

Ombitasvir / Paritaprevir /
ritonavir – Dasabuvir (3DAA veya
3D) Kombinasyonunun Yan
Etkileri ve Hasta Uyumu
Dr. Yunus GÜRBÜZ

HEPATÖLYE III: HEPATİT C VİRUSU
İNFEKSİYONUNUN TEDAVİSİNDE YENİ
ANTİVİRALLER (4-6 ARALIK 2015, İSTANBUL)

Standart tedavi

PEG-RİBA

- Kalıcı viral yanıtı düşük
- Tedavi süresi uzun
- İnjektasyon gereksinimi
- Yan etkisi fazla
- Tedaviye uyum düşük(~ % 70)
- Tedavi kesilme zorunluluğu
- Ribavirin veya interferonların bazı hastalarda kullanılamaması(Anemi,KBY, Depresyon, Otoimmün hastalık vb)

PEG-RİBA Yan Etkileri

YAN ETKİ	Yüksek doz PEG-INT alfa 2b (1,5 µg/kg/gün) + RIB (n=511)	Düşük Doz PEG-INT alfa 2b (0,5 µg/kg/gün)+ RIB (n=514)	STN INT alfa 2b + RIB (n=505)
Doz azaltımı gerektilen Yan etki (%)	42	36	34
Anemi	9	12	13
Nötropeni (%)	18	10	8
Tedavinin sonlandırılması (%)	14	13	13

Manns MP. et al. Lancet 2001

YAN ETKİ	PEGINTERFERON ALFA-2a + RIBAVIRIN		INTERFERON ALFA-2b + RIBAVIRIN		PEGINTERFERON ALFA-2a PLUS PLACEBO	
Yan etki nedeniyle tedavinin sonlandırılması (%)	10		7		11	
Doz modifikasyonu	PEG-INT Alfa-2a	Ribavirin	PEG-INT Alfa-2a	Ribavirin	PEG-INT Alfa-2a	Plasebo
Yan etki (%)	11	21	11	22	6	17
Lab test bozukluk						
Anemi	1	22	3	19	0	8
Nötropeni	20	1	5	<1	17	0
Trombositopeni	4	<1	<1	0	6	<1

Standart PEG-RİBA + İlk jenerasyon DAA'lar (Telaprevir, Boseprevir)

- Kalıcı virolojik yanıtı artırmışlar
- İlaç etkileşimleri çoktur
- Yan etkileri Standart PEG+RİBA tedavisinden daha fazladır
 - Telaprevir : Döküntü, anemi, bulantı, ishal, rektal yanma
 - Boseprevir: Tat alma duyusu bozukluğu(dysgeusia), anemi, bulantı, baş ağrısı

ADVANCE ÇALIŞMASI

Telaprevir + PegIFN/RBV Tedavi Naif Genotip 1 hastalarda

	Telaprevir 12 Hafta	Telaprevir 8 Hafta	PEG-RIBA
Yan etki nedeniyle tedavinin kesilmesi(%)	10	10	7

SPRINT-1 Çalışması

Genotip 1 HCV naif hastalarda

	BOC/PEG/RIBA				Kontrol PEG/RIBA	
	28 hafta		48 hafta		48 hafta	
Eritropo- etin alımı	Var	Yok	Var	Yok	Var	Yok
Tedavini kesilmesi	2	26	8	10	4	9

İnterferonsuz rejimler

- Tedavi süresinin kısalması
- Kalıcı Virolojik yanıtın artırılması
- Yan etki ve hasta uyumunun artırılması hedeflenmektedir

- Sofosbuvir + RBV
- Sofosbuvir + ledipasvir
- **Ritonavir ile güçlendirilmiş paritaprevir, ombitasvir ve dasabuvir (3D)**
- Sofosbuvir + simeprevir
- Sofosbuvir + daklatasvir

Ombitasvir
NS5A İnhibitörü

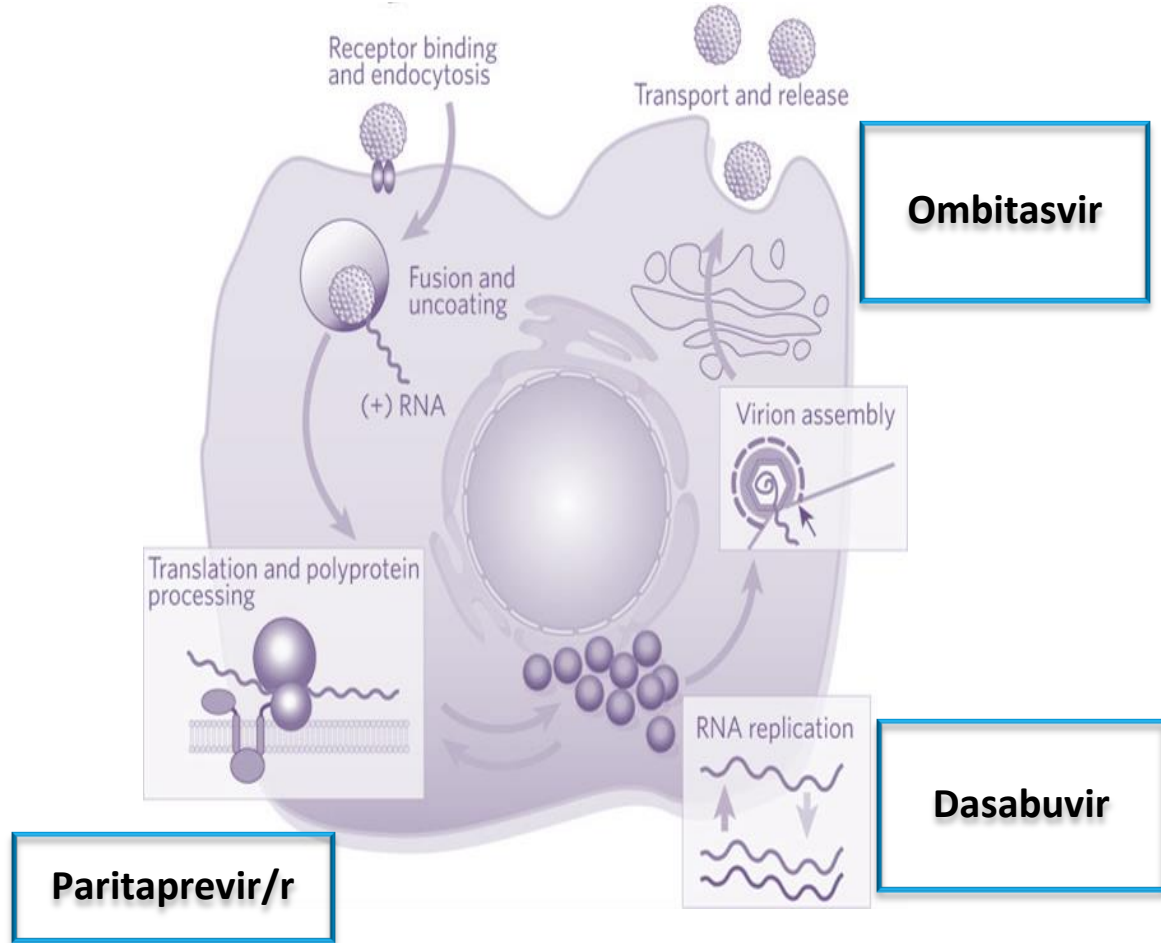
Paritaprevir
Proteaz İnhibitörü

ritonavir

**Paritaprevirin sistemik
maruziyetini artıran
CYP3A inhibitörü**

Dasabuvir

**Non-Nükleozid Polimeraz
İnhibitörleri**



Ritonavir ile güçlendirilmiş paritaprevir, ombitasvir ve dasabuvir (3D)



Sabah kahvaltısı ile 2

Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir(Viekirax)
tablet + 1 Dasabuvir(Exviera) tablet

