

Hepatit C Tedavisinde Yeni Seçenekler

Füsun Zeynep Akçam

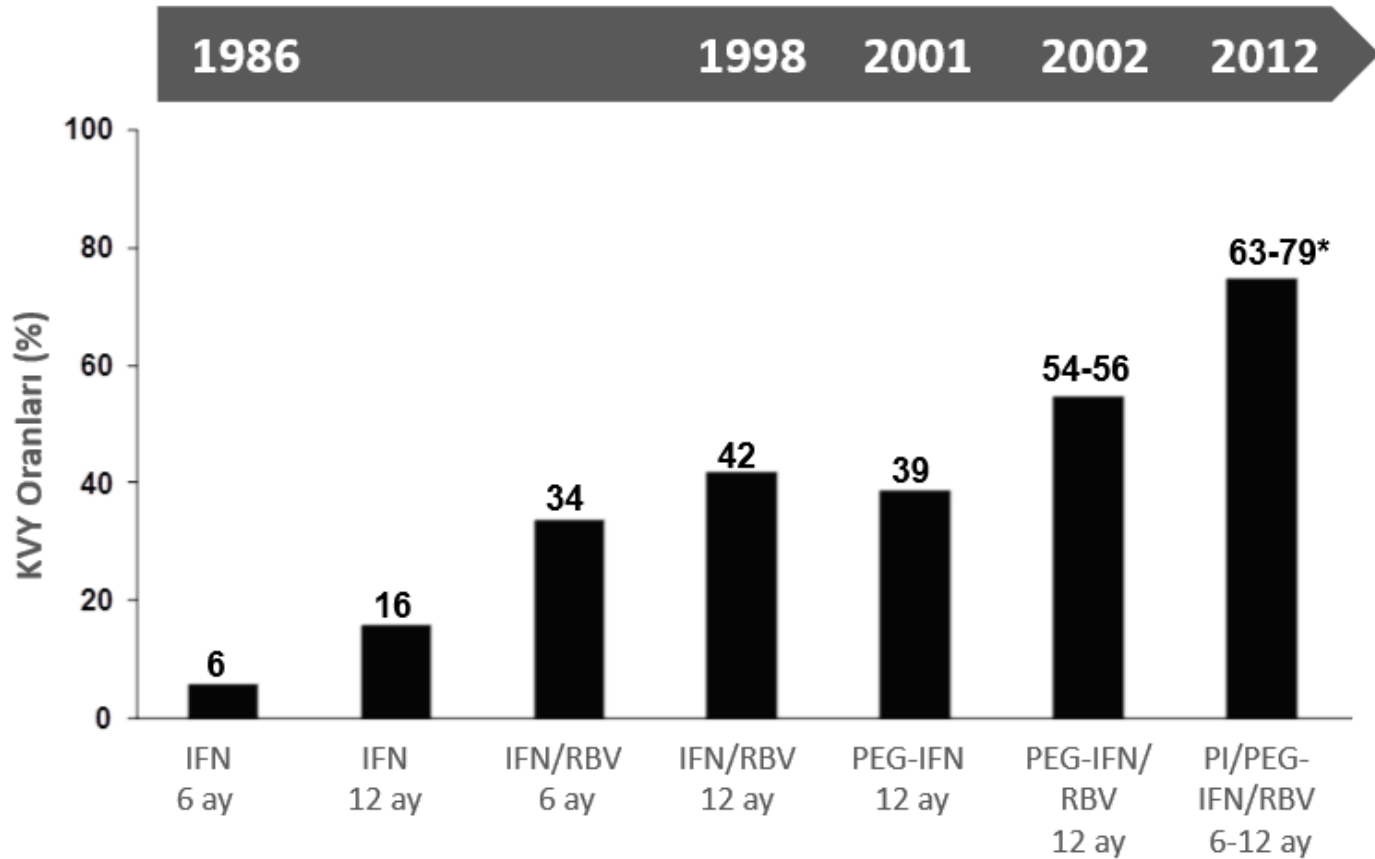
SDÜ Tıp Fakültesi

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD

Yeni ilaç gereksinimi

- Hepatit C'de uygulanan mevcut standart tedavi olan **pegile interferon + ribavirin** ile genel popülasyonda %50 civarında başarı oranları elde edilmektedir
 - Genotip 1, 4 ve 5
- Genotip 2 ve 3'te başarı oranları %80'lere kadar çıkabilmiştir
- Bu kombinasyon tedavisi (pegile interferon+ribavirin) ile kalıcı virolojik yanıt önceki tedavilere kıyasla artmışsa da hem **daha yüksek oranların hedeflenmesi** hem de interferonun tedaviyi tamamlatamayan **yan etkilerinin** sık görülmesi hepatit C tedavisinde yeni arayışların nedeni olmuştur

Kalıcı viral yanıt oranlarında iyileşme

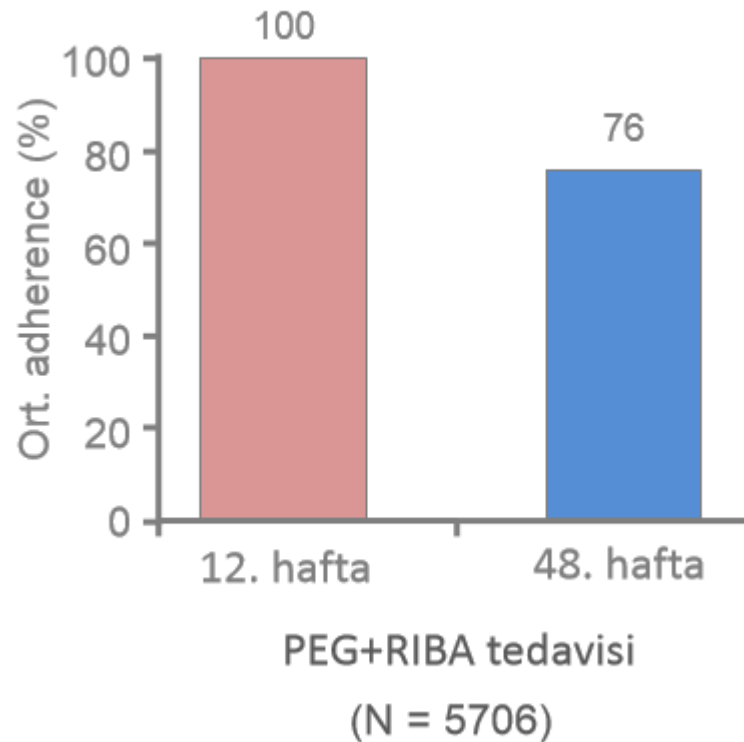


İnterferon bazlı tedavi protokolleri

- Hastaların yönetimi zor
 - Tedavinin kontrendike olduğu durumlar
 - Kontrol edilemeyen depresif hastalık yada psikozlar
 - Kontrol edilemeyen epilepsi
 - Gebelik/korunmayı kabul etmeyen çiftler
 - Eşlik eden ciddi hastalık
 - Deneyim gerektiren durumlar
 - Dekompanse karaciğer hastaları
 - Hemodiyaliz hastaları

