

# Αντιρετροϊκά φάρμακα



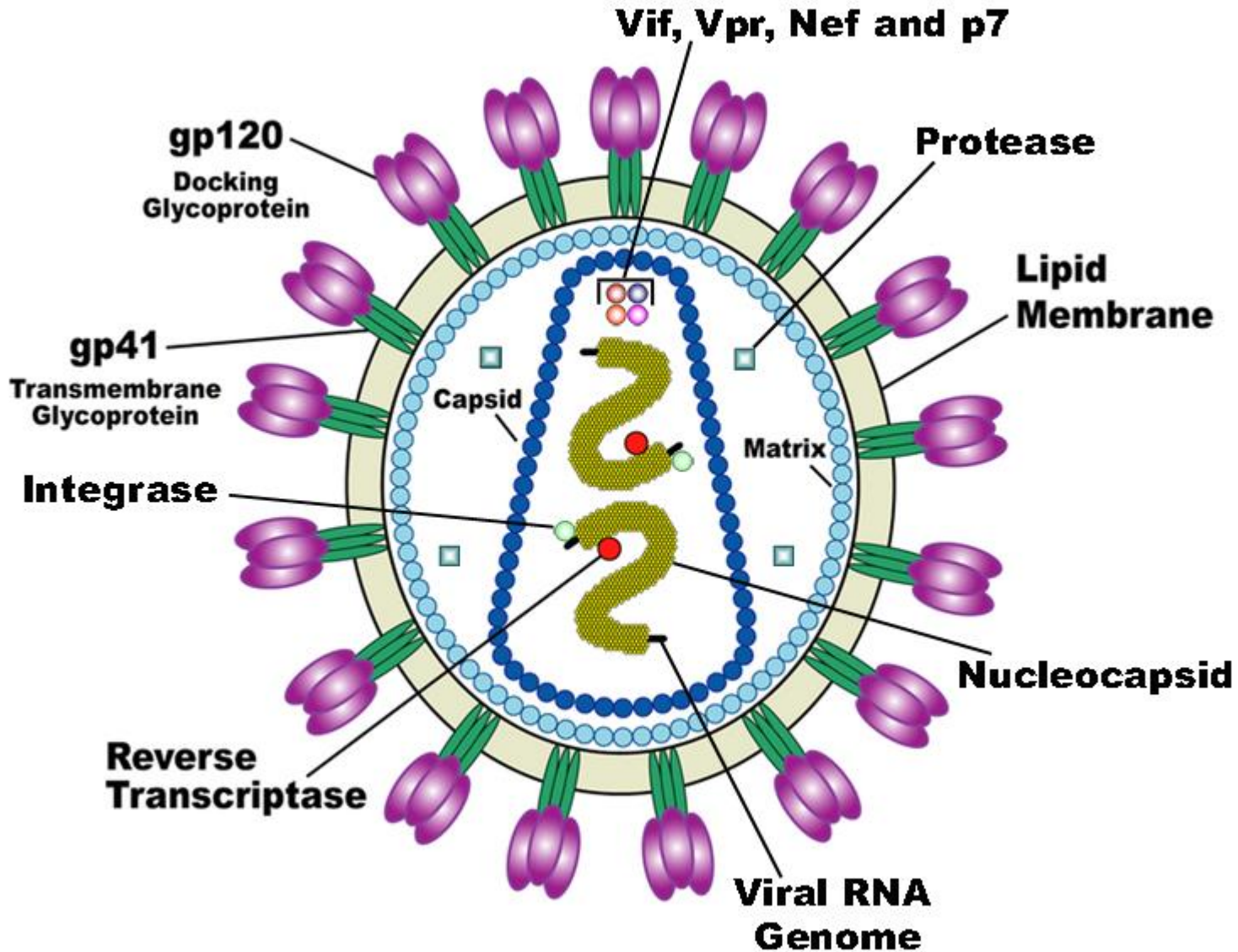
Σαμπατάκου Ελένη  
Επ. Καθηγήτρια, ΕΚΤΠΑ