Akşam yemeği ile 1 Dasabuvir(Exviera) tablet

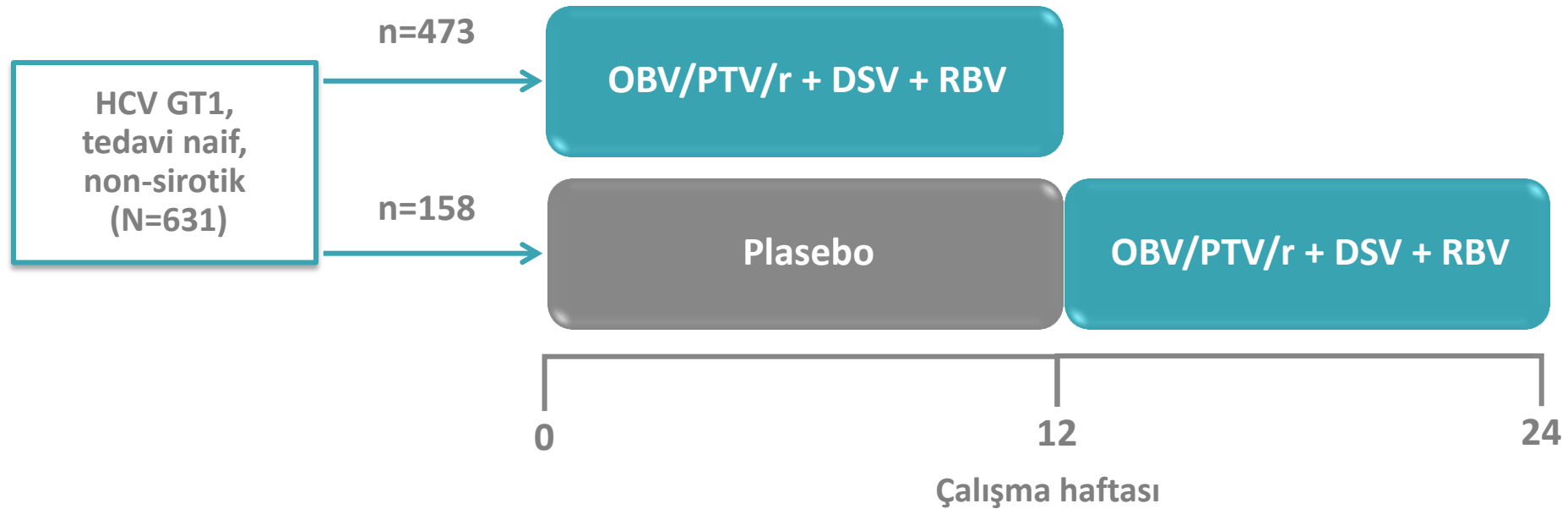
Ritonavir/ paritaprevir, ombitasvir ve dasabuvir (3D)

Hasta popölasyonu	Tedavi	Süre
Genotip 1b, sirozsuz	3D	12 hafta
Genotip 1b, kompanse sirozlu	3D+Ribavirin	12 hafta
Genotip 1a, sirozsuz	3D+Ribavirin	12 hafta
Genotip 1a, kompanse sirozlu	3D+Ribavirin	24 hafta

SAPPHIRE-I: GT1, Tedavi-naif, Non-Sirotik Hastalar

Çalışma Dizaynı

OBV/PTV/r + DSV + RBV 12 hafta GT1 tedavi- naif, non-sirotik hastalar



SAPPHIRE-I: GT1, Tedavi-naif, Non-Sirotik Hastalar Hasta Özellikleri

OBV/PTV/r + DSV + RBV 12 hafta

Hasta Özellikleri	OBV/PTV/r + DSV + RBV (n= 473)	Plasebo (n= 158)
Erkek, n (%)	271 (57.3)	73 (46.2)
Irk, n (%)		
Beyaz	428 (90.5)	144 (91.1)
Siyah	26 (5.5)	8 (5.1)
Diğer	19 (4.0)	6 (3.8)
Hispanik veya Latin, n (%)	27 (5.7)	5 (3.2)
Yaş (yıl), ortalama	49.4 (18.0-70.0)	51.2 (21.0-70.0)
VKI (kg/m ²), ortalama	25.7 (18.0-38.4)	26.2 (18.5-39.4)

SAPPHIRE-I: GT1, Tedavi-naif, Non-Sirotik Hastalar Hasta Özellikleri

OBV/PTV/r + DSV + RBV 12 hafta GT1 tedavi- naif, non-sirotik hastalar

Hasta Özellikleri	OBV/PTV/r + DSV + RBV (n= 473)	Plasebo (n= 158)
Fibrozis düzeyi $\geq$ F2, n (%)	110 (23.3)	42 (26.6)
IL28B CC genotipi, n (%)	144 (30.4)	50 (31.6)
HCV genotipi, n (%)		
1a	322 (68.1)	105 (66.5)
1b	151 (31.9)	53 (33.5)
HCV RNA log ₁₀ IU/mL, ortalama	6.40 $\pm$ 0.62	6.47 $\pm$ 0.65

SAPPHIRE-II: GT1

Tedavi-deneyimli, Non-Sirotik Hastalar - Çalışma Dizaynı



SAPPHIRE-II: GT1, Tedavi-deneyimli, Non-Sirotik Hastalar - Hasta Özellikleri

Hasta Özellikleri	OBV/PTV/r + DSV + RBV (n= 297)	Plasebo (n= 97)
Erkek, n (%)	167 (56.2)	60 (61.9)
İrk, n (%)		
Beyaz	269 (90.6)	86 (88.7)
Siyah	22 (7.4)	10 (10.3)
Asya	6 (2.0)	0 (0.0)
Hispanik veya Latin, n (%)	22 (7.4)	3 (3.1)
Coğrafya, n (%)		
Kuzey Amerika	136 (45.8)	33 (34.0)
Avrupa	150 (50.5)	61 (62.9)
Avustralya veya Yeni Zelanda	11 (3.7)	3 (3.1)
Yaş (yıl), ortalama	51.7 (19.0-71.0)	54.9 (30.0-69.0)
VKI (kg/m ²), ortalama	26.3 (18.1-38.1)	26.4 (18.5-36.7)

SAPPHIRE-I ve -II: Toplu Güvenlilik Analizi

Hastalarda AO'lar ≥ 10 , n (%)	OBV/PTV/r + DSV + RBV (N= 770)	Plasebo (N= 255)
Baş ağrısı	264 (34.3)	76 (29.8)
Halsizlik	263 (34.2)	67 (26.3)
Bulantı	172 (22.3)	38 (14.9)
Kaşıntı	121 (15.7)	11 (4.3)
Uykusuzluk	108 (14.0)	19 (7.5)
Kuvvetsizlik	104 (13.5)	17 (6.7)
İshal	104 (13.5)	23 (9.0)

SAPPHIRE-I ve -II: Toplu Güvenlilik Analizi

Olay, n (%)	OBV/PTV/r + DSV + RBV (N= 770)	Plasebo (N= 255)
Herhangi AO (Advers olay)	685 (89.0)	196 (76.9)
Orta Şiddetli AO	27 (3.5)	1 (0.4)
Ciddi AO	16 (2.1)	1 (0.4)
Çalışma ilacı ile ilişkili ciddi AO (SAE)	3 (0.4)	0 (0)
AO'a bağlı devamsızlık	6 (0.8)	1 (0.4)
AO'a bağlı RBV doz azaltımı	45 (5.8)	N/A

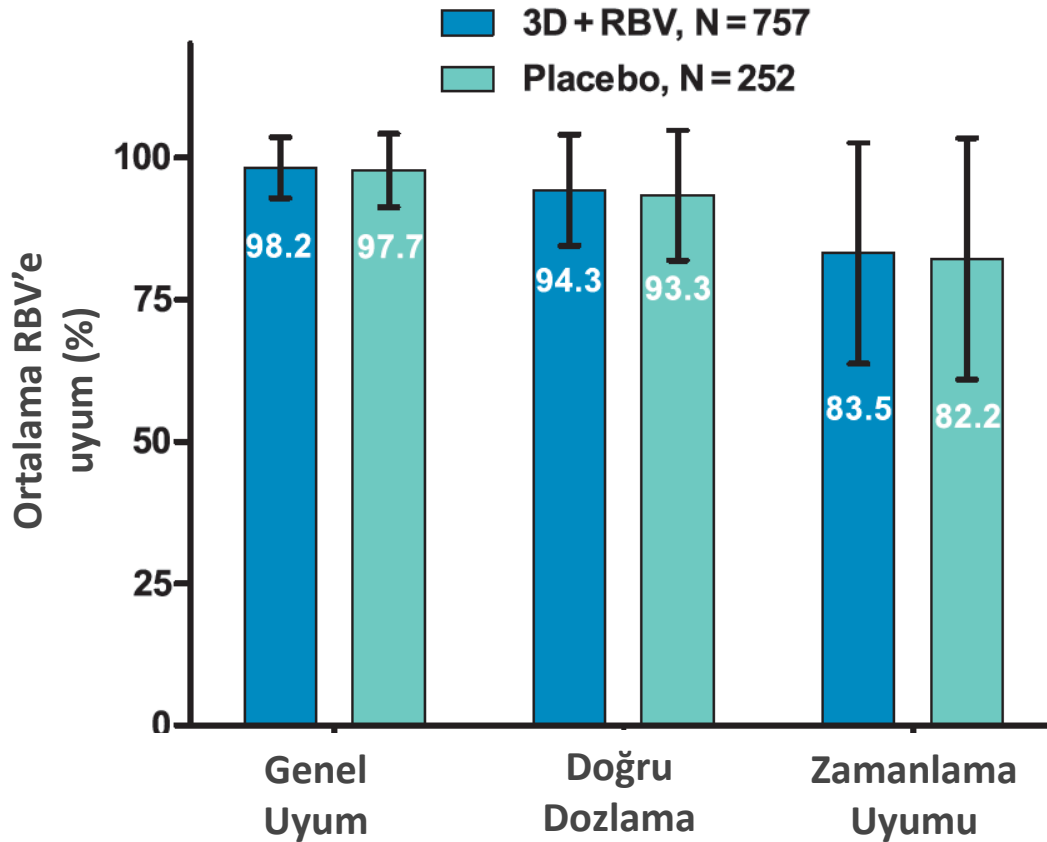
SAPPHIRE-I ve -II: Tedaviye Uyum Analizi

Çift kör dönem sırasında aktif tedavi alan hastalardaki KVV12 oranları, tablet sayısı verileri üzerinden hesaplanmıştır (minimum <80 –uyum sorunu per protokol analizi– veya 3 tabletten herhangi birine ≥80 oranında uyum gösterme).