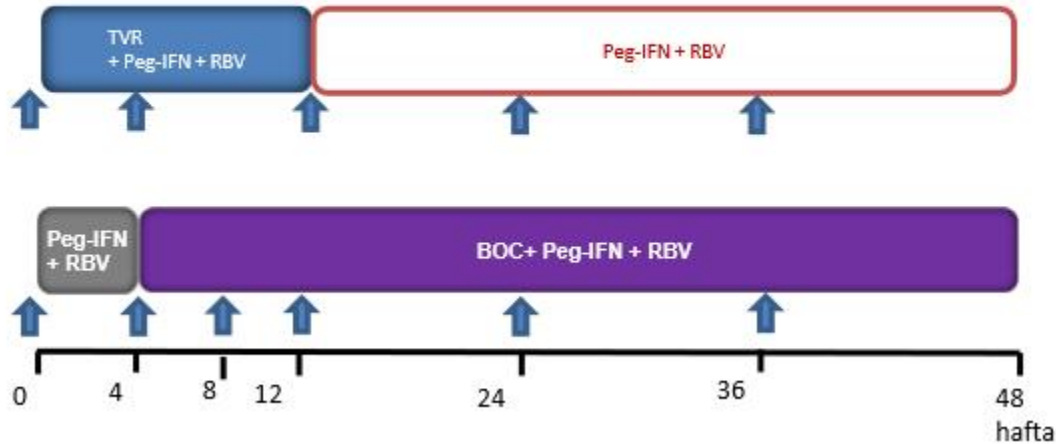
Tedaviye uyum

- Peginterferon+ribavirin tedavilerinde tedaviye uyum süre uzadıkça azalır



Kullanım güçlüğü

- Enjeksiyon uygulaması ve tablet yükü tedaviye uyumu en çok etkileyen faktörlerdir



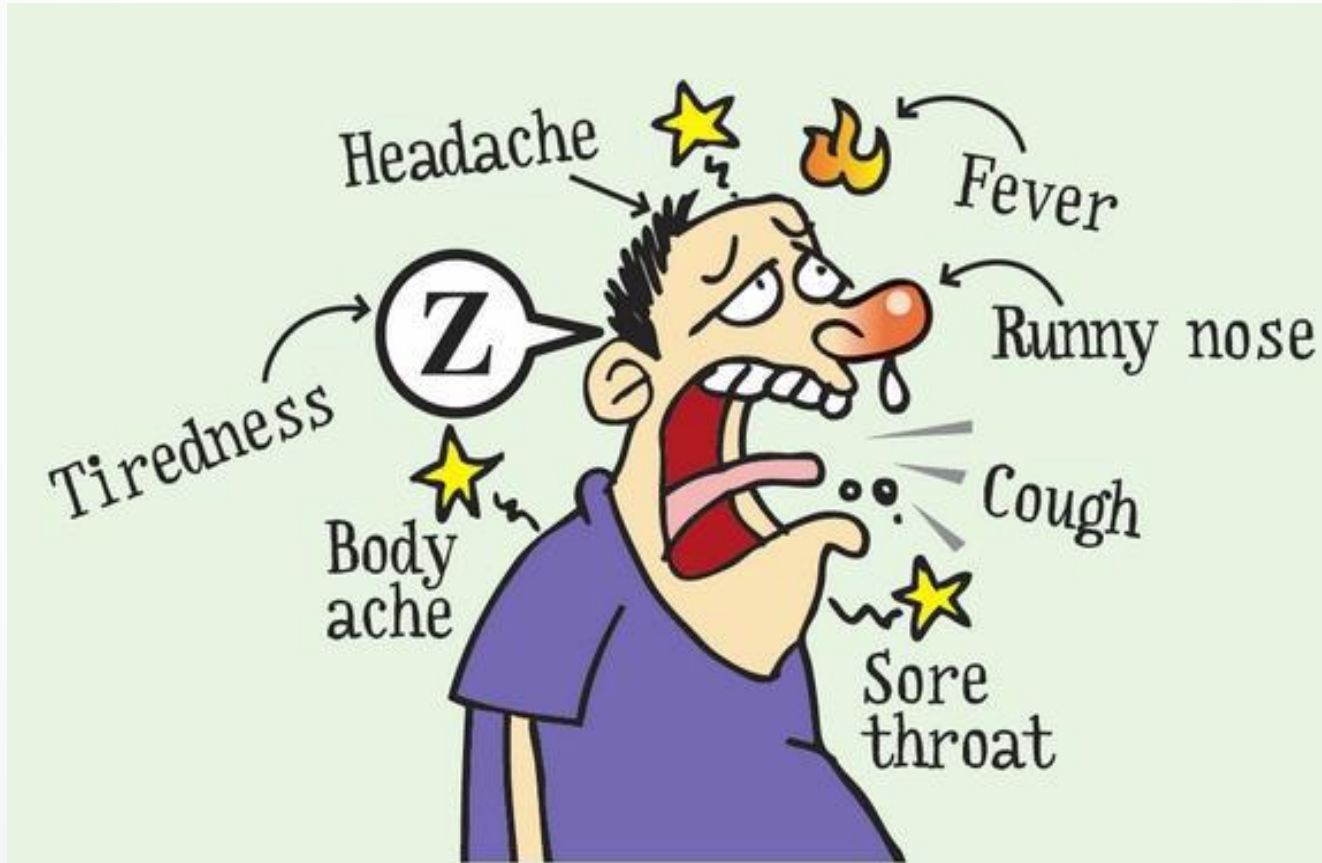
Yan etkiler-peginterferon

Sistem	Etkiler
Sistemik	Yorgunluk, baş ağrısı, ateş, kas ağrıları, bulantı-kusma, kilo kaybı, diyare
Nörolojik	Konsantrasyon bozukluğu, uyku bozuklukları, deliryum, tinnitus
Psikolojik	Depresyon, huzursuzluk, libido azlığı, paranoid ve suisid düşünceler
Hematolojik	Anemi, trombositopeni, pansitopeni
İmmünolojik	Bakteriyel enfeksiyonlara duyarlılık
Otoimmün	Hipertiroidi, hipotiroidi, diyabet, otoantikör gelişmesi
Diğer	Proteinüri, nefrotik sendrom, kardiyak aritmi, kalp yetmezliği

Yan etkiler-ribavirin

Sistem	Etkiler
Sistemik	Dispepsi, bulantı-kusma, kilo değişiklikleri
Hematolojik	Anemi, lökopeni, trombositopeni
Kardiyak	Taşikardi, ritim bozuklukları
Nörolojik	Baş ağrısı, baş dönmesi, tremor, parestezi
Psikolojik	Uykusuzluk, irritabilite, depresyon