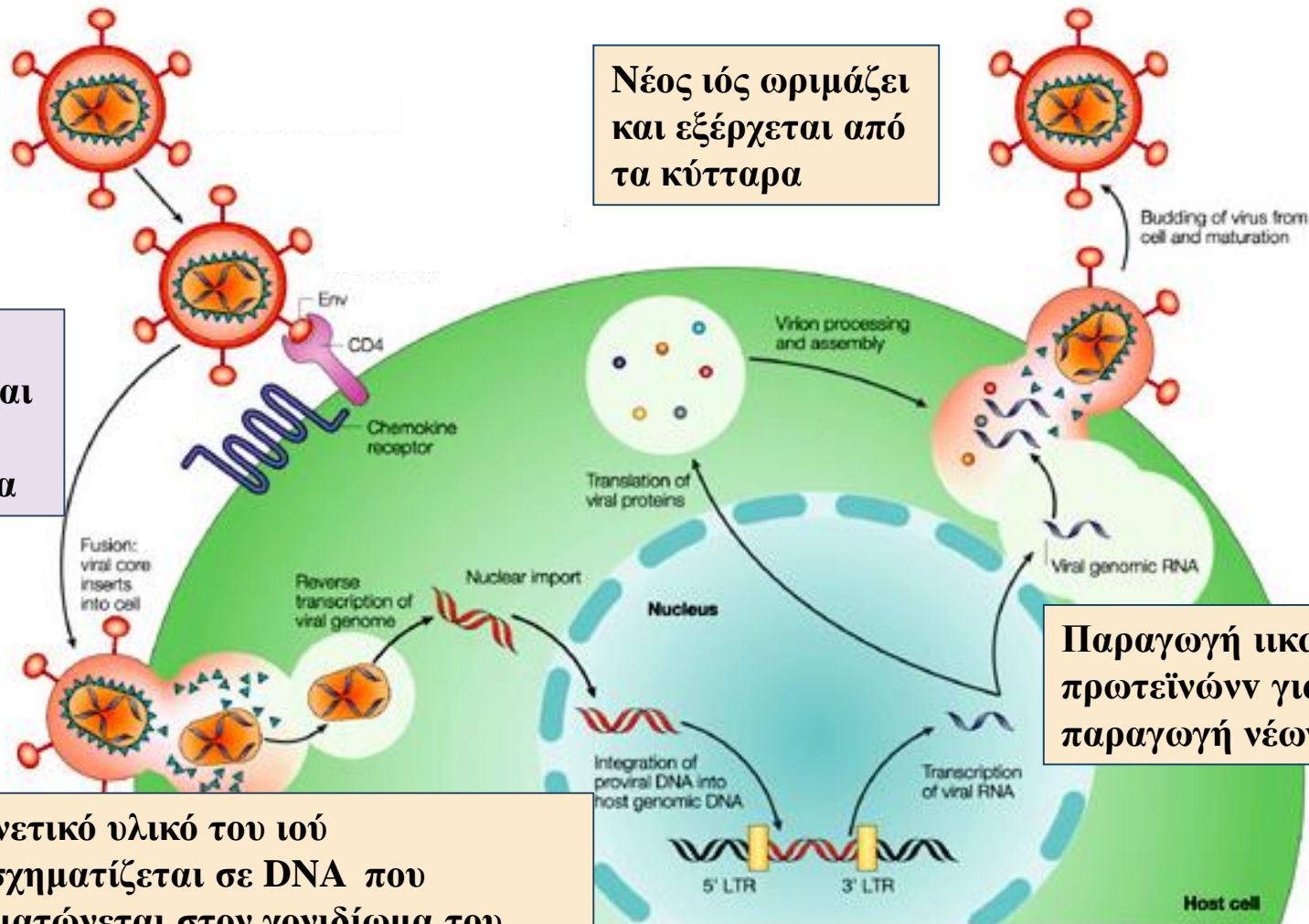
# Ορισμός αντιρετροϊκών φαρμάκων (ART)

- \* Φάρμακα έναντι του ρετροϊού HIV
- \* Βασικό στοιχείο πολλαπλασιασμού και διασποράς του
- \* HIV στον άνθρωπο η μετατροπή του RNA ιού σε DNA
- \* μέσω του ενζύμου ανάστροφη μεταγραφάση ( Reverse
- \* Transcriptase )