Uyum ölçümü	Tanım	Hesaplama
Toplam tablet sayısı	Tedavide alınan tablet sayısı (%)	$\frac{\text{Verilen tablet} - \text{Geri gelen tablet}}{\text{Günlük tablet sayısı}} \times 100$
RBV tablet sayısına uyum	Tedavi dozlamasına uyum (%)	$\frac{\text{Kutuyu açma sayısı}}{\text{Dozlama sayısı}} \times 100$
RBV doğru dozlama uyumu	Doğru dozun alındığı günler (%)	$\frac{\text{Doğru dozlanan gün sayısı}}{\text{Takip edilen gün sayısı}} \times 100$
RBV dozlama saatine uyum	Dozlar arası zamana uyum (%)	$\frac{\pm 3 \text{ saat içinde dozlama sayısı}}{\text{Önerilen doz sayısı} - 1} \times 100$

SAPPHIRE-I ve -II: Tedaviye Uyum Analizi

MEMSCap* verilerine göre çift kör tedavi süresi boyunca RBV veya Plaseboya gösterilen ortalama uyum

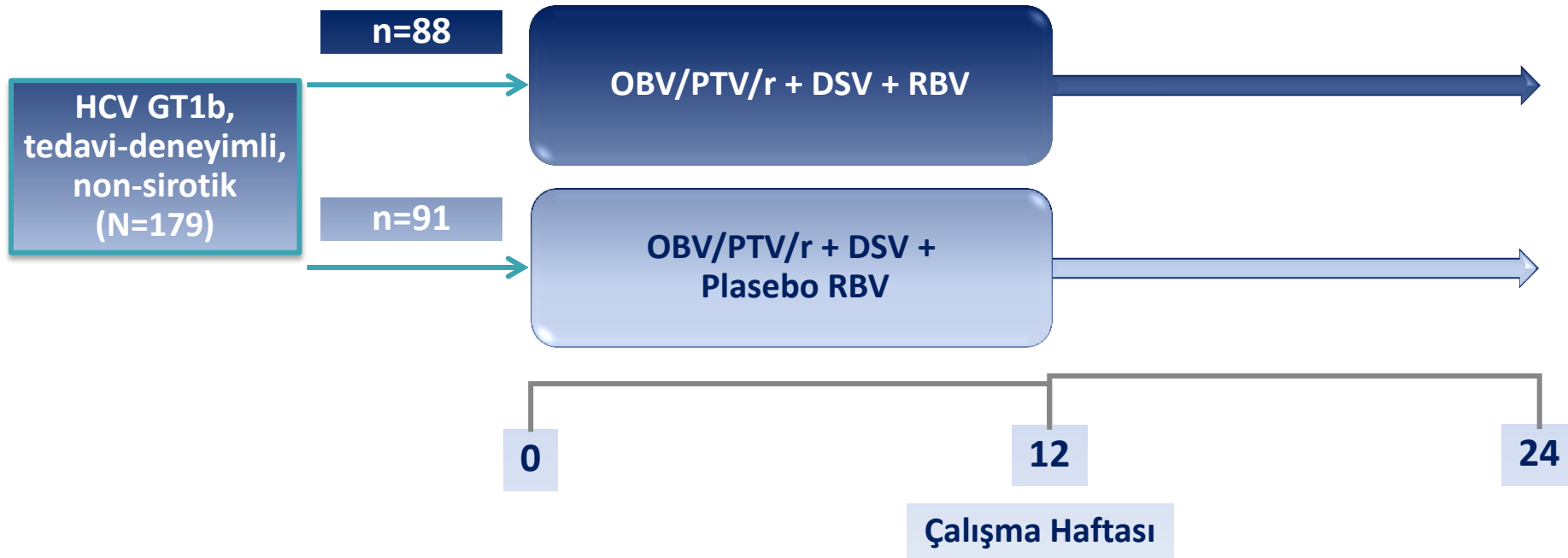


- SAPPHIRE çalışmalarında, 12 hafta boyunca çift kör 3D + RBV tedavisi alan hastaların %96.4'ü KVV12'ye ulaşmış ve tablet sayısı verilerine göre bu hastaların %99'u üç tablete de uyum göstermiştir.
- Tablet sayısı verileri göz önüne alındığında, tüm tabletler için ortalama uyum oranları >%99'dur.

*Medication Event Monitoring System.

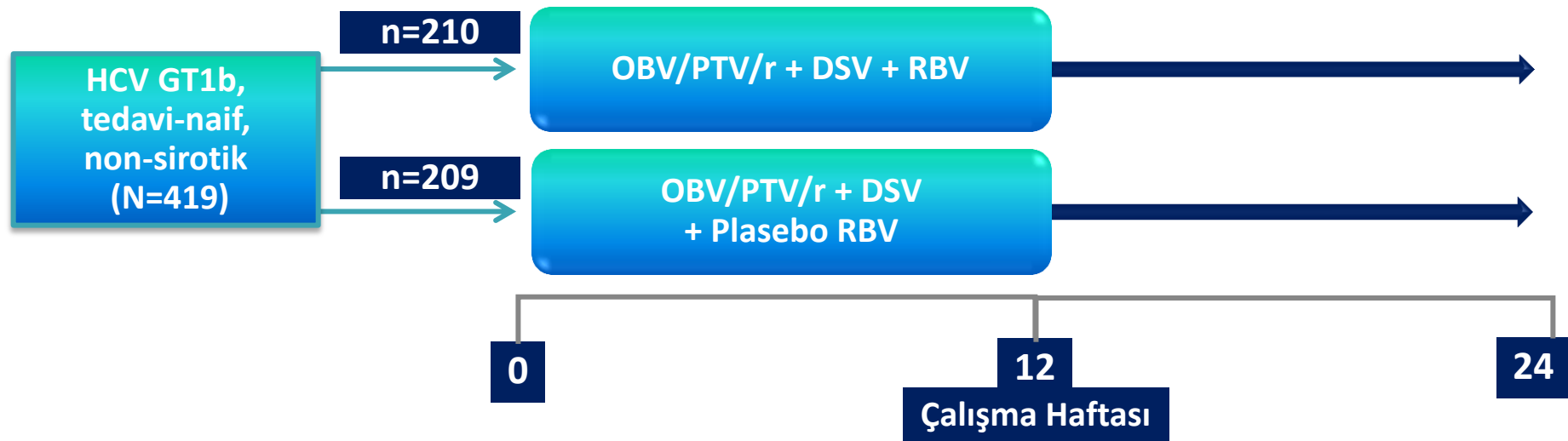
PEARL-II: HCV GT1b, Tedavi Deneyimli, Non-Sirotik Hastalar – Çalışma Dizaynı

OBV/PTV/r + DSV ± RBV 12 hafta



PEARL-III: GT1b, Tedavi-naif, Non-Sirotik Hastalar Çalışma Dizaynı

OBV/PTV/r + DSV ± RBV 12 hafta



PEARL-II ve PEARL-III: Toplu Güvenlilik Analizi

Olay, n (%)	OBV/PTV/r + DSV+ RBV (N= 301)	OBV/PTV/r + DSV (N= 304)
Herhangi Advers Olay (AO)	240 (80.5)	214 (71.3)
Orta şiddetli AO	2 (0.7)	2 (0.7)
Ciddi AO	6 (2.0)	6 (2.0)
AO'ya bağlı ilaç kesimi	2 (0.7)	0

- Her grupta ciddi AO görülen 6 hastadan; sadece bir tanesi çalışma ilacına bağlı addedildi (arthritis, 3D arm)
- 1 hasta *muhtemelen* çalışma ilacına bağlı anksiyete, taşikardi, ateş ve dispne nedenleriyle tedaviye devam etmedi.

* p<0.05.

Bernstein D, et al. ICAAC 2014; Abstract V-672 [oral presentation].