Ben hastalığı alayım





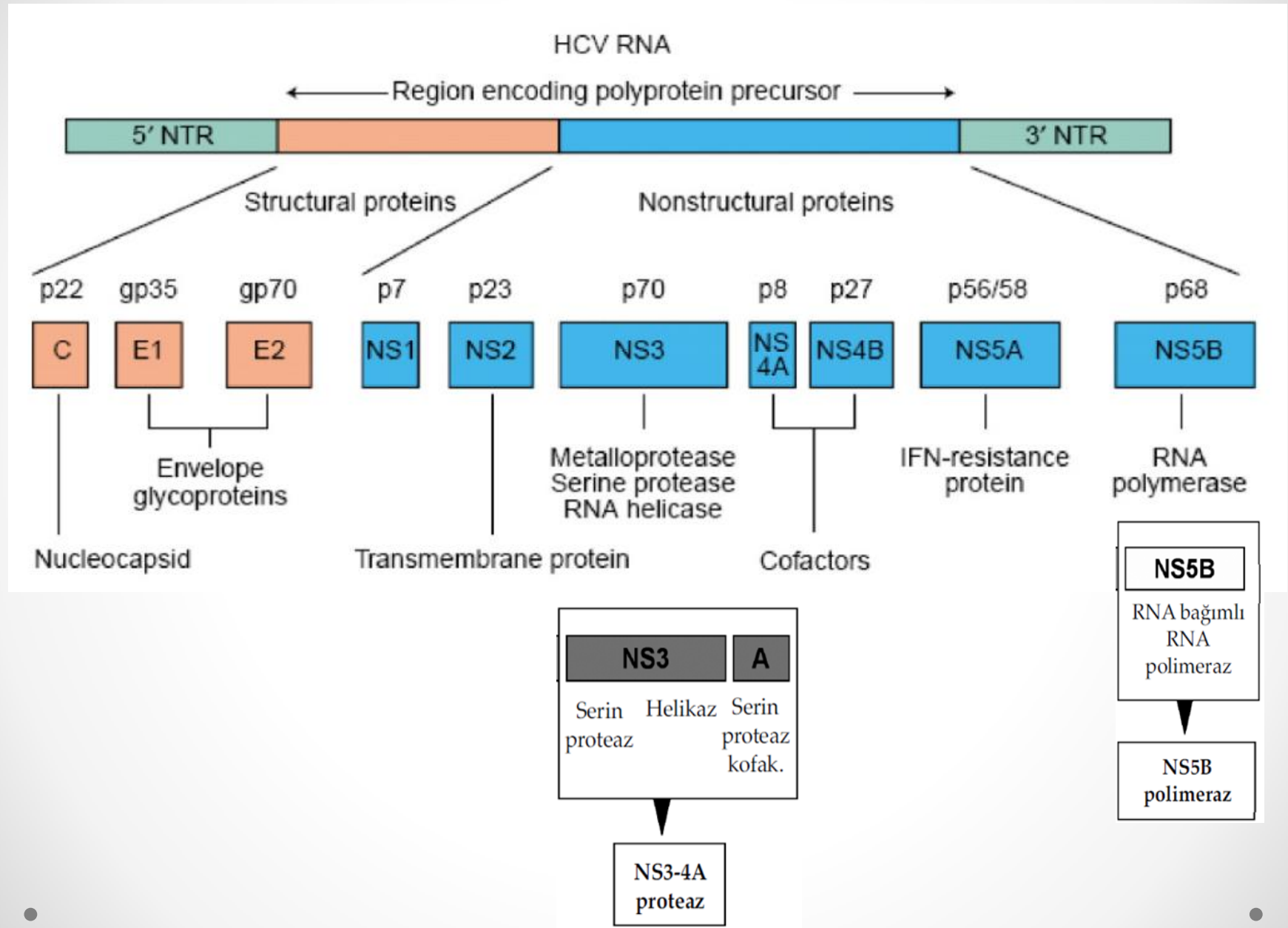
Doğrudan etkili antiviral ilaçlar

- HCV tedavisindeki direk etkili antiviral ilaçlarda üç ana grup mevcut
 - NS3/4A proteaz inhibitörleri
 - NS5A inhibitörleri
 - NS5B polimeraz inhibitörleri
 - Nükleozid bazlı inhibitörler
 - Non-nükleozid bazlı inhibitörler

Doğrudan etkili antiviral ilaçlar

- NS3/4A proteaz inhibitörleri
 - Telaprevir
 - Boceprevir
 - Simeprevir
 - Paritaprevir
 - Asunaprevir
- NS5A inhibitörleri
 - Ombitasvir
 - Daclatasvir
 - Ledipasvir
- NS5B polimeraz inhibitörleri
 - Sofosbuvir (nükleotit analogu)
 - Dasabuvir (non-nükleotit analogo)

HCV genomunun şematik yapısı ve ilaç hedefleri



Mevcut proteaz inhibitörlü tedavilerin kısıtlılığı

- Etkinlik
 - İnterferon yanıtına bağımlıdırlar
- Tolerabilite
 - Peginterferon+ribavirinden daha fazla yan etki görülür
- Tedavi rejimleri
 - Komplikedir
 - Tablet fazlalığı uyumu bozan bir faktördür
- İlaç etkileşimleri
 - Sık kullanılan birçok ilaçla önemli etkileşimleri vardır
- Özel gruplar
 - Sirozda kısıtlı

Effectiveness of telaprevir or boceprevir in treatment-experienced patients with HCV genotype 1 infection and cirrhosis.

Hézode C¹, Fontaine H², Dorival C³, Zoulim F⁴, Larrey D⁵, Canva V⁶, De Ledinghen V⁷, Poynard T⁸, Samuel D⁹, Bourliere M¹⁰, Alric L¹¹, Raabe JJ¹², Zarski JP¹³, Marcellin P¹⁴, Riachi G¹⁵, Bernard PH¹⁶, Loustaud-Ratti V¹⁷, Chazouilleres O¹⁸, Abergel A¹⁹, Guyader D²⁰, Metivier S²¹, Tran A²², Di Martino V²³, Causse X²⁴, Dao T²⁵, Lucidarme D²⁶, Portal J²⁷, Cacoub P²⁸, Gournay J²⁹, Grando-Lemaire V³⁰, Hillon P³¹, Attali P³², Fontanges T³³, Rosa I³⁴, Petrov-Sanchez V³⁵, Barthe Y³, Pawlotsky JM³⁶, Pol S², Carrat F³⁷, Bronowicki JP³⁸, CUPIC Study Group.

+ Author information

Abstract

BACKGROUND & AIMS: We investigated the effectiveness of the protease inhibitors peginterferon and ribavirin in treatment-experienced patients with hepatitis C virus (HCV) genotype 1 infection and cirrhosis.

METHODS: In the Compassionate Use of Protease Inhibitors in Viral C Cirrhosis study, 511 patients with HCV genotype 1 infection and compensated cirrhosis who did not respond to a prior course of peginterferon and ribavirin (44.3% relapsers or patients with viral breakthrough, 44.8% partial responders, and 8.0% null responders) were given either telaprevir (n = 299) or boceprevir (n = 212) for 48 weeks. We assessed percentages of patients with sustained viral responses 12 weeks after therapy and safety. This observational study did not allow for direct comparison of the 2 regimens.