# HIV VIRION



# Κύκλος ζωής HIV-1



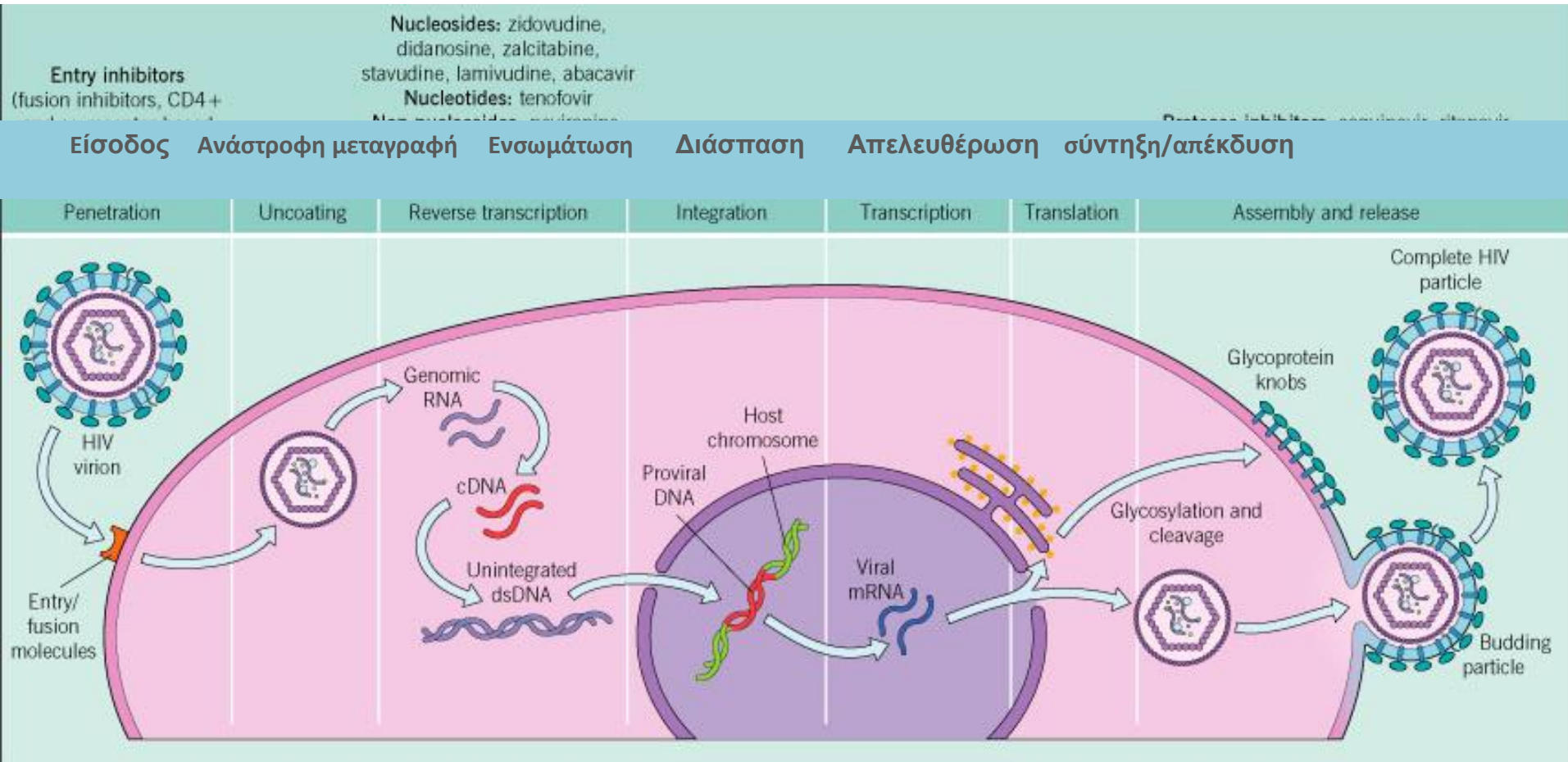
Ο ιός συνδέεται και εισέρχεται στα κυτταρα

Νέος ιός ωριμάζει και εξέρχεται από τα κύτταρα

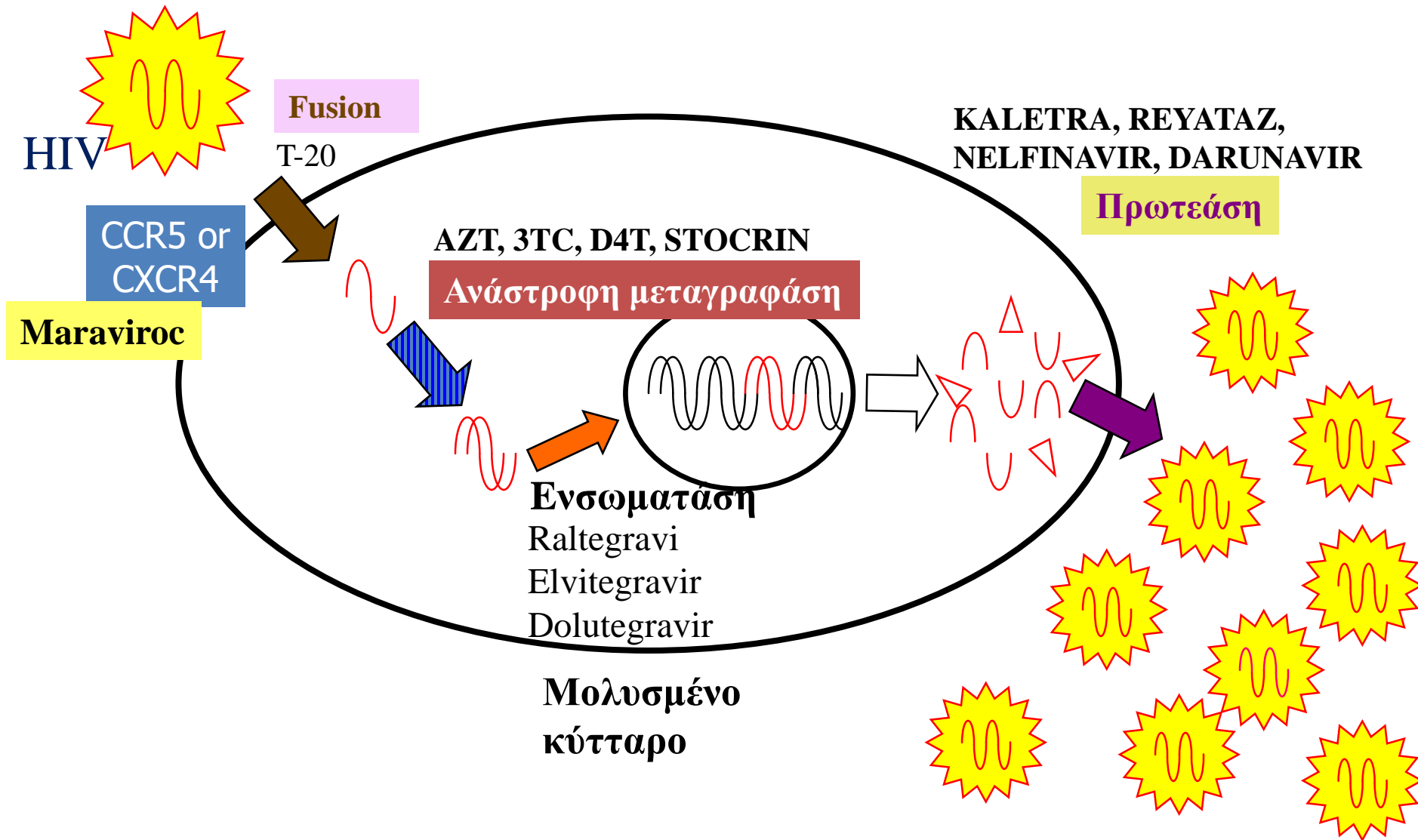
Παραγωγή ικών πρωτεϊνών για παραγωγή νέων ιών