PEARL-II ve PEARL-III: Toplu Güvenlilik Analizi

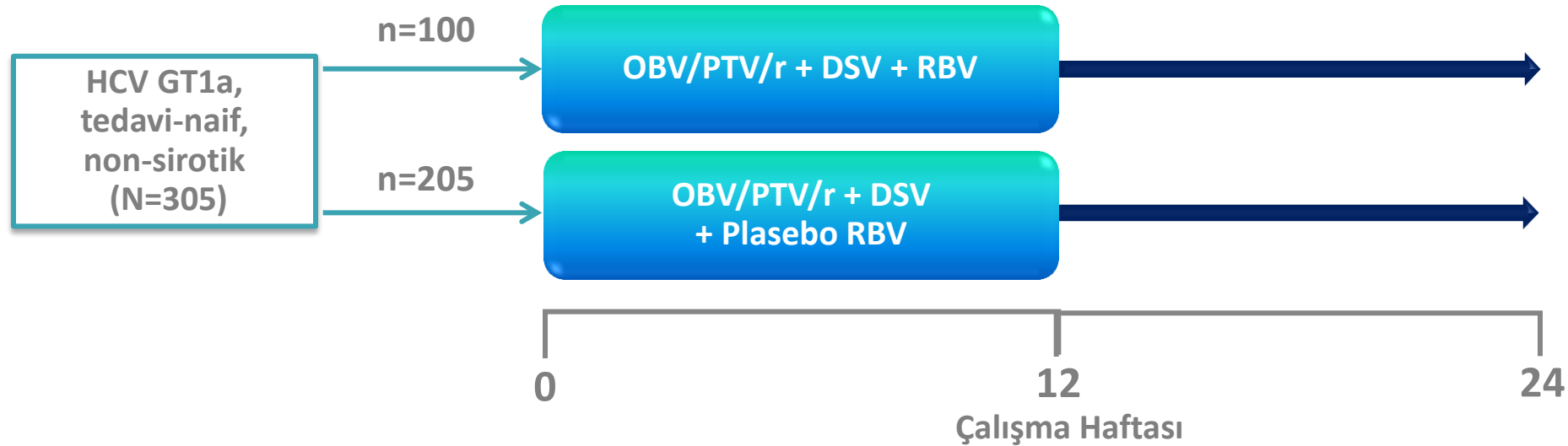
Her iki kolda AO'lar >10%	OBV/PTV/r + DSV+ RBV (N= 301)	OBV/PTV/r + DSV (N= 304)
Halsizlik	74 (24.6)	63 (20.7)
Baş ağrısı	73 (24.3)	71 (23.4)
Bulantı	42 (14.0)*	15 (4.9)
Kaşıntı	38 (12.6)*	19 (6.3)
Kuvvetsizlik(asthenia)	33 (11.0)*	18 (5.9)
Uykusuzluk	32 (10.6)*	10 (3.3)

PEARL II ÇALIŞMASI LAB.SONUÇLARI

Anemi ve döküntü

Yan etki	Grup 1 OBV/PTV/r + DSV + RBV	Grup 2 OBV/PTV/r + DSV + Plasebo RBV
Hemoglobin düzeyi< tedavi sonunda normal değerin altında	37 (42.0)	5 (5.5)
Total bilirubin düzeyi > 3 ULN	8 (8.8)	0 (0)
ALT düzeyi > 5 ULN	0 (0)	0 (0)
AST düzeyi> 5 ULN	0 (0)	1 (1.1)
Anemi	10 (11.0)	0 (0)
Döküntü	8 (8.8)	1 (1.1)

PEARL-IV: GT1a, Tedavi-naif, Non-Sirotik Hastalar Çalışma dizaynı

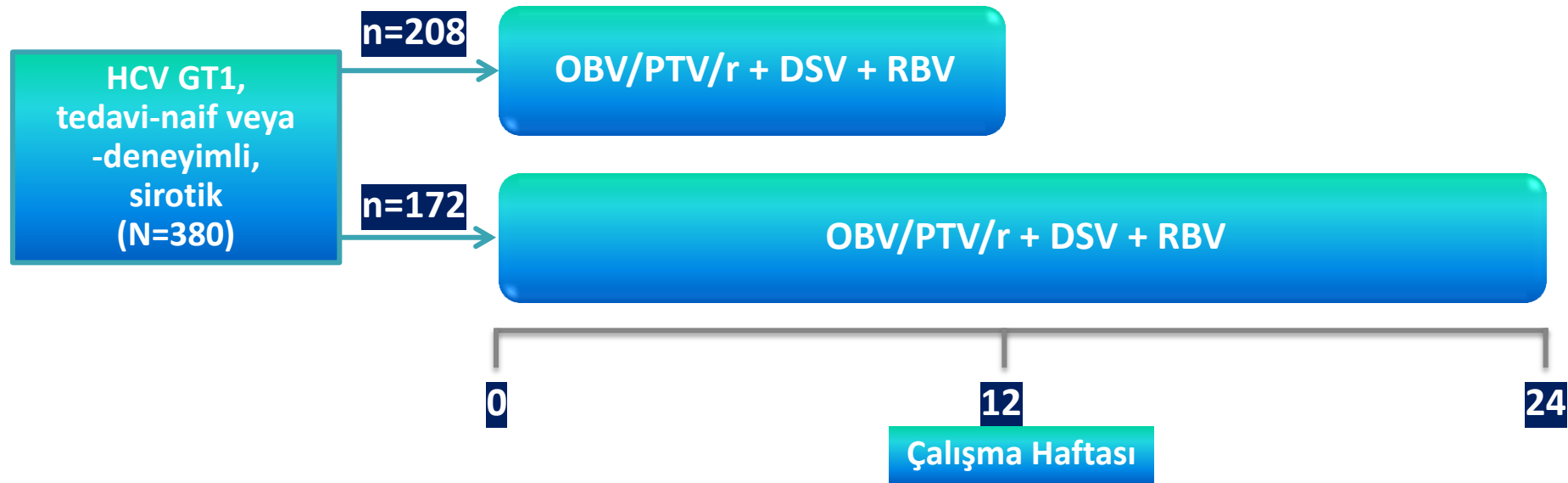


PEARL-IV: Güvenlilik Özeti ve Genel Advers Olaylar

Hastalar, n (%)	OBV/PTV/r + DSV + RBV (N= 100)	OBV/PTV/r + DSV (N= 205)
Ciddi Advers Olay (AO)	3 (3.0)	1 (0.5)
AO ilişkili RBV doz modifikasyonu†	6 (6.0)	0
AO ilişkili çalışma ilacına devamsızlık	0	2 (1.0)
Herhangi AO	92 (92.0)	169 (82.4)*
>10% hastada AO		
Başağrısı	25 (25.0)	58 (28.3)
Halsizlik	46 (46.0)	72 (35.1)
Kaşıntı	10 (10.0)	12 (5.9)
Bulantı	21 (21.0)	28 (13.7)
Uykusuzluk	17 (17.0)	16 (7.8)*
İshal	14 (14.0)	33 (16.1)

* p<0.05; † tüm hastalarda KVV12 elde edildi.

TURQUOISE-II: GT1, Tedavi-naif ve -deneyimli Sirotik Hastalar Çalışma Dizaynı



TURQUOISE-II: Genel Popölasyonda Güvenlilik Özeti

Olay, %	12-hafta (n=208)	24-hafta (n=172)
Herhangi Advers Olay (AO)	91.8	90.7
Ciddi AO	6.2	4.7
AO a bağlı ilaç devamsızlığı	1.9	2.3
Ölüm*	0.5	0

*Aniden hayatını kaybeden 1 hasta (tedavi son dozundan 80 gün sonra), 3D veya RBV ile ilişkilendirilmemiştir.

Hepatik dekompanzasyon olayları seyrekti (4 hasta, %1.1).

- Hiçbiri çalışma ilacına bağlı değerlendirilmedi.

TURQUOISE-II

Genel Advers Olaylar

	OBV/PTV/r + DSV + RBV		
Olay, %	12-hafta (n= 208)	24-hafta (n= 172)	p
Halsizlik	32.7	46.5	<0.01
Baş ağrısı	27.9	30.8	NS
Bulantı	17.8	20.3	NS
Kaşıntı	18.3	19.2	NS
Uykusuzluk	15.4	18.0	NS
İshal	14.4	16.9	NS
Kuvvetsizlik	13.9	12.8	NS
Döküntü	11.1	14.5	NS
Sinirlilik	7.2	12.2	NS
Anemi	7.7	10.5	NS
Nefes Darlığı	5.8	12.2	<0.05

