöz döküntü kuşkusu ya da tanısı, DRESS, Stevens-Johnson sendromu / toksik epidermal nekroliz, akut jeneralize ekzantematöz püstüloz, eritema multiform

Kutanöz reaksiyonlarını izleme ve ciddi döküntülerde INCIVO, ribavirin ve peginterferon alfa'nın kesilmesi hakkındaki öneriler

Telaprevir peginterferon alfa ve ribavirin tedavisi kalıcı olarak hemen sonlandırılmalıdır. Dermatoloji konsültasyonu istenmelidir.

Olgu 2

- F.G
- 61 Yaşında, 100 kilo
- Kadın Hasta
- 2009 yılında Pegileinterferon alfa 2b + ribavirin kullanımı ve tedavi sonrası relaps
- KOAH,DM ve kolesterol yüksekliği mevcut.

Olgu 2

- HCV RNA: 369 000 IU/ml
- Genotip 1
- AST:19 U/L
- ALT:18 U/L
- Üre: 30 mg/dL
- TSH: Normal sınırlarda

Olgu 2

- 14.02.2013 tarihinde
 - Pegileinterferon alfa 2a 180 mikrogram/haftada bir
 - Ribavirin 1200 mg/gün iki dozda
 - Telaprevir 3 x 750 mg başlandı
 - İlaç etkileşimleri dikkate alınarak kullandığı ilaçlar kesildi veya değiştirildi

	These drugs should not be coadministered
	Potential interaction – may require close monitoring, alteration of drug dosage or timing of administration
	No clinically significant interaction expected
	This interaction has not been assessed
n/a	Data not available

If a drug is not listed it cannot automatically be assumed it is safe to coadminister.

 [NEW - click here to generate a personalised report in PDF format](#)

Analgesics	Telaprevir	Peg-IFN alfa	Ribavirin
Aspirin			
Antidiabetics	Telaprevir	Peg-IFN alfa	Ribavirin
Metformin			
Bronchodilators	Telaprevir	Peg-IFN alfa	Ribavirin
Montelukast			
Salbutamol			
Hepatitis C Directly Acting Antivirals (DAAs)	Telaprevir	Peg-IFN alfa	Ribavirin
Telaprevir	n/a		
Hepatitis Interferons	Telaprevir	Peg-IFN alfa	Ribavirin
Peg-IFN alfa		n/a	
Hepatitis Nucleoside/tide Analogues	Telaprevir	Peg-IFN alfa	Ribavirin
Ribavirin			n/a
Herbals/Supplements/Vitamins	Telaprevir	Peg-IFN alfa	Ribavirin
Folic acid			
Lipid Lowering Agents	Telaprevir	Peg-IFN alfa	Ribavirin
Atorvastatin			

	Tedavi Öncesi 14.02.2013	2.Hafta 25.02.2013	4.Hafta 12.03.2013
WBC (mm ³)	7400	4700	3900
HGB (g/dL)	13,1	11.3	9,2
PLT (mm ³)	146 bin	119 bin	114 bin
HCV RNA (kopya/ml)	369000 IU/mL		Negatif
		Tedaviye devam	Ribavirin dozu 1000 mg düşüldü

	Tedavi Öncesi 14.02.2013	2.Hafta 25.02.2013	4.Hafta 12.03.2013	8.Hafta 02.04.2013
WBC	7400	4700	3900	4700
HGB	13,1	11.3	9,2	7,4
PLT	146 bin	119 bin	114 bin	122 bin
HCV RNA	369000 IU/mL		Negatif	
		Tedaviye devam	Ribavirin dozu 1000 mg düşüldü	2 Ü eritrosit süsp. HGB 10,6 RİB 800 mg devam

	Tedavi Öncesi 14.02.2013	2.Hafta 25.02.2013	4.Hafta 12.03.2013	8.Hafta 02.04.2013	12.Hafta 02.05.2013
WBC	7400	4700	3900	4700	2800
HGB	13,1	11.3	9,2	7,4 (10,6)	7,7 (10,7)
PLT	146 bin	119 bin	114 bin	122 bin	87 bin
HCV RNA	369000 IU/mL		Negatif		Negatif
		Tedaviye devam	Ribavirin dozu 1000 mg düşüldü	2 Ü eritrosit süsp. HGB 10,6 RiB 800 mg devam	2 Ü eritrosit süsp. HGB 10,7 Ribavirin dozu 600 mg düşüldü

	Tedavi Öncesi 14.02.2013	2.Hafta 25.02.2013	4.Hafta 12.03.2013	8.Hafta 02.04.2013	12.Hafta 02.05.2013	13.Hafta 09.05.2013
WBC	7400	4700	3900	4700	2800	3000
HGB	13,1	11.3	9,2	7,4 (10,6)	7,7 (10,7)	9,5
PLT	146 bin	119 bin	114 bin	122 bin	93 bin	87bin
HCV RNA	369000 IU/mL		Negatif		Negatif	
		Tedaviye devam	Ribavirin dozu 1000 mg düşüldü	2 Ü eritrosit süsp. HGB 10,6 RİB 800 mg devam	2 Ü eritrosit süsp. HGB 10,7 Ribavirin dozu 600 mg düşüldü	Ribavirin dozu 600 mg ile devam edildi.