Το γενετικό υλικό του ιού μετασχηματίζεται σε DNA που ενσωματώνεται στον γονιδίωμα του ξενιστή

# Κύκλος ζωής - Στόχοι παρέμβασης στην αναστολή πολλαπλασιασμού του HIV



# Κύκλος ζωής του HIV και ομάδες φαρμάκων



# Ταξινόμηση αντιρετροϊκών φαρμάκων

**Νουκλεοσιδικά, νουκλεοτιδικά ανάλογα-**

Nucleo(t)side Reverse Transcriptase Inhibitors (NsRTIs, NtRTIs)

- **Μη νουκλεοσιδικά ανάλογα**

Nonnucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors (NNRTIs)

**Αναστολείς πρωτεασών**

Protease Inhibitors (PIs)

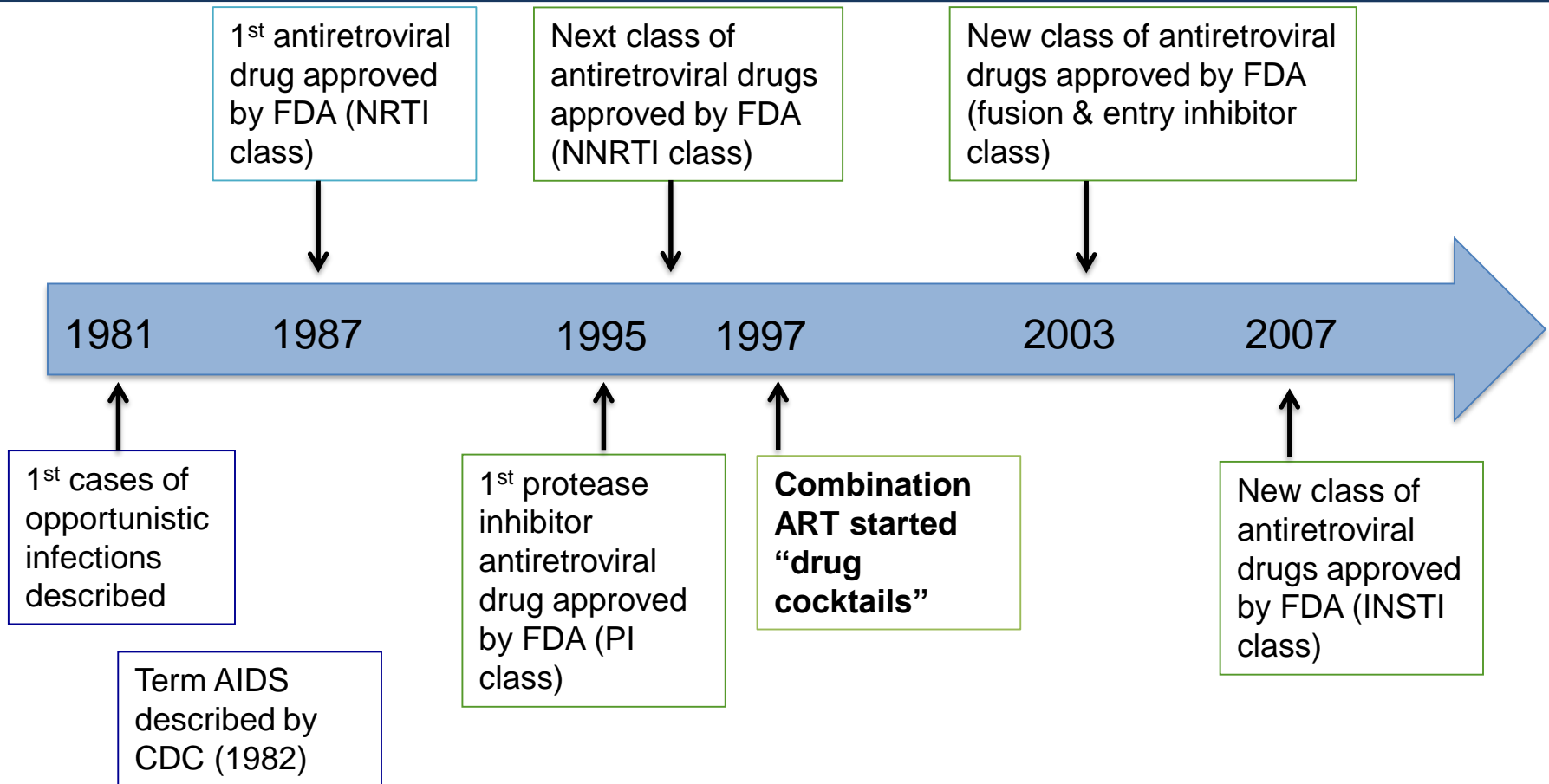
- **Αναστολείς εισόδου** (ανταγωνιστές συνυποδοχέων, αναστολείς διάχυσης)