RESULTS: Among patients given telaprevir, 74.2% of relapsers, 40.0% of partial responders, and 19.4% of null responders achieved SVR12. Among those given boceprevir, 53.9% of relapsers, 38.3% of partial responders, and none of the null responders achieved SVR12. In multivariate analysis, factors associated with SVR12 included prior response to treatment response, no lead-in phase, HCV subtype 1b (vs 1a), and baseline platelet count greater than 100,000/mm(3). Severe adverse events occurred in 49.9% of cases, including liver decompensation, severe infections in 10.4%, and death in 2.2%. In multivariate analysis, baseline serum albumin level less than 35 g/L and baseline platelet counts of 100,000/mm(3) or less predicted severe side effects or death.

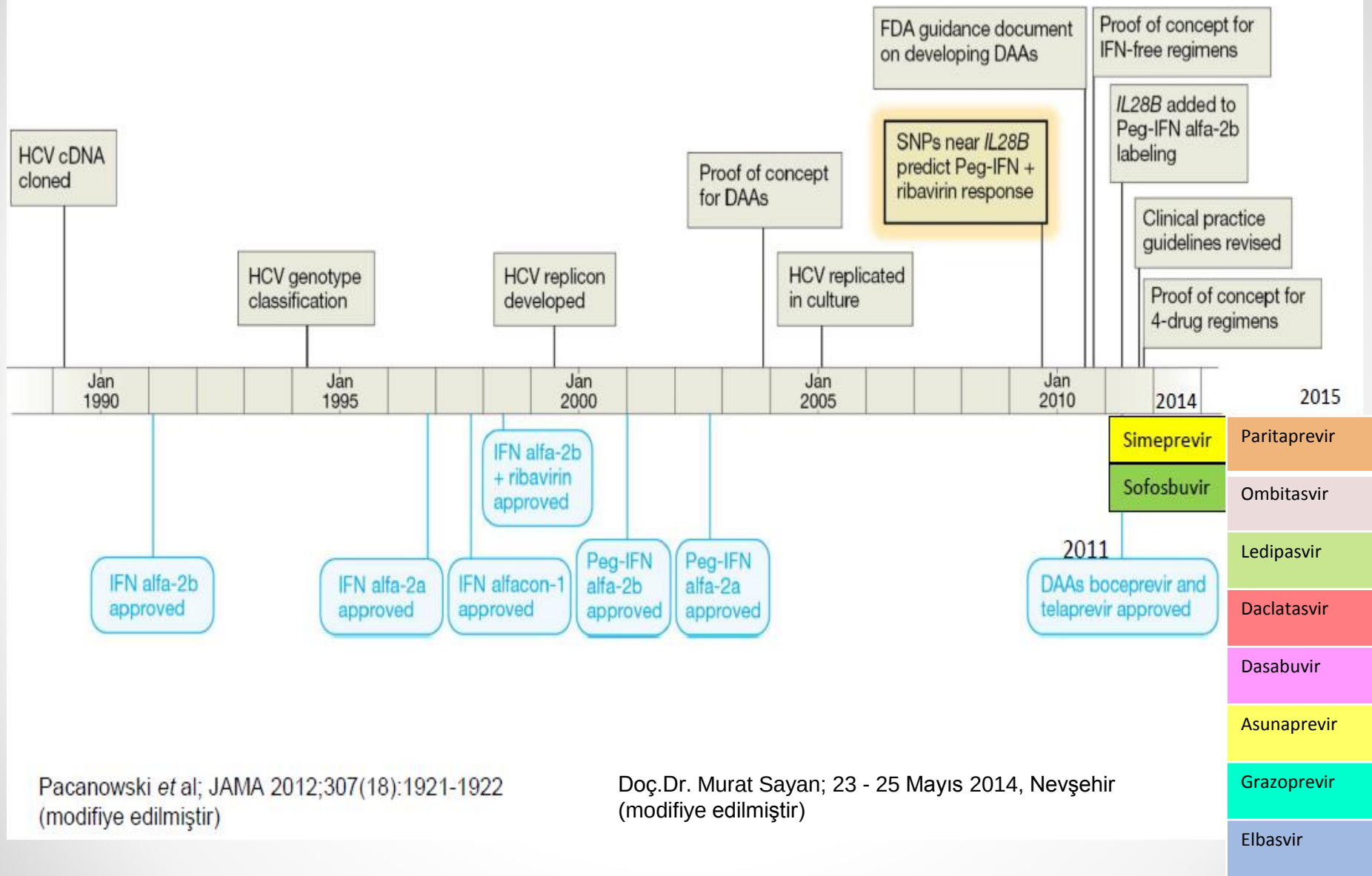
CONCLUSIONS: Relatively high percentages of real-life, treatment-experienced patients with HCV genotype 1 infection and cirrhosis respond to the combination of peginterferon and ribavirin with telaprevir or boceprevir. **However, side effects are frequent and often severe.** Baseline levels of albumin and platelet counts can be used to guide treatment decisions. ClinicalTrials.gov number: NCT01514890.

Peginterferon+ribavirin+telaprevir

- Kontrollere göre daha yüksek oranda
 - Döküntü
 - Anemi
 - Anorektal şikayetler

Peginterferon+ribavirin+boseprevir

- Kontrollere göre daha yüksek oranda
 - Anemi
 - Nötropeni
 - Metalik tat



Terminoloji

- Proteaz inhibitörleri : ... previr
- 5A inhibitörleri : ... asvir
- Polimeraz inhibitörleri : ... buvir

Doğrudan etkili antiviral ilaçlar

- NS3/4A proteaz inhibitörleri
 - Telap**previr**
 - Boce**previr**
 - Sime**previr**
 - Parita**previr**
 - Asuna**previr**
- NS5A inhibitörleri
 - Ombita**svir**
 - Daclata**svir**
 - Ledipa**svir**
- NS5B polimeraz inhibitörleri
 - Sofos**buvir** (nükleotit analogu)
 - Dasab**uvir** (non-nükleotit analogo)

Hepatitis C Online

<http://www.hepatitisc.uw.edu/page/treatment/drugs>

FDA-Approved

Boceprevir

(Victrelis)

[Drug Summary »](#)
[Clinical Trials »](#)
[References »](#)
[Slide Deck »](#)
[Download »](#)



Ledipasvir-Sofosbuvir

(Harvoni)

[Drug Summary »](#)
[Clinical Trials »](#)
[References »](#)
[Slide Deck »](#)
[Download »](#)



Ombitasvir-Paritaprevir-Ritonavir and Dasabuvir

(Viekira Pak)

[Drug Summary »](#)
[Clinical Trials »](#)
[References »](#)
[Slide Deck »](#)



Peginterferon alfa-2a

(Pegasys)

[Drug Summary »](#)
[Clinical Trials »](#)
[References »](#)
[Slide Deck »](#)
[Download »](#)



Peginterferon alfa-2b

(PegIntron)

[Drug Summary »](#)
[Clinical Trials »](#)
[References »](#)
[Slide Deck »](#)
[Download »](#)