TURQUOISE-II: Uyum Analizi

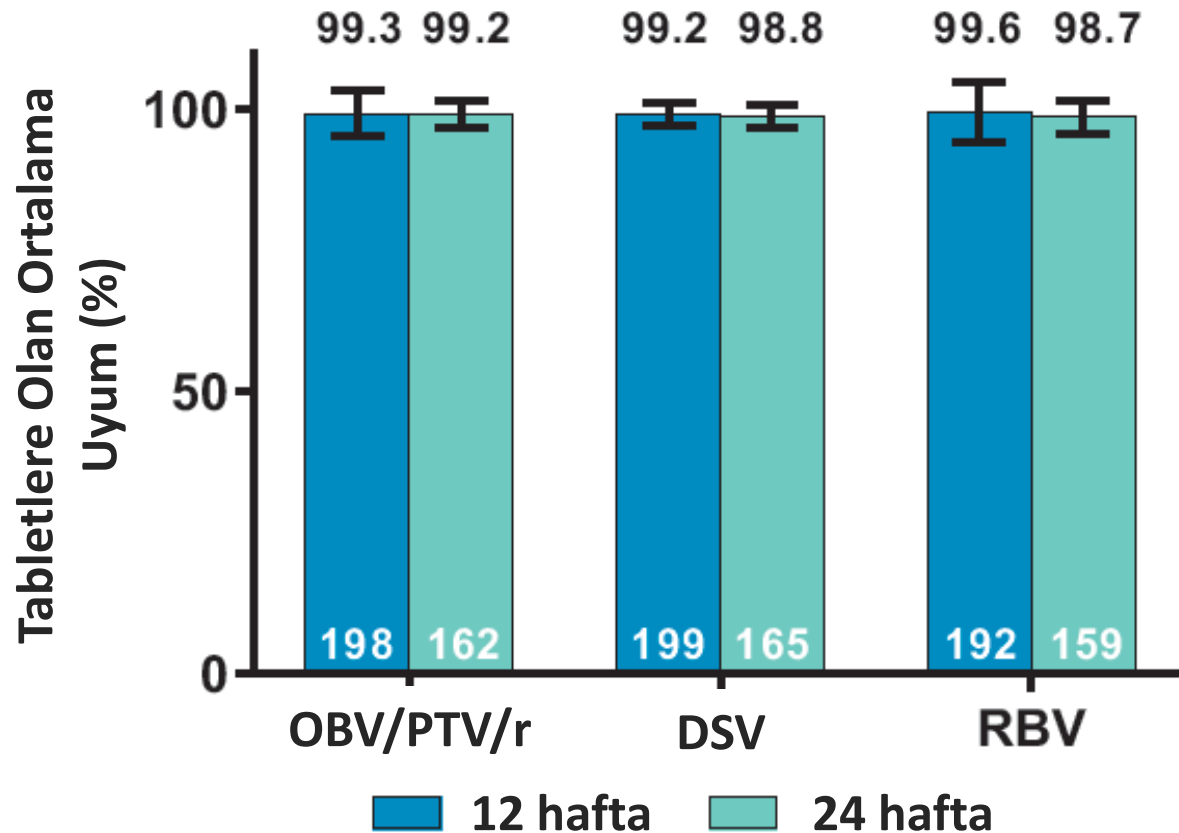
OBV/PTV/r + DSV + RBV, 12 veya 24 hafta, GT1, tedavi-naif veya deneyimli, kompanse sirotik hastalar

Tedaviye uyum, n/N (%)	OBV/PTV/r + DSV + RBV 12 hafta	OBV/PTV/r + DSV + RBV 24 hafta
OBV/PTV/r	197/198 (99.5)	162/162 (100.0)
DSV	199/199 (100.0)	165/165 (100.0)
RBV	188/192* (97.9)	159/159 (100.0)

- Tedaviye uyum, yutulan kapsül ve tablet adetinin toplam kapsül veya tablet sayısına olan oranının yüzdesi üzerinden hesaplanmıştır. %80 ile %120 arasında ilaçlarını kullanan hastalar uyumlu olarak değerlendirilmiştir.

TURQUOISE-II: Uyum Analizi

OBV/PTV/r + DSV + RBV, 12 veya 24 hafta, GT1, tedavi-naif veya deneyimli, kompanse sirotik hastalar



TURQUOISE-III: GT1b, Tedavi-naif ve -deneyimli Sirotik Hastalar Çalışma Dizaynı



TURQUOISE-III: GT1b, Tedavi-naif ve -deneyimli Sirotik Hastalar Hasta Özellikleri

Hasta Özellikleri	OBV/PTV/r + DSV (n= 60)
Erkek, n (%)	37 (62.0)
Siyah, n (%)	7 (12.0)
Yaş (yıl), ortalama $\pm$ SD	59.5 $\pm$ 9.5
VKI (kg/m ²), ortalama $\pm$ SD	27.8 $\pm$ 5.4
IL28B non-CC, n (%)	50 (83.0)
HCV RNA (log ₁₀ IU/mL), ortalama $\pm$ SD	6.6 $\pm$ 0.6
PegIFN/RBV tedavi deneyimi, n (%)	33 (55.0)

http://www.natap.org/2015/HCV/062615_03.htm

Feld JJ, Moreno C, Trinh R, *et al.* TURQUOISE-III: Safety and efficacy of 12-week Ribavirin-free treatment for patients with HCV genotype 1b and cirrhosis. 15th International Symposium on Viral Hepatitis and Liver Disease, Berlin, Germany, 26 June 2015..

Yayın beklenmektedir.

TURQUOISE-III: GT1b, Tedavi-naif ve -deneyimli Sirotik Hastalar Yan etki Sonuçları

Olay, %	OBV/PTV/r + DSV (n= 60)
Herhangi Advers Olay (AO)	46 (77.0)
Ciddi AO	1 (2.0)
Çalışmayı bırakmaya sebep olan AO	0
Hastaların ≥ 10 'unda görülen AO	
Halsizlik	13 (22.0)
İshal	12 (20.0)
Başağrısı	11 (18.0)
Artralji	6 (10.0)
Baş dönmesi	6 (10.0)
Uykusuzluk	6 (10.0)
Kaşıntı	6 (10.0)

- 1 hasta, tedavinin ikinci gününde muhtemelen ilaca bağlı olarak akut hipotansiyon yaşamış ve yatarak tedavi altına alınması gerekmiştir.
- Çalışma ilacı 3. - 8. gün arasında kesilmiş, ancak sonrasında tedaviye devam edebilmiştir. Hasta KVV12'ye ulaşmıştır.

http://www.natap.org/2015/HCV/062615_03.htm

Feld JJ, Moreno C, Trinh R, *et al.* TURQUOISE-III: Safety and efficacy of 12-week Ribavirin-free treatment for patients with HCV genotype 1b and cirrhosis. 15th International Symposium on Viral Hepatitis and Liver Disease, Berlin, Germany, 26 June 2015..

Yayın beklenmektedir.

TURQUOISE-III: GT1b, Tedavi-naif ve -deneyimli Sirotik Hastalar Laboratuvar Anomalileri

Olay, %	OBV/PTV/r + DSV (n= 60)
Trombosit sayısı <75 – 50 x 10 ⁹ /L <50 – 25 x 10 ⁹ /L	7 (12.0) 2 (3.0)
ALT >3 – 5 x ULN >5 – 20 x ULN	0 1 (2.0)
AST >3 – 5 x ULN >5 – 20 x ULN	1 (2.0) 0

- Trombosit sayısında (seviye 3) anomalisi olan 2 hastada da başlangıçta 2. derecede anomali gözlemlenmişti.
- Her iki hastada da 3 seviyesindeki Trombosit sayısındaki anomali sadece tek bir çalışma visitinde tespit edilmişti.

http://www.natap.org/2015/HCV/062615_03.htm

Feld JJ, Moreno C, Trinh R, *et al.* TURQUOISE-III: Safety and efficacy of 12-week Ribavirin-free treatment for patients with HCV genotype 1b and cirrhosis. 15th International Symposium on Viral Hepatitis and Liver Disease, Berlin, Germany, 26 June 2015..

Yayın beklenmektedir.

TURQUOISE-I: HCV GT1, HIV ile Koenfekte Tedavi-Naif ve - Tecrübeli Hastalar – Hasta Özellikleri

Hasta Özellikleri	OBV/PTV/r + DSV + RBV (12 hafta) (n= 31)	OBV/PTV/r + DSV + RBV (24 hafta) (n= 32)
Erkek, n (%)	29 (94.0)	29 (91.0)
Siyah, n (%)	7 (23.0)	8 (25.0)
Yaş (yıl), ortalama (SD)	50.9 (6.0)	50.9 (8.3)
VKI, ortalama (SD)	26.4 (3.9)	27.2 (4.3)
Fibrozis düzeyi (METAVIR), n (%):		
F0-F1	16 (52.0)	20 (63.0)
F2	5 (16.0)	5 (16.0)
F3	4 (23.0)	1 (3.0)
F4	6 (19.0)	6 (19.0)
HCV viral yükü log ₁₀ (IU/mL); ortalama (SD)	6.54 (0.57)	6.6 (0.78)
GT1a, n (%)	27 (87.0)	29 (91.0)
IL28B non-CC, n(%)	26 (84.0)	25 (78.0)
Önceki P/R deneyimi, n (%):		
Naif	20 (65.0)	22 (69.0)
Nüks	1 (3.0)	3 (9.0)
Kısmi Yanıtlı	5 (16.0)	2 (6.0)
Tam Yanıtsız	5 (16.0)	5 (16.0)
HIV-1 ART rejimi, n (%):		
Atazanavir	16 (52.0)	12 (38.0)
Raltegravir	15 (48.0)	20 (63.0)