	Tedavi Öncesi 14.02.2013	2.Hafta 25.02.2013	4.Hafta 12.03.2013	8.Hafta 02.04.2013	12.Hafta 02.05.2013	13.Hafta 09.05.2013	18.06.2013
WBC	7400	4700	3900	4700	2800	3000	3400
HGB	13,1	11.3	9,2	7,4 (10,6)	7,7 (10,7)	9,5	7,7 (10,7)
PLT	146 bin	119 bin	114 bin	122 bin	93 bin	87bin	98bin
HCV RNA	369000 IU/mL		Negatif		Negatif		
		Tedaviye devam	Ribavirin dozu 1000 mg düşüldü	2 Ü eritrosit süsp. HGB 10,6 RİB 800 mg devam	2 Ü eritrosit süsp. HGB 10,7 Ribavirin dozu 600 mg düşüldü	Ribavirin dozu 600 mg ile devam edildi.	2 Ü eritrosit süsp. HGB 10,7 RİB 600 mg devam

	Tedavi Öncesi 14.02.2013	2.Hafta 25.02.2013	4.Hafta 12.03.2013	7.Hafta 02.04.2013	11.Hafta 02.05.2013	12.Hafta 09.05.2013	17.Hafta 13.06.2013	21.hafta 05.07.2013	24.Hafta 29.07.2013
WBC	7400	4700	3900	4700	2800	3000	3400	3800	2300
HGB	13,1	11.3	9,2	7,4 (10,6)	7,7 (10,7)	9,5	7,7 (10,7)	9,6	8.0
PLT	146 bin	119 bin	114 bin	122 bin	93 bin	87bin	98bin	119 bin	92 bin
HCV RNA	369000 IU/mL		Negatif		Negatif				Negatif
		Tedaviye devam	Ribavirin dozu 1000 mg düşüldü	2 Ü eritrosit süsp. HGB 10,6 RİB 800 mg devam	2 Ü eritrosit süsp. HGB 10,7 Ribavirin dozu 600 mg düşüldü	Ribavirin dozu 600 mg ile devam edildi.	2 Ü eritrosit süsp. HGB 10,7 RİB 600 mg devam	RİB 600 mg devam	Tedavi sonu

Anemi

- Anemi telaprevir ve boceprevir ile üçlü tedavide en önemli yan etkilerden biridir.
- İkili tedavide ribavirinin anemi yan etkisine aditif bir etki etki söz konusudur ve hemoglobin ikili tedaviye göre 1 gr daha fazla düşer
- Anemi tedavisinde
 - ribavirin doz azaltımı,
 - eritrosit tranfüzyonu
 - eritropoetik growth faktör
- Eritropoetik growth faktör kullanımı ülkemizde kronik hepatit C’de onaylı değildir.

Ribavirin Doz Azaltımı

- Ribavirin doz azaltımında amaç;
 - Ribavirinin antiviral etkisini gösterebileceği düzeyin altına inmeden ve hemoglobinin yükselmesini izin verecek doza indirmektir.

Ribavirin Doz Azaltımı

- Telaprevir ve boceprevir ile üçlü tedavide ribavirin doz azaltımının KYY de kısmi bir azalmaya yol açsa da istatistiksel olarak anlamlı olmadığı gösterilmiştir (ADVANCE ve ILLUMINATE çalışmaları)
- Anemi HCV tedavisini zorlaştırsada, hem ikili tedavide, hem de telaprevir ve boceprevir ile yapılan üçlü tedavide kalıcı viral yanıtı artırmaktadır:
 - İkili tedavide: Anemi varsa KYY %43.7, anemi yoksa %29,9 (İDEAL çalışması)
 - Boceprevir ile üçlü tedavide anemi varsa %72,5, anemi yoksa %58.4 (SPRINT-2 çalışması, naiv hastalarda)

Ribavirin Doz Azaltımı

- Hgb < 10 g/dL ise doz 200 mg azaltılır. Başlangıç dozu 1400 mg olan hastalarda 400 mg azaltılmalıdır.
- Eğer hasta boceprevir ve ribavirin alıyorsa ribavirin dozu 600 mg inilmelidir
- Eğer hemoglobin 8,5 gr/dL nin altına iniliyorsa , ribavirin geçici olarak 1 hafta kesilip, tekrar 600 mg olarak başlayabilir.

EASL önerileri

- Hemoglobin <10 g/dl ise ribavirin dozu 200 mg olarak tedrici azaltılmalıdır.
- Üçlü tedavi alan hastalarda özellikle başlangıç hemoglobin düzeyi düşük ise, hemoglobin düzeyinde hızlı düşüş varsa ribavirin dozunda daha hızlı bir azaltma yapılmalıdır.
- Hemoglobin <8.5 g/dl ise ribavirin kesilmelidir

Eritrosit transfüzyonu

- Ribavirin doz azaltımına veya EPO kullanımına rağmen hemoglobin <8.5 g/dL inerse eritrosit süspansiyonu tranfüzyonu zorunludur.
- İskemik kalp hastalığı vb.durumlarda eşik daha yüksekte tutulmalıdır, çünkü bu hastalar anemiye daha az tolere ederler.

Anemi

- Anemi kontrolü için eğer ribavirin kalıcı olarak kesilecekse, telaprevirde kalıcı olarak kesilmek zorundadır.
- Anemi için telaprevir kesilecek ise, hastalar peginterferon alfa ve ribavirin ile tedaviye devam edebilir.
- Ribavirin, doz değişikliği yapılarak yeniden başlatılabilir.
- Telaprevir dozu azaltılamaz ve eğer telaprevir kesilirse yeniden başlatılamaz.