Ribavirin

(Copegus, Rebetol, Ribasphere)

[Drug Summary »](#)
[Clinical Trials »](#)
[References »](#)
[Slide Deck »](#)
[Download »](#)



Simeprevir

(Olysio)

[Drug Summary »](#)
[Clinical Trials »](#)
[References »](#)
[Slide Deck »](#)
[Download »](#)



Sofosbuvir

(Sovaldi)

[Drug Summary »](#)
[Clinical Trials »](#)
[References »](#)
[Slide Deck »](#)
[Download »](#)



Telaprevir

(Incivek)

[Drug Summary »](#)
[Clinical Trials »](#)
[References »](#)
[Slide Deck »](#)
[Download »](#)



Sofosbuvir

- NS5B polymerase inhibitörü nükleotit analogu
 - HCV RNA replikasyonunda anahtar enzim
 - GS-331007 komponenti hepatosite girdikten sonra hücresel kinazlar tarafından aktif komponent active uridine analog 5'-triphosphate form (GS-461203)'a dönüştürülür
 - İnsan DNA polymerases, RNA polymerases, or mitochondrial RNA polymerase enzimlerine etkisi yok
- Tüm genotiplere etkili
 - FDA onayı genotip 1, 2, 3 ve 4 için
- Naiv ve tedavi deneyimli hastalarda etkin
 - Üçlü tedaviler de dahil olmak üzere
- HIV-coinfected, kompanse siroz ve HCC hastalarında etkin
- Hafif ve orta derecede böbrek yetmezliği ile 65 yaş üzeri hastalarda da çalışılmış



Hepatitis C Online

Sofosbuvir-kullanım

- Tek doz 400 mg tablet
- Emilimi yemeklerden etkilenmiyor
- Genotip farkı ve önceki tedavi deneyimi doz değişikliği gerektirmiyor
- Hafif ve orta renal yetmezlik ile hafif, orta ve ciddi karaciğer yetmezliğinde doz ayarlaması gerektirmiyor
- Diyaliz gerektiren ciddi böbrek yetmezliği veya son dönem böbrek hastalığı olan hastalarda dozaj için bir öneri yok



Hepatitis C Online

Sofosbuvir-endikasyon

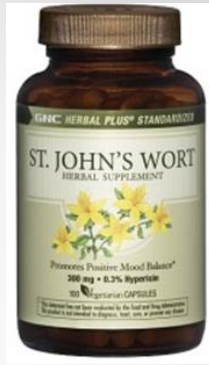
HCV monoinfeksiyonu ve HCV/HIV 1 koinfeksiyonu tedavisi için onaylanan kullanım şeması

Genotip 1-4	Sofosbuvir + peginterferon-alfa + ribavirin	12 hafta
Genotip 2	Sofosbuvir+ribavirin	12 hafta
Genotip 3	Sofosbuvir+ribavirin	24 hafta
Genotip 1*	Sofosbuvir+ribavirin	24 hafta
Transplantasyon bekleyen HCC	Sofosbuvir+ribavirin	48 hafta yada transplantasyona kadar

*İnterferon kontrendike olan hastalarda

Sofosbuvir-yan etkiler

- Klinik çalışmaların hepsinde iyi tolere edilmiş
- En sık görülen yan etkiler yorgunluk ve baş ağrısı
 - Ribavirinle kullanıldığında görülmüş
- Gebelik kategorisi B



Sofosbuvir-ilaç etkileşimleri

- Aşağıdakilerle birlikte kullanılmaları önerilmiyor
 - Anticonvulsants: carbamazepine, oxycarbazepine, phenobarbital, and phenytoin
 - Antimycobacterials: rifabutin, rifampin, rifapentine
 - Herbal Supplements: St. John's wort (*Hypericum perforatum*)
 - HIV Protease Inhibitors: tipranavir-ritonavir
- Rifampin ve St. John's wort kuvvetli intestinal P-glikoproteini indükleyicisi olduklarından sofosbuvir (GS-331007) düzeylerinde anlamlı azalmaya neden oluyorlar

İlaç etkileşimleri



www.hep-druginteractions.org

[Interaction Charts](#)

[News & Archive](#)

[Interaction Query Service](#)

[About Us](#)

[Pharmacology Resources](#)

[Links](#)

[Meetings](#)

[Feedback](#)

LATEST ARTICLES

Webcasts - HIV2014, Glasgow

Meeting Report - 65th AASLD (The Liver Meeting)

Meeting Report - HIV2014, Glasgow.

Drug Interactions – Boceprevir or telaprevir and eltrombopag

Meeting Report - 54th ICAAC, Washington.

Case Report - Telaprevir and atazanavir/ritonavir.

[Click here for previous news items](#)

SITE UPDATES

Ombitasvir, Paritaprevir, Ritonavir + Dasabuvir

Viekira Pak® (ombitasvir, paritaprevir and ritonavir tablets co-packaged with dasabuvir)

DRUG INTERACTION CHARTS

Ombitasvir/Paritaprevir/r + Dasabuvir (OBV/PTV/r+DSV) now added

Access our comprehensive, user-friendly, free, drug interaction charts

[CLICK HERE](#)

Providing clinically useful, reliable, up-to-date, evidence-based information



UNIVERSITY OF
LIVERPOOL

EDITORIAL SPONSORSHIP

We are pleased to announce Editorial Sponsorship from EASL.



ASSOCIATED SITES



A comprehensive HIV drug-drug interaction resource, freely available to healthcare workers, patients and researchers. The site is also available in a low graphics version - www.hiv-druginteractionslite.org.

INTERACTION QUERY SERVICES

Telaprevir & Simeprevir Interaction Query Services

- Yeni AASLD-IDSA hepatit C rehberlerinde sofosbuvir+peginterferon+ribavirin kombinasyonu genotip 1,4,5, ve 6 infeksiyonları için önerilmektedir
 - Genotip 5 ve 6 için FDA onayı yok
- İnterferon kontrendike olan hastalarda sofosbuvir+simeprevir±ribavirin önerilmektedir
 - Henüz FDA onayı yok
- Genotip 2 ve 3 infeksiyonları için sofosbuvir+ribavirin kombinasyonu önerilmektedir



Simeprevir



- NS3/4A protease inhibitorü
 - Lineer bir yapıya sahip birinci nesil proteaz inhibitörleri ile karşılaştırıldığında NS3/4A bağlanma afinitesi ve özgüllüğü gelişmiştir
- Sadece genotip 1 için onaylanmıştır
- Tedavi süresi önceki tedavi deneyimine ve cevabına bağlıdır
- Tedavi süresi yanıt güdümlü değil ancak tedavi, tam uyum olduğu varsayılarak sürdürülür
- Tek doz 150 mg kapsül, yemekle birlikte alınması öneriliyor