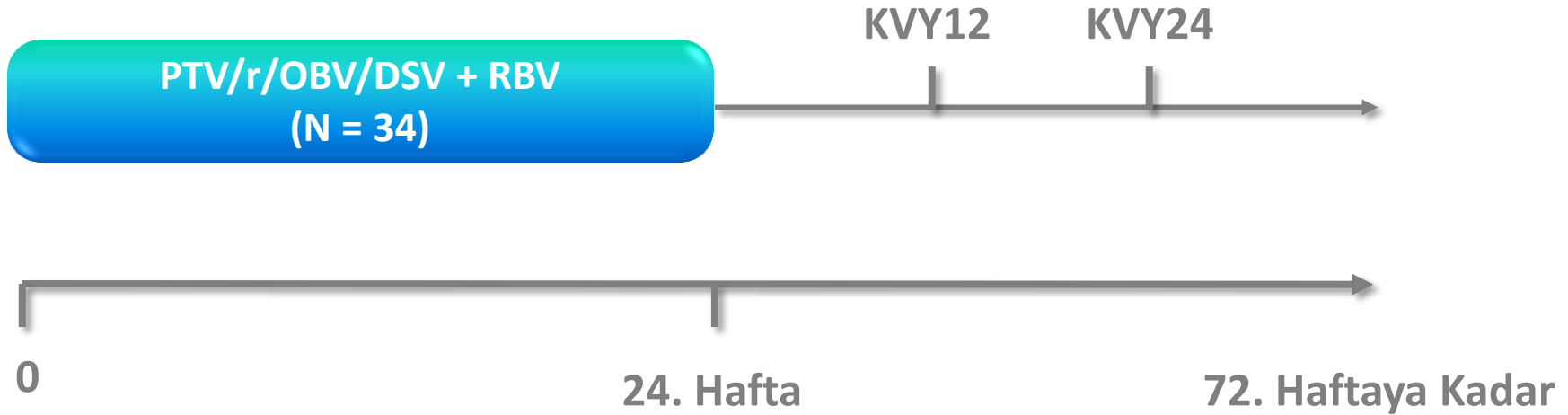
TURQUOISE-I: Güvenlilik Özeti

Olay, n (%)	12-Hafta (n= 31)	24-Hafta (n= 32)
Herhangi Advers Olay (AO)	28 (90.3)	28 (87.5)
Herhangi Ciddi AO	0	0
AO'a bağlı çalışma ilacına devamsızlık	0	0

Advers olaylar çoğunlukla hafif veya orta idi, hiçbir ciddi AO bildirilmedi.

Bildirilen 5 orta şiddetli AO: Uykusuzluk, hipofosfatemî, dissemine herpes zoster, diş absesi ve baş dönmesi

CORAL-I: Karaciğer Transplant Hastaları – Çalışma Dizayını



Kronik HCV GT1 ile enfekte, daha önceden tedavi almamış veya transplantasyon öncesinde IFN tedavi deneyimli, karaciğer veya böbrek transplantasyonu öncesinde veya sonrasında, takrolimus veya siklosporin immüsupresan rejim kullanan, $\leq$ F2 METAVIR skorlu hastalar

CORAL-I: PTV/r/OBV/DSV ile Calcineurin İnhibitör (CNI) Dozajı

Bir Faz I ilaç-ilaç etkileşimi çalışmasında PTV/r/OBV/DSV ile takrolimus veya siklosporin kullanımı dozları kıyaslandı:

- Takrolimus yarı ömründe 7 kat yükselme
- Siklosporin yarı ömründe 3 kat yükselme

Bu bulgular ışığında PTV/r/OBV/DSV tedavisi ile birlikte önerilen dozlar şunlardır:

- Takrolimus
 - 0.5 mg haftada bir veya
 - 0.2 mg her 3 günde
- Siklosporin
 - PTV/r/OBV/DSV tedavisi öncesi siklosporin dozunun 1/5'i günde bir defa

CORAL-I: Rekürren HCV GT1 Enfekte Karaciğer Transplant Alıcılar – Güvenlilik Verisi

Advers olaylar >15% Hasta, n (%)	PTV/r/OBV/DSV + RBV (N= 34)
Herhangi AO	33 (97.1)
Baş ağrısı	15 (44.1)
Halsizlik	14 (41.2)
Öksürük	10 (29.4)
Uykusuzluk	9 (26.5)
Kuvvetsizlik	8 (23.5)
İshal	8 (23.5)
Bulantı	8 (23.5)
Rash	7 (20.6)
Anemi	6 (17.6)
Baş dönmesi	6 (17.6)
Kas spazmı	6 (17.6)
Yüksek ateş	6 (17.6)

Akut yada kronik rejeksiyon yoktur.

1 hasta 18. haftada AO'lara bağlı ilaca devam etmedi (orta şiddette rash, hafıza bozukluğu, ve anksiyete).

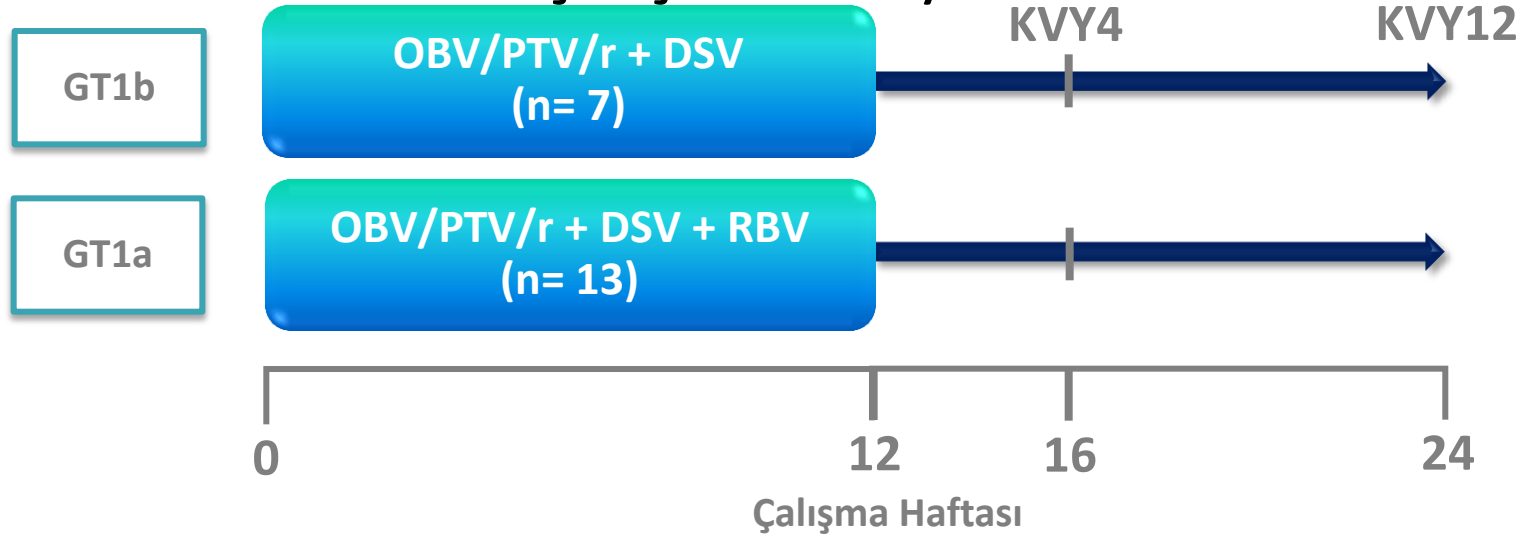
– Hastada KVV12 sağlandı.

2 hastada ciddi AO görüldü:

- Elektif cerrahi sonrası tamsulosin başlanması ile ilişkili hipotansiyon ve taşikardi
- Periferik ödem öyküsü bilinen diyabetik hastada orta şiddette ekstremal periferik ödem ve ağrı

RUBY-I*: Renal Yetmezliği Olan Hastalar

Çalışma Dizaynı



Kronik HCV GT1 ile enfekte, daha önceden tedavi almamış, eGFR <30 mL/min/1.73m², ≤F2 METAVIR skorlu hastalar

Paritaprevir/ritonavir/ombitasvir, 150 mg/100 mg/25 mg QD; dasabuvir 250 mg BID

GT1a hastalarında RBV dozlaması 200 mg ile başlamış olup, hemodiyaliz hastalarında hemodiyalizden 4 saat önce verilmiştir. RBV hemoglobinin değerlerinin > 2g/dL oranında dūřmesi veya hemoglobinin değerinin < 10g/dL olması durumunda bırakılmıştır. Araştırmacının inisiyatifine göre hemoglobinin dūřüřü çözümlendirildiğinde RBV kullanımına devam edilebilmiştir.

* Bu çalışma halen devam etmektedir.