Entry Inhibitors - Chemokine (CCR5) co-receptor antagonist

- Fusion Inhibitors

- Αναστολείς ενσωμάτωσης-Integrase Inhibitors (ISTI)

# Ιστορία αντιρετροϊκής θεραπείας





# Εξέλιξη HAART

## NRTIs

- Abacavir
- Didanosine
- Emtricitabine
- Lamivudine
- Stavudine
- Tenofovir
- Zidovudine

## NNRTIs

- Delavirdine
- Efavirenz
- Nevirapine
- Etravirine
- **Rilpivirine**

## Protease Inhibitors (PIs)

- Atazanavir
- Darunavir<sup>†</sup>
- Fosamprenavir
- Indinavir
- Lopinavir
- Nelfinavir
- Ritonavir
- Saquinavir
- Tipranavir<sup>†</sup>
- **Darunavir**

## Entry Inhibitors

- Enfuvirtide
- **Maraviroc**
- **Vicriviroc\***

## Integrase Inhibitors

- **Raltegravir**
- **Elvitegravir**
- **Dolutegravir**

<sup>†</sup>Second-generation agent.

NRTI = nucleoside analog reverse-transcriptase inhibitor; NNRTI = non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor.

# Χρονική εξέλιξη HAART

1987	zidovudine
1991	didanosine
1992	zalcitabine
1994	stavudine
1995	lamivudine, saquinavir
1996	nevirapine, ritonavir, indinavir
1997	delavirdine, nelfinavir
1998	efavirenz, abacavir

1999	amprenavir
2000	lopinavir/ritonavir
2001	tenofovir
2003	emtricitabine, atazanavir, enfuvirtide, fosamprenavir
2005	tipranavir
2006	darunavir
2007	raltegravir, maraviroc
2008	etravirine
2011	Riprivirine ( Edurant )
2012	elvitegravir
2013	Dolutegravir ( Tivicay )

<b>Key</b>
NRTI
NNRTI
PI
Entry Inhibitor
Integrase Inhibitor

# πρώμη ΗΑΑΤ



Κάποια χρόνια  
πριν....



# Ιστορικές διαστάσεις της αντιρετροϊκής θεραπείας: Ελάττωση του φορτίου χαπιών

## Εποχή πριν τη HAART



Σχήματα πολλαπλών δόσεων ανά ημέρα

**AZT (1987)**

Αρχικώς κάθε 4 ώρες, ημέρα + νύχτα

## «Πρώιμη» εποχή HAART



Σχήματα για κοινή χορήγηση, δύο φορές την ημέρα

**AZT + 3TC (1997)**

**AZT + 3TC + ABC (2000)**

## «Όψιμη» εποχή HAART



Σχήματα για κοινή χορήγηση, μία φορά την ημέρα

**ABC + 3TC (2004)**

**TDF + FTC (2004)**

**TDF + FTC + EFV (2006)**

1987

1995  
(αναπτυγμένες χώρες)