Simeprevir-kısıtlılığı

- Monoterapi olarak kullanılamıyor
- Proteaz inhibitörleriyle tedavi başarısızlığı olan hastalarda önerilmiyor
- Ciddi hepatik yetmezlikte (Child-Pugh Class C) düzeyi çok arttığından kullanımı önerilmemektedir
- Genotip 1a hastalarında **NS3A Q80K polimorfizmi** varlığı ile kalıcı viral yanıt düşüklüğü arasında anlamlı ilişki olduğu gösterilmiş
- Genotip 1a hastalarının Q80KA polimorfizmi için araştırılması öneriliyor
 - Eğer test pozitif ise alternatif tedavilerin düşünülmesi şiddetle öneriliyor

Simeprevir-endikasyonlar

Simeprevir+peginterferon-alfa+ribavirin

- Naiv ve relaps hastalar
 - 12 hafta simeprevir + peginterferon-alfa ve ribavirin kombinasyonu ardından 12 hafta peginterferon-alfa ve ribavirin toplam 24 hafta
- Cevapsız ve kısmi cevaplı hastalar
 - 12 hafta simeprevir + peginterferon-alfa ve ribavirin kombinasyonu ardından 36 hafta peginterferon-alfa ve ribavirin toplam 48 hafta

Simeprevir

Renal ve hepatik yetmezlikte kullanım

- Hafif, orta ve ciddi renal yetmezlikte doz ayarlaması gerekmiyor
- Hafif hepatik yetmezlikte (Child-Pugh Class A) doz ayarlaması gerekmiyor
- Orta ve ciddi hepatik yetmezlikte (Child-Pugh Class B or C) simeprevir düzeyinin belirgin artacağı biliniyor ancak önerilen bir doz ayarlaması yok

Simeprevir-yan etkiler

- Sık görülen yan etkiler döküntü (ciddi fotosensitivite reaksiyonu dahil), kaşıntı ve bulantı
- Hastalarda tedavinin 2. haftasından sonra geçici serum bilirubin seviyelerinde artış görülebilir
 - Serum aminotransferaz düzeyleriyle bağlantılı değil
- Gebelik kategorisi C

Simeprevir-döküntü



- Fotosensitivite reaksiyonu sıklıkla tedavinin 4. haftasında aniden ortaya çıkıyor. Ancak tedavinin herhangi bir zamanında da görülebilir
 - Hastaların direk güneş ışınlarına maruz kalmaktan kaçınmaları, güneş koruyucu kullanmaları öneriliyor
 - Fotosensitivite reaksiyonu geliştiğinde simeprevir kesilip, döküntüler gerileyene kadar hastaların yakın takibi öneriliyor
- Tedavinin ilk 4 haftasında fotosensitiviteye bağlı olmayan döküntüler de sık görülüyor
- İçerisinde sülfonamid yapısı bulundurduğundan hastalarda sülfon alerjisinin de görülebileceği bildiriliyor

Simeprevir-ilaç etkileşimleri

- Simeprevir CYP3A enzimi aracılığıyla metabolize olduğundan bu enzimi aktive eden ilaçlar simeprevir düzeyini azaltır
 - Rifampin
 - St. John's wort
 - Çoğu antikonvülsan
- Güçlü CYP3A enzim inhibitörü olduğu bilinen bazı ilaçlar/maddeler simeprevir düzeylerini artırır
 - Klaritromisin
 - Ketakonazol
 - Ritonavir
 - Milk thistle (*Silybum marianum* (deve dikenii))
 - Etkin maddesi «silimarin»
 - Karaciğer koruyucu antioksidan olarak



Simeprevir-ilaç etkileşimleri

- Antiretroviraller
 - Efavirenz
 - Etravirine
 - Delavirdine
 - Nevirapine
 - HIV protease inhibitörleri

www.hep-druginteractions.org

Hepatitis C Directly Acting Antivirals (DAAs)	Simeprevir
Simeprevir	n/a
HIV Entry/Integrase Inhibitors	Simeprevir
Dolutegravir	◆
Elvitegravir/cobicistat	●
Maraviroc	◆
Raltegravir	◆
HIV Protease Inhibitors	Simeprevir
Atazanavir	●
Darunavir	●
Fosamprenavir	●
Indinavir	●
Lopinavir	●
Nelfinavir	●
Ritonavir	●
Saquinavir	●
Tipranavir	●

HCV-HIV koinfeksiyonu tedavisi kısıtlı

www.hep-druginteractions.org

Antivirals	Simeprevir
Aciclovir	◊
Amantadine	◊
Brivudine	◊
Cidofovir	◊
Foscarnet	◊
Hepatitis C Directly Acting Antivirals (DAAs)	Simeprevir
Simeprevir	n/a
HIV NNRTIs	Simeprevir
Delavirdine	●
Efavirenz	●
Etravirine	●
Nevirapine	●
Rilpivirine	◊
HIV NRTIs	Simeprevir
Abacavir	◊
Didanosine	◊
Emtricitabine	◊
Lamivudine	◊
Stavudine	◊
Tenofovir	◊
Zidovudine	◊

Ledipasvir-sofosbuvir



- Ledipasvir
 - Potent inhibitor HCV NS5A
 - Viral replikasyon, montaj ve sekresyonda etkili bir fosfoprotein
- Sofosbuvir
 - NS5B polimeraz inhibitörü
 - HCV replikasyonunda anahtar rol
- Fix doz tablet, 2014 Ekim'de genotip 1 tedavisi için onaylanmıştır



Ledipasvir-sofosbuvir-kullanım

- Tek doz (90 mg-400 mg) fix tablet
- Naiv ve tedavi deneyimli hastalarda kullanılabilir
- Emilimi yemeklerden etkilenmiyor
- Tedavi süresi önceki tedavi deneyimi ve siroz varlığı ile değişiyor
 - peginterferon+ribavirin
 - Peginterferon+ribavirin+proreaz inhibitörü
- Hafif ve orta renal yetmezlikte doz ayarı gerekmiyor. Ağır renal yetmezlikte kullanım için veriler yetersiz
- Hafif, orta ve ciddi karaciğer yetmezliğinde doz ayarlaması önerilmiyor. Ancak dekompanse sirozda etkinliği ve güvenilirliği belirlenmemiş

Ledipasvir-sofosbuvir- endikasyon

Genotip 1	Naiv	Tedavi deneyimli
Siroz yok	12 hafta	12 hafta
Siroz	12 hafta	24 hafta
Siroz yok HCV RNA <6 milyon IU/mL	8 hafta	



Ledipasvir-sofosbuvir-yan etkiler

- Klinik çalışmaların hepsinde çok iyi tolere edilmiş
- En sık görülen yan etkiler yorgunluk ve baş ağrısı
- Gebelik kategorisi B

Ledipasvir-sofosbuvir-ilaç etkileşimleri

- P-gp indükleyicileri ile birlikte kullanımı (aynı zamanda alınması) önerilmiyor
 - St. John's wort
 - Rifampin
- Ürün bilgisine bakınız
- P glikoproteini ilaçların organlara taşınmasında rol oynayan bir transmembran protein
 - İndükleyici - Rifampin : kullanılan ilacın biyoyararlanımı azalır
 - İnhibitör - Warfarin : kullanılan ilacın biyoyararlanımı artar

http://www.gilead.com/~media/Files/pdfs/medicines/liver-disease/harvoni/harvoni_pi.pdf