RUBY-I*: Hasta Özellikleri

Hasta Özellikleri	OBV/PTV/r + DSV ± RBV (n= 20)
Erkek, n (%)	17 (85.0)
Siyah, n (%)	14 (70.0)
Yaş (yıl), ortalama (aralık)	60 (49-69)
Hispanik veya Latin, n (%)	3 (15.0)
Fibrozis düzeyi (METAVIR), n (%): F0-F1 F2 F3	10 (50.0) 6 (30.0) 4 (20.0)
HCV viral yükü log ₁₀ (IU/mL); ortalama (aralık)	6.6 (5.5-7.6)
GT1a, n (%)	13 (65.0)
Hemoglobin, g/dL; ortalama (SD)	12.6 (1.8)
Kronik renal yetmezlik düzeyi; n (%) 4 (eGFR 15-30 mL/min/1.73 m ²) 5 (eGFR <15 mL/min/1.73 m ² veya diyaliz gerektiren)	7 (35.0) 13 (65.0)
Diyaliz, n (%)	13 (65.0)
eGFR, mL/min/1.73 m ² ; ortalama (aralık)	10.9 (5.4-29.9)
Kreatinin mg/dL; ortalama (aralık)	6.2 (2.2-10.8)

* Bu çalışma halen devam etmektedir.

RUBY-I*: Renal Yetmezliği Olan Hastalarda Genel Advers Olaylar

Advers Olay (≥2 hastadan fazla), n (%)	GT1b OBV/PTV/r + DSV (n= 7)	GT1a OBV/PTV/r + DSV + RBV (n= 13)
Anemi	0	8 (61.5)
Yorgunluk	2 (28.6)	4 (30.8)
İshal	1 (14.3)	4 (30.8)
Bulantı	0	5 (38.5)
Baş dönmesi	1 (14.3)	2 (15.4)
Baş ağrısı	0	3 (23.1)
Azalan iştah	0	2 (15.4)
İritabilite	0	2 (15.4)
Periferel ödem	1 (14.3)	1 (7.7)
Kilo kaybı	0	2 (15.4)

- En sık görülen advers olaylar hafiften orta dereceye kadardı.
- Hiçbir hasta çalışma ilacını bırakmamıştır.
- 2 hastada ciddi advers olay görölmüştür: diskit, ileus ve respiratuar yetmezlik
- Karaciğer veya böbrek fonksiyon göstergelerinde klinik yönden anlamlı bir değişiklik gözlemlenmemiştir.

* Bu çalışma halen devam etmektedir.

RUBY-I*: Renal Yetmezliği Olan Hastalarda Güvenlilik Verisi

- Preliminer farmakokinetik veriler sadece 17 hastaya aittir.
- Kronik renal yetmezlik evresi 4 ve 5 olan HCV ile enfekte hastalarda DAA'ların ön ortalama C_{trough}^{**} değeri renal yetmezliği olmayan hastalara benzerdi (geçmiş veriler).

	Ortalama C_{trough} (RUBY-I) (ng/mL)	Ortalama C_{trough} (5 faz III çalışmasındaki aralık) (ng/mL)
Paritaprevir	36	16-29
Ritonavir	50	40-53
Ombitasvir	36	24-30
Dasabuvir	253	177-270
Ribavirin	1088	2180-2330

* Bu çalışma halen devam etmektedir.

** Bir sonraki dozdan önceki en düşük doz

RUBY-I: Renal Yetmezliği Olan Hastalarda Güvenlilik Verisi

- Hemodiyaliz hastaları da dahil olmak üzere, ileri seviyede renal yetmezliği olan GT1 ile enfekte olan hastalarda 3D rejimi, RBV'li veya RBV'siz olmak üzere, iyi tolere edilmiştir.
- Hemoglobin seviyelerindeki düşüş klinik gözlem ve RBV dozuna ara verilmesiyle (13 hastanın 8'inde ara verilmiş, bu 8 hastanın 4'ü ise eritropotein almıştır) yönetilmiştir.
- Bugüne kadar virolojik başarısızlık yaşanmamıştır.
- Tedavi sonrası hafta (TSH) 4'e ulaşan 10 hastanın tamamında KVV4 sağlanmıştır.

Gebelik

PTV/r/OBV/DSV Gebelik kategorisi B dir

PTV/r/OBV/DSV + ribavirin ile kombine alınması sırasında, kadın hastalarda ve erkek hastaların kadın partnerlerinde gebeliğin önlenmesi yönünde aşırı dikkatli olunmalıdır.

Emziren anneler

PTV/r/OBV/DSV ve metabolitlerinin, insanda anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir.

Emzirilen bebeklerde tıbbi üründen kaynaklanan advers reaksiyonlar potansiyeli nedeniyle, terapinin anne için önemi dikkate alınarak, emzirmenin kesilmesi veya PTV/r/OBV/DSV ile tedavinin kesilmesi yönünde bir karar alınmalıdır.

Pediyatrik Kullanım

PTV/r/OBV/DSV 'nın, pediyatrik hastalardaki farmakokinetiği araştırılmamıştır.

Geriyatrik Kullanım

Geriyatrik hastalarda PTV/r/OBV/DSV doz ayarlamasına gerek duyulmamıştır.

Renal Yetmezlik

Hafif şiddette, orta şiddette veya şiddetli böbrek yetmezliği olan kişiler için, PTV/r/OBV/DSV doz ayarlaması gerekli değildir.

Hepatik Yetmezlik

Hafif şiddette karaciğer yetmezliği (Child-Pugh A) olan hastalarda, PTV/r/OBV/DSV doz ayarlaması gerekli değildir.

**Orta şiddette karaciğer yetmezliği (Child-Pugh B) olan hastalarda, herhangi bir PTV/r/OBV/DSV doz ayarlamasının gerekli olması beklenmemektedir.
(FDA Kontendike!!!!)**

PTV/r/OBV/DSV , şiddetli karaciğer yetmezliği (Child Pugh C) olan hastalarda kullanılmamalıdır.

ALT Yükselme Riski

- Hastaların < %1'inde normalin 5 katını geçen ALT yükselmesi olmuştur
- ALT yükselmesi tipik olarak tedavinin ilk 4 haftasında görülür ve tedavinin devam etmesine rağmen 2-8 hafta içinde kaybolur
- ALT yükselmesi asemptomatiktir
- Ribavirinli veya ribavirinsiz protokollerin her ikisinde görülebilir
- *Ethinyl estradiol* içeren kontraseptifleri kullanan kadınlarda daha sıktır
- Bu nedenle *Ethinyl estradiol* içeren kontraseptifler 3D ile birlikte kullanılmamalıdır
- Tedavinin ilk 4 haftasında ALT düzeylerine bakılmalıdır
- ALT düzeyi normalin 10 katını geçerse tedavinin kesilmesi(3D) düşünülmelidir
- Hastaya ALT yüksekliği ve karaciğer yetmezliği bulguları anlatılmalı ve bu bulgular ortaya çıktığında hemen hekime başvurması söylenmelidir.(Hazsizlik, yorgunluk, iştah kaybı, bulantı, kusma ,dışkının renginde açılma, karında şişlik).(FDA Uyarısı)

FDA uyarıları (Ekim 2015)

Kontendikasyonları

İler karaciğer hastalığı:Child-Pugh B and C

Post-marketing deneyim:

İmmün sistem Bozuklukları: Aşırı duyarlılık reaksiyonları (anjioödem dahil)

Hepotobilyer hastalık: Karaciğer dekompanseasyonu, Karaciğer yetmezliği

Kaçırılan Dozlar

Bir Ombitasvir / Paritaprevir / ritonavir dozunun kaçırılması halinde, reçete edilen doz, 12 saat içerisinde alınabilir.

Ombitasvir / Paritaprevir / ritonavir'in alınması gereken zamanın üzerinden 12 saatten fazla geçmesi halinde, kaçırılan doz, alınmamalıdır ve hasta bir sonraki dozu, olağan doz uygulama takvimine göre almalıdır.

Bir Dasabuvir dozunun kaçırılması halinde, reçete edilen doz, 6 saat içerisinde alınabilir.

Dasabuvir'in alınması gereken zamanın üzerinden 6 saatten fazla geçmesi halinde, kaçırılan doz, alınmamalıdır ve hasta bir sonraki dozu, olağan doz uygulama takvimine göre almalıdır.