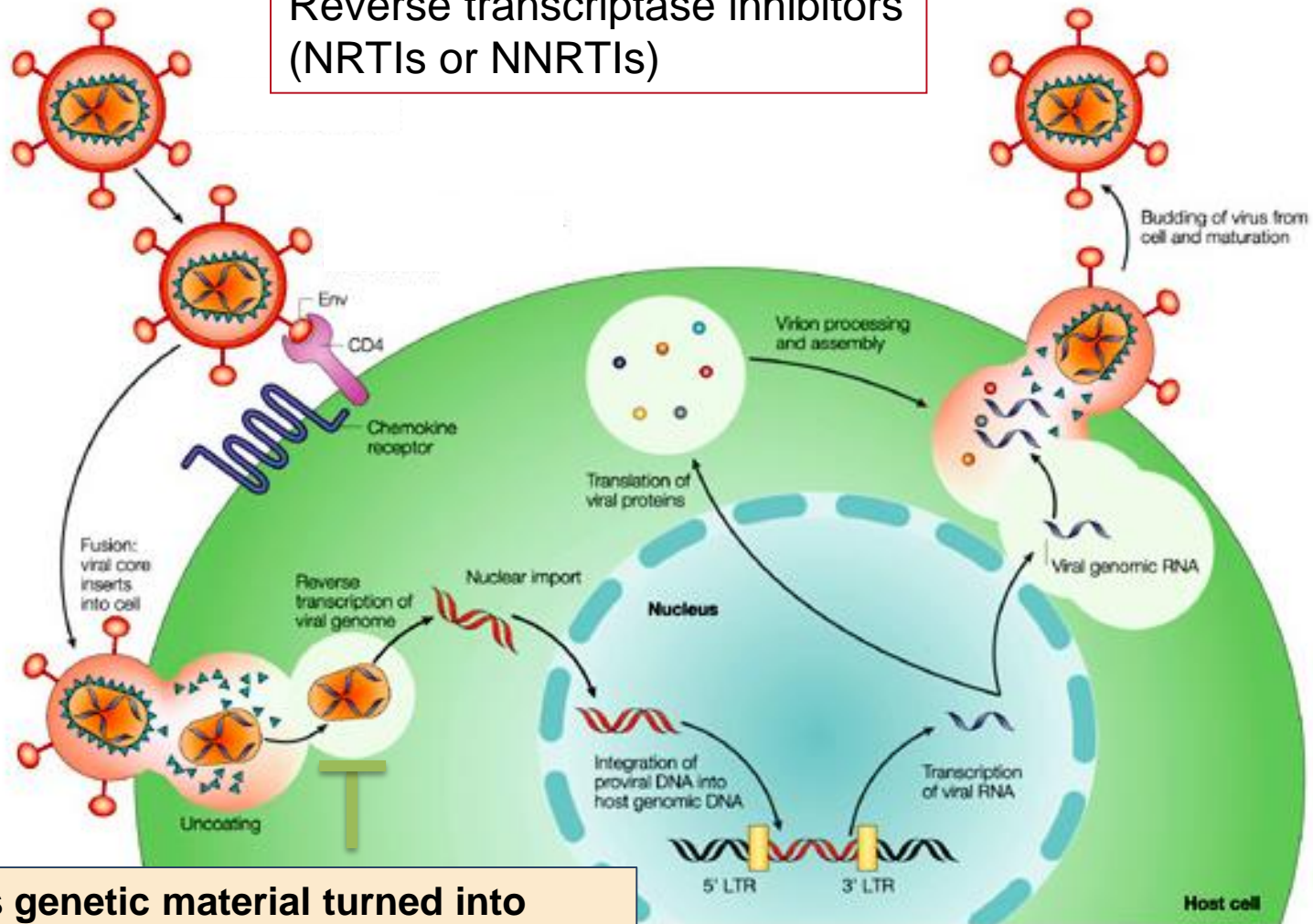
2000-2002 και μετά  
(αναπτυγμένες χώρες)



What he thought he heard.

# Αναστολείς ανάστροφης μεταγραφάσης

Reverse transcriptase inhibitors  
(NRTIs or NNRTIs)



**Virus genetic material turned into DNA that