Table 3 Potentially Significant Drug Interactions: Alteration in Dose or Regimen May Be Recommended Based on Drug Interaction Studies or Predicted Interaction^a

Concomitant Drug Class: Drug Name	Effect on Concentration ^b	Clinical Comment
Acid Reducing Agents:	↓ ledipasvir	Ledipasvir solubility decreases as pH increases. Drugs that increase gastric pH are expected to decrease concentration of ledipasvir.
Antacids (e.g., aluminum and magnesium hydroxide)		It is recommended to separate antacid and HARVONI administration by 4 hours.
H ₂ -receptor antagonists ^c (e.g., famotidine)		H ₂ -receptor antagonists may be administered simultaneously with or 12 hours apart from HARVONI at a dose that does not exceed doses comparable to famotidine 40 mg twice daily.
Proton-pump inhibitors ^c (e.g., omeprazole)		Proton-pump inhibitor doses comparable to omeprazole 20 mg or lower can be administered simultaneously with HARVONI under fasted conditions.
Antiarrhythmics: digoxin	↑ digoxin	Coadministration of HARVONI with digoxin may increase the concentration of digoxin. Therapeutic concentration monitoring of digoxin is recommended when coadministered with HARVONI.
Anticonvulsants: carbamazepine phenytoin phenobarbital oxcarbazepine	↓ ledipasvir ↓ sofosbuvir ↓ GS-331007	Coadministration of HARVONI with carbamazepine, phenytoin, phenobarbital, or oxcarbazepine is expected to decrease the concentration of ledipasvir and sofosbuvir, leading to reduced therapeutic effect of HARVONI. Coadministration is not recommended.
Antimycobacterials: rifabutin rifampin ^c rifapentine	↓ ledipasvir ↓ sofosbuvir ↓ GS-331007	Coadministration of HARVONI with rifabutin or rifapentine is expected to decrease the concentration of ledipasvir and sofosbuvir, leading to reduced therapeutic effect of HARVONI. Coadministration is not recommended.

Ombitasvir-paritaprevir-ritonavir +dasabuvir

- Ombitasvir pangenotipik antiviral aktiviteye sahip NS5A inhibitorü
- Paritaprevir NS3/4A serine protease inhibitörü
- Dasabuvir nonnükleozid NS5B polimeraz inhibitorü
- Ritonavir CYP3A4 enzimi potent inhibitörü. Paritaprevirin farmakolojik güçlendiricisi. Birlikte kullanıldığında paritaprevirin plasma konsantrasyonunu artırıyor.
 - Ritonavir HIV proteaz inhibitörü, HCV'ye karşı etkinliği yok

Ombitasvir-paritaprevir-ritonavir +dasabuvir

- Tableti ombitasvir-paritaprevir-ritonavir (fix doz 12.5-75-50 mg)
- Tablet dasabuvir 250 mg
- Dozaj 2 fix tablet tek doz sabah yemekle + 1 dasabuvir tablet sabah-akşam yemekle
 - Yemekler çok yağlı ve/veya yüksek kalorili olmamalı



Ombitasvir-paritaprevir-ritonavir +dasabuvir

Hastalar	Tedavi	Süre
Genotip 1a siroz yok	Ombitasvir+ paritaprevir+ ritonavir+ dasabuvir+ ribavirin	12 hafta
Genotip 1a sirozlu	Ombitasvir+ paritaprevir+ ritonavir+ dasabuvir+ ribavirin	24 hafta
Genotip 1b siroz yok	Ombitasvir+ paritaprevir+ ritonavir+ dasabuvir+ ribavirin	12 hafta
Genotip 1b sirozlu	Ombitasvir+ paritaprevir+ ritonavir+ dasabuvir+ ribavirin	12 hafta

Genotip subtipi belirlenemediğinde yada mixt genotip 1 enfeksiyonunda genotip 1a gibi tedavi öneriliyor

Ombitasvir-paritaprevir-ritonavir+dasabuvir

Renal ve hepatik yetmezlikte kullanım

- Hafif, orta ve ciddi böbrek yetmezliğinde doz ayarlaması önerilmiyor
 - Ciddi böbrek yetmezliğinde kullanım için yeterince veri yok
- Ciddi böbrek yetmezliğinde ribavirin kullanımı için uzman görüşü öneriliyor
- Hafif hepatik yetmezlikte (Child-Pugh A) doz ayarı önerilmiyor
- Orta ve ciddi hepatik yetmezlikte ise (Child-Pugh B ve C) kontrendike

Ombitasvir-paritaprevir-ritonavir+dasabuvir yan etkiler

- En sık yan etkiler
 - Yorgunluk
 - Bulantı
 - Kaşıntı
 - Uykusuzluk
 - Halsizlik
- Ribavirin yan etkileri
 - Hemolitik anemi
 - Teratojenite

Ombitasvir-paritaprevir-ritonavir+dasabuvir ilaç etkileşimleri

Drugs Contraindicated for Use with Ombitasvir-Paritaprevir-Ritonavir + Dasabuvir	
Drug Class	Drug(s) within Class that are Contraindicated
Alpha1-adrenoreceptor antagonist	Alfuzosin HCL
Anticonvulsants	Carbamazepine, phenytoin, phenobarbital
Antihyperlipidemic agent	Gemfibrozil
Antimycobacterial	Rifampin
Ergot derivatives	Ergotamine, dihydroergotamine, ergonovine, methylergonovine
Ethinyl estradiol-containing products	Ethinyl estradiol-containing medications such as combined oral contraceptives
Herbal Product	St. John's Wort (<i>Hypericum perforatum</i>)
HMG-CoA Reductase	Lovastatin, simvastatin
Neuroleptics	Pimozide
Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor	Efavirenz
Phosphodiesterase-5 (PDE5) inhibitor	Sildenafil when dosed as <i>Revatio</i> for the treatment of pulmonary arterial hypertension (PAH)
Sedatives/hypnotics	Triazolam; Orally administered midazolam

2015



Sofosbuvir
Sovaldi®

Ledipasvir-sofosbuvir
Harvoni®

Simeprevir
Olysio®

Ombitasvir-paritaprevir-ritonavir+dasabuvir
Viekira-Pak®



2016 →

Grazoprevir-Elbasvir

Yeni imm nmod lat rler



Grazoprevir-elbasvir

Efficacy and safety of 8 weeks versus 12 weeks of treatment with grazoprevir (MK-5172) and elbasvir (MK-8742) with or without ribavirin in patients with hepatitis C virus genotype 1 mono-infection and HIV/hepatitis C virus co-infection (C-WORTHY): a randomised, open-label phase 2 trial

Mark Sulkowski, Christophe Hezode, Jan Gerstoft, John M Vierling, Josep Mallolas, Stanislas Pol, Marcelo Kugelmas, Abel Murillo, Nina Weis, Ronald Nahass, Oren Shibolet, Lawrence Serfaty, Marc Bourliere, Edwin Dejesus, Eli Zuckerman, Frank Dutko, Melissa Shaughnessy, Peggy Hwang, Anita YM Howe, Janice Wahl, Michael Robertson, Eliav Barr, Barbara Haber