İLAÇ ETKİLEŞİMLERİ

- Birçok ilaçla etkileşim söz konusudur
- Diğer ilaçların kan düzeylerini artırabilir yada azaltabilir
- Bazı ilaçlarla birlikte kullanımı kontrendikedir.
- 3D ile tedavi süresi kısa olduğundan etkileşimi olan ilacın tedavisi bu süre için kesilebilir.
- Kesilmesi mümkün değilse alternatif ilaçlar kullanılabilir
- Alternatif ilaç yoksa ve ilacın kullanılması kontrendike değilse doz ayarlaması yapılabilir



REVIEW ARTICLE

Dosing Recommendations for Concomitant Medications During 3D Anti-HCV Therapy

Prajakta S. Badri¹ · Jennifer R. King¹ · Akshanth R. Polepally¹ · Barbara H. McGovern¹ ·
Sandeep Dutta¹ · Rajeev M. Menon¹

İlaç Sınıfı (İlacı kullanan hasta %)	İlaç Etkileşimi Beklenmeyenler	Doz ayarlaması gerekenler ↓ dozunu azalt ↑ dozunu artır	Kullanılmaması gerekenler
Analjezikler (Hastaların %30'u narkoid olmayan, %11'i narkotik analjezik kullanıyor)	Acetaminophen Aspirin Buprenorphine Celecoxib Codeine Diclofenac Etodolac Fenoprofen Flurbiprofen Ibuprofen Indomethacin Ketoprofen Ketorolac Methadoneb Morphine Naloxoneb Naproxen Piroxicam Sulindac Suprofen	Fentanyl (↓) Hydrocodoneb (↓) Hydromorphone (↓) Meloxicam (↓) Meperidine (pethidine) (↓) Oxycodone (↓) Tramadol (↓)	Yok

İlaç Sınıfı(İlacı kullanan hasta %)	İlaç Etkileşimi Beklenmeyenler	Doz ayarlaması gerekkenler ↓ dozunu azalt ↑ dozunu artır	Kullanılmaması gerekkenler
Diüretikler (Hastaların %26'sı)	Amiloride Chlorthalidone Hydrochlorothiazide Torseamide Triamterene	Furosemide (↓) Xipamide (↓)	Yok

İlaç Sınıfı(İlacı kullanan hasta %)	İlaç Etkileşimi Beklenmeyenler	Doz ayarlaması gerekenler ↓ dozunu azalt ↑ dozunu artır	Kullanılmaması gerekenler
Antihipertansifler (Hastaların %26'sında)	Atenolol Azilsartan Betaxolol Bisoprolol Captopril Carteolol Fosinopril Lisinopril Metoprolol Nadolol Nebivolol Perindopril Propranolol Quinopril Ramipril Sotalol Spironolactone Timolol Zofenopril	Amlodipine (↓) Candesartan (↓) Enalapril (↓) Eprosartan (↓) Irbesartan (↓) Losartan (↓) Olmesartan (↓) Telmisartan (↓) Valsartan (↓) En düşük Doz Başla: Diltiazem Nicardipine Nifedipine Nitrendipine Verapamil Kullanmaktan Kaçının: Nisoldipine Felodipine	Yok

İlaç Sınıfı(İlacı kullanan hasta %)	İlaç Etkileşimi Beklenmeyenler	Doz ayarlaması gerekenler ↓ dozunu azalt ↑ dozunu artır	Kullanılmaması gerekenler
Antidiyabetik ilaçlar (hastaların %5)	Acarbose Glimepiride Glipizide Metformin Pioglitazone Rosiglitazone Sitagliptine Tolbutamide Vildagliptin	Repaglinide (↓) Glibenclamide (glyburide) (↓) Saxagliptin (Doz sınırı 2.5 mg /gün)	Yok
alfa1-Adrenerjik blokerler	Yok	Dikkatli kullan: Doxazosin (↓) Kullanımından kaçının: Tamsulosin	Alfuzosin (hipotansiyon)

İlaç Sınıfı	İlaç Etkileşimi Beklenmeyenler	Doz ayarlaması gerektenler ↓ dozunu azalt ↑ dozunu artır	Kullanılmaması gerektenler
Hiptonik/sedatif ajanlar (Hastaların %2)	Oxazepam Temazepam Zolpidem	Alprazolam (↓) Clonazepam (↓) Diazepam (↑) Estazolam (↓) Eszopiclone (↓) Flunitrazepam (↓) Lorazepam (↓) Midazolam (parenteral)* Prazepam (↓) Quazepam (↓) Zaleplon (↓) Zopiclone (↓) *ilaç düzeyi ve yan etki takibi önerilir	Midazolam (oral) Triazolam (Sedatif etkileri artar, solunum depresyonu yapabilir)

İlaç Sınıfı(İlacı kullanan hasta %)	İlaç Etkileşimi Beklenmeyenler	Doz ayarlaması gerekenler ↓ dozunu azalt ↑ dozunu artır	Kullanılmaması gerekenler
Antibiyotik ve antifungaller (Hastaların %7)	Amoxicillin Azithromycin Cephalexin Ciprofloxacin Clarithromycine Sulfamethoxazole/trimethoprimb Caspofungin Micafungin Anidulafungin	Ketoconazole (Sınır Doz 200 mg) Itraconazole (Sınır 200 mg) Dikkatli Kullan: Posaconazole (↓) Voriconazole	Fusidic acid Rifampin (rifampicin) (3D'nin etkinliği azalır)
Fosfodiesteraz tip 5 inhibitörler (Hastaların % 1'i)	Yok	Sildenafil (↓ erektil Disfonksiyon için) Tadalafil (↓) Vardenafil (↓) Kullanmaktan kaçın: Avanafil	Sildenafil (Pulmoner arteryel hipertansiyon için) (Görme bozukluğu, hipotansiyon, senkop vb)

İlaç Sınıfı(İlacı kullanan hasta %)	İlaç Etkileşimi Beklenmeyenler	Doz ayarlaması gerekenler ↓ dozunu azalt ↑ dozunu artır	Kullanılmaması gerekenler
Antidepresanlar (Hastaların %22'sinde)	Bupropion Citalopram Duloxetine Escitalopram Fluoxetine Milnacipran Paroxetine	Fluvoxamine* Mirtazapine (↓) Reboxetine (↓) Sertraline (↓) Trazodone (↓) Venlafaxine (↓) *İlaç düzeyi ve yan etki takibi önerilir	
Antasit/proton pompa inhibitörleri (Hastaların %16'sında)	Almagate Aluminum hydroxide Calcium carbonate Cimetidine Famotidine Magaldrate Magnesium hydroxide Ranitidine	Dexlansoprazole (↑) Esomeprazole (↑) Lansoprazole (↑) Omeprazole (↑) Pantoprazole (↑) Rabeprazole (↑)	

İlaç Sınıfı(İlacı kullanan hasta %)	İlaç Etkileşimi Beklenmeyenler	Doz ayarlaması gerekenler ↓ dozunu azalt ↑ dozunu artır	Kullanılmaması gerekenler
AntiTrombosit ilaçlar/antikoagülanlar (Hastaların %26'sında)	Acenocoumarol* Aspirin Enoxaparin Fluindione Fondaparinux Phenprocouman* Prasugrel* Warfarin* *İlaç düzeyi ve yan etki takibi önerilir	Apixaban (2.5 mg günde 2 kez ile sınırlı) Dabigatran (↓)* Kullanmaktan kaçın: Clopidogrel Rivaroxaban	Yok
Antiaritmik ilaçlar (Hastaların %26'sında)	Choline fenofibrate* Colesevelem Colestipol Fenofibrate* Mipomersen Niacin Omega-3 fatty acids	Pravastatin (↓) Rosuvastatin (Dozu maksimum 5–10 mg günlük dozla sınırla) En düşük dozla başla: Cerivastatin Ezetimibe Fluvastatin Pitavastatin Kullanmaktan Kaçın: Atorvastatin	Yok

İlaç Sınıfı(İlacı kullanan hasta %)	İlaç Etkileşimi Beklenmeyenler	Doz ayarlaması gerekenler ↓ dozunu azalt ↑ dozunu artır	Kullanılmaması gerekenler
b-Adrenergik agonistler (Hastaların %14'ünde)	Albuterol (salbutamol)	Dikkatli kullan: Formoterol (;)*	Yok
Antiepileptik ilaçlar (Hastaların %3'ünde)		Tavsiye edilmez: Salmeterol	
	Felbamate Gabapentin Levetiracetam Sodium valproate* Topiramate Vigabatrin	Lamotrigine (↑)* Use with caution: Tiagabine (↓) Zonisamide (↓)	Carbamazepine Phenytoin Phenobarbital (3D'nin etkinliği azalır)

İlaç Sınıfı(İlacı kullanan hasta %)	İlaç Etkileşimi Beklenmeyenler	Doz ayarlaması gerekenler ↓ dozunu azalt ↑ dozunu artır	Kullanılmaması gerekenler
Steroidler (Hastaların % 8’inde)	Beclomethasone Ciclesonide	Use with caution: Budesonide (↓)f Dexamethasone (;) Fluticasone (↓)f Methyl-prednisolone (↓) Mometasone (↓) Prednisone (↓) Triamcinolone (↓)	Yok
Kontraseptifler (%1)	Progestin- tek OKS Hormonal olmayan kontraseptifler	Yok	Ethinyl estradiol içeren OKS’ler (ALT yükselmesi)
Tiroid replasman tedavisi (% 7 %)	Yok	Levothyroxine*	Yok



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	Ne
Step 2	Choose one or more combination classes	
Step 3	Choose one or more combination drugs	
Step 4	View results	

HCV DAAs

- ☐ Boceprevir
- ☐ Daclatasvir
- ☐ Ledipasvir/Sofosbuvir
- ☐ OBV/PTV/r
- ☒ OBV/PTV/r + DSV
- ☐ Simeprevir
- ☐ Sofosbuvir
- ☐ Telaprevir

Interferons

- ☐ Peg-IFN alfa

Nucleoside/tide Analogues

- ☐ Adefovir
- ☐ Entecavir
- ☐ Lamivudine (HBV)
- ☐ Ribavirin
- ☐ Telbivudine
- ☐ Tenofovir (HBV)

İLGİNİZ İÇİN TEŞEKKÜRLER