integrates into host genome**

# NRTIs

Η πρώτη ομάδα ART για HIV .

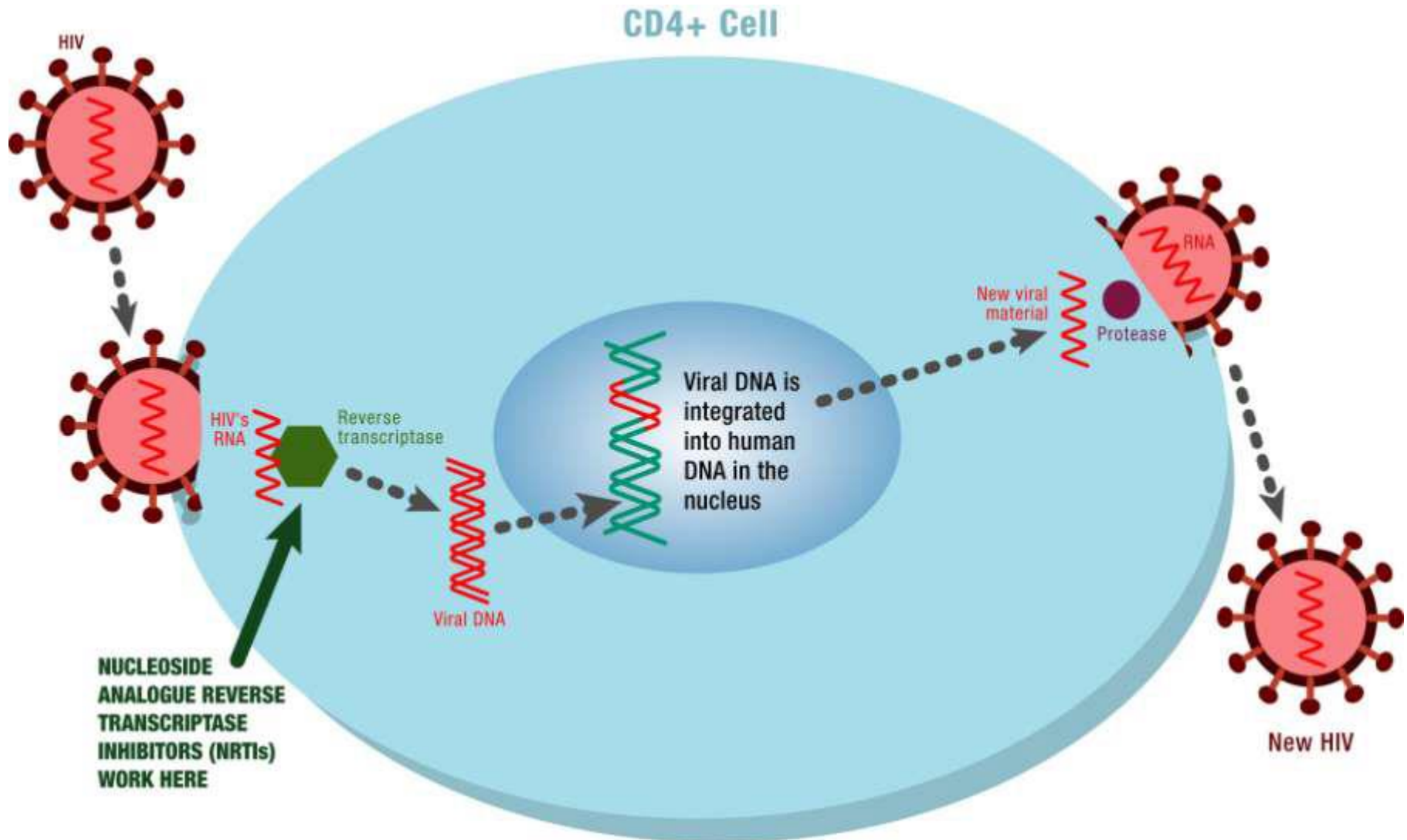
- Λιγότερο δραστικά από NNRTIs) και PIs.
- Βασικό ρόλο στην ART.
- Δραστικά έναντι HIV-1 και HIV-2.
- Νουκλεοσιδικά και Νουκλεοτιδικά ανάλογα