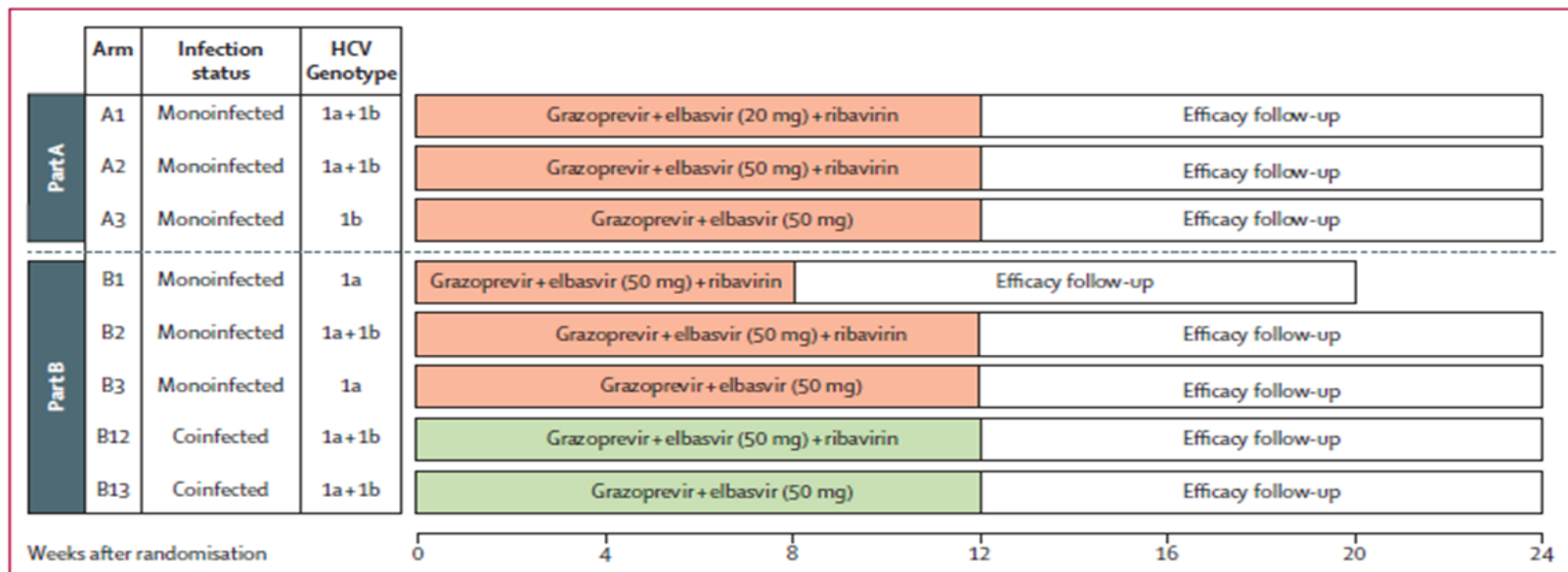


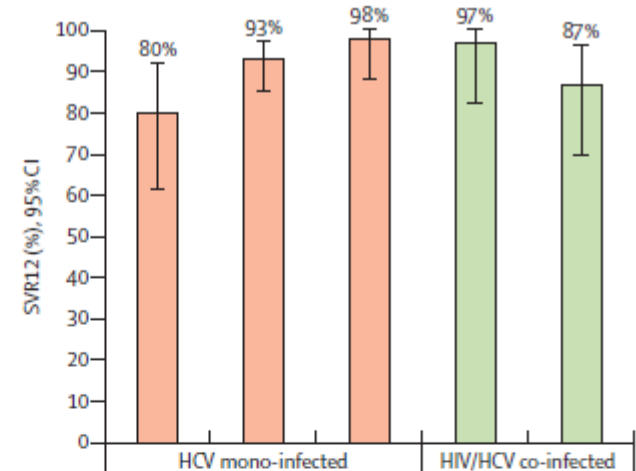
Figure 1: Treatment groups

HCV=hepatitis C virus. SVR12=proportion of patients achieving HCV RNA less than 25 IU/mL 12 weeks after end of treatment. The dosages of study drugs were 100 mg of grazoprevir once daily, 20 or 50 mg of elbasvir once daily, and 800–1400 mg of ribavirin per day (total daily doses based on patients' bodyweight in kg: 51–65 kg, 800 mg/day; 66–80 kg, 1000 mg/day; 81–105 kg, 1200 mg/day; >105–125 kg, 1400 mg/day) in two divided oral doses given in the morning and evening.

Grazoprevir-elbasvir

Efficacy and safety of 8 weeks versus 12 weeks of treatment with grazoprevir (MK-5172) and elbasvir (MK-8742) with or without ribavirin in patients with hepatitis C virus genotype 1 mono-infection and HIV/hepatitis C virus co-infection (C-WORTHY): a randomised, open-label phase 2 trial

Mark Sulkowski, Christophe Hezode, Jan Gerstoft, John M Vierling, Josep Mallolas, Stanislas Pol, Marcelo Kugelmas, Abel Murillo, Nina Weis, Ronald Nahass, Oren Shibolet, Lawrence Serfaty, Marc Bourliere, Edwin Dejesus, Eli Zuckerman, Frank Dutko, Melissa Shaughnessy, Peggy Hwang, Anita Y M Howe, Janice Wahl, Michael Robertson, Eliav Barr, Barbara Haber



Treatment duration (weeks)	8	12	12	12	12
Ribavirin	Ribavirin (arm B1)	Ribavirin (arms A1, A2, B2)	No ribavirin (arms A3, B3)	Ribavirin (arm B12)	No ribavirin (arm B13)
SVR12 (95% CI)	24/30, 80% (61-92)	79/85, 93% (85-97)	43/44, 98% (88-100)	28/29, 97% (82-100)	26/30, 87% (69-96)
Lost to follow-up or discontinued early due to reasons other than virological failure	1	3	0	0	2
Virological breakthrough	0	1*	0	0	2
Virological relapse	5	2†	1	1	0

Figure 3: SVR12 rates after treatment with grazoprevir plus elbasvir

We defined SVR12 as HCV RNA less than 25 IU/mL 12 weeks after the end of all study therapy in the intention-to-treat population. The Roche COBAS Taqman test has a lower limit of quantification of 25 IU/mL and a limit of detection of 15.1 IU/mL. Five of six patients who discontinued early had HCV RNA less than 25 IU/mL at their last study visit. HCV=hepatitis C virus. SVR12=proportion of patients achieving HCV RNA less than 25 IU/mL 12 weeks after end of treatment. *Breakthrough was a new infection with HCV genotype 2b (or a minor genotype 2b variant at baseline). †One of the patients who relapsed did not receive grazoprevir and only received only elbasvir plus ribavirin for the first month of treatment.



Teşekkür ederim