## Φάρμακα

- Abacavir (ABC)
- Didanosine (ddI)
- Emtricitabine (FTC)
- Lamivudine (3TC)
- Stavudine (d4T)
- Tenofovir (TDF)
- Zidovudine (ZDV, AZT)



# Μηχανισμός δράσης των NRTIs



# Φαρμακοκινητική NRTIs

Τα NRTIs είναι προφάρμακα που τροποποιούνται σε δραστικούς μεταβολίτες μέσω φωσφορυλίωσης μέσω των ενδοκυττάρων κινασών.

- Per os βιοδιαθεσιμότητα κυμαίνεται από 25%-93%, με tenofovir και didanosine την χαμηλότερη.
- Η λήψη τροφής δεν επηρεάζει ιδιαίτερα την απορρόφηση
- Εξάιρεση η didanosine (DDI) ( άδειο στομάχι )
- Νεφρική απέκκριση
- Εξάιρεση η abacavir, χορηγούμενη σε κανονική δόση ανεξάρτητα από κάθαρση κρεατινίνης
- • Ελάχιστες αλληλεπιδράσεις.
- Κλινικά σημαντικές αλληλ/σεις με didanosine.

# Χαρακτηριστικές ΑΕ NRTIs

## **Abacavir**

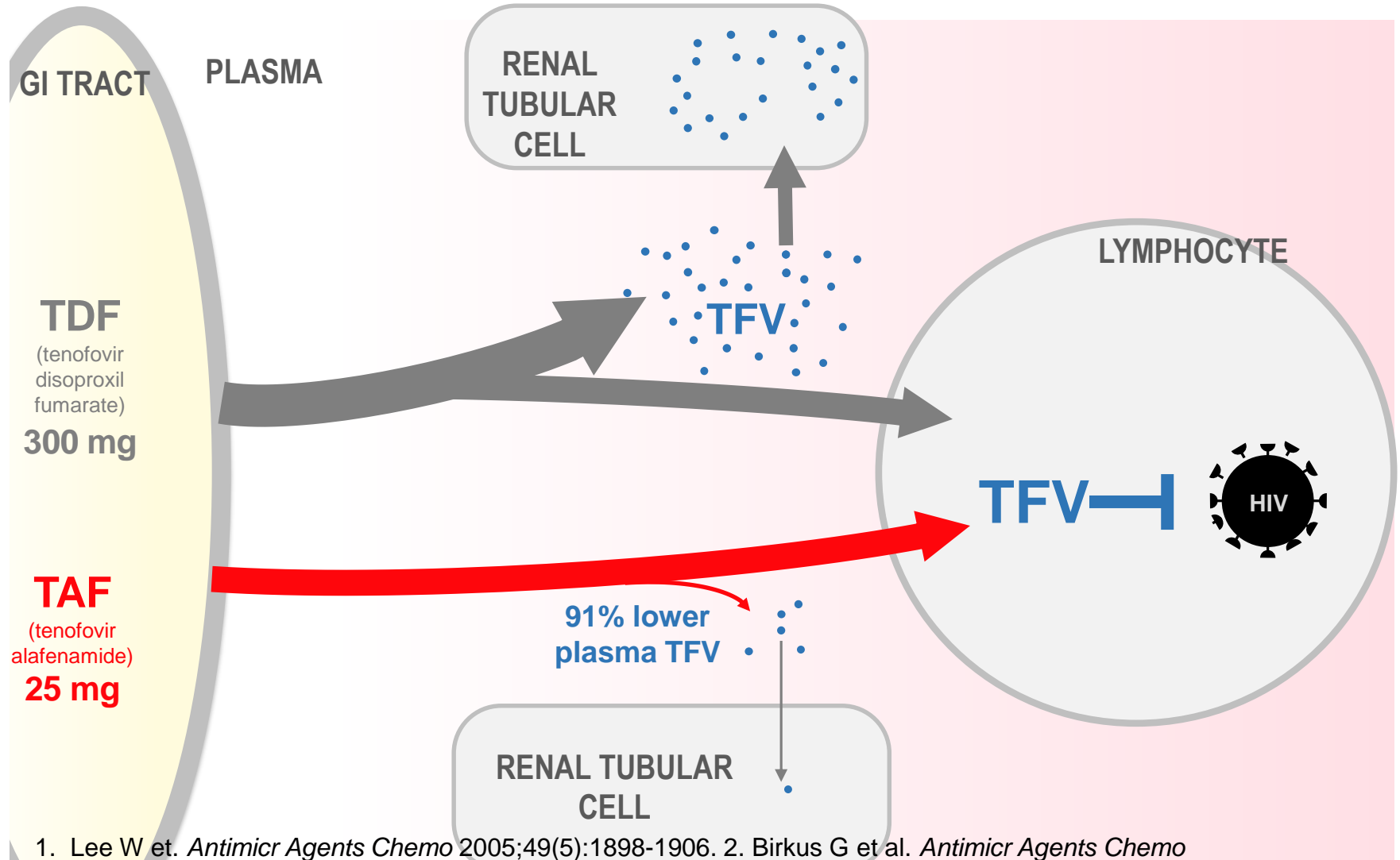
Σύνδρομο υπερευαισθησίας (πυρετός, ναυτία, έμετοι, διάρροια, κακουχία, δύσπνοια, βήχα), ↑κίνδυνος ΟΕΜ  
Ασθενείς με HLA-B\*5701 θετικό έχουν > κίνδυνο  
( υποχρεωτικό το HLA screening πριν την έναρξη )

## **Tenofovir**

Ναυτία, έμετοι, διάρροια, κεφαλαλγία,  
νεφροτοξικότητα ( σύνδρ. Fanconi), οστεοπόρωση)  
Παλαιότερα νουκλεοσιδικά ( D4T, ddI ): περιφερική νευροπάθεια,  
παγκρεατίτιδα, λιποατροφία, γαλακτική οξέωση, υπερλιπιδαιμία  
AZT: Αναιμία, γαλακτική οξέωση, υπερλιπιδαιμία,  
στεάτωση, υπεργλυκαιμία, λιποατροφία

# The Development of TAF

TAF Delivers the High Potency of TDF While Minimizing Off-Target Kidney and Bone Side Effects



1. Lee W et al. *Antimicrob Agents Chemo* 2005;49(5):1898-1906.
2. Birkus G et al. *Antimicrob Agents Chemo* 2007;51(2):543-550.
3. Babusis D, et al. *Mol Pharm* 2013;10(2):459-66.
4. Ruane P, et al. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2013; 63:449-5.
5. Sax P, et al. *JAIDS* 2014. 2014 Sep 1;67(1):52-8.
6. Sax P, et al. *Lancet* 2015. Jun 27;385(9987):2606-15

# Τροποποίηση δόσεων ART σε νεφρική νόσο

		eGFR <sup>(i)</sup> (mL/min)				Haemodialysis
		≥ 50	30-49	10-29	< 10	
<b>NRTIs</b>						
ABC		300 mg q12h	No dose adjustment required			
ddl <sup>(ii)</sup>	≥ 60 kg	400 mg q24h	200 mg q24h	150 mg q24h	100 mg q24h	100 mg q24h <sup>(iv)</sup>
	< 60 kg	250 mg q24h	125 mg q24h	100 mg q24h	75 mg q24h	75 mg q24h <sup>(iv)</sup>
d4T	≥ 60 kg	40 mg q12h	20 mg q12h	20 mg q24h	20 mg q24h	20 mg q24h <sup>(iv)</sup>
	< 60 kg	30 mg q12h	15 mg q12h	15 mg q24h	15 mg q24h	15 mg q24h <sup>(iv)</sup>
FTC		200 mg q24h	200 mg q48h	200 mg q72h	200 mg q96h	200 mg q96h <sup>(iv)</sup>
3TC		300 mg q24h	150 mg q24h	100 mg q24h <sup>(iii)</sup>	50-25 mg q24h <sup>(iii)</sup>	50-25 mg q24h <sup>(iii), (iv)</sup>
TDF <sup>(v)</sup>		300 <sup>(viii)</sup> mg q24h	300 <sup>(viii)</sup> mg q48h	Not recommended (300 <sup>(viii)</sup> mg q72-96h, if no alternative)	Not recommended (300 <sup>(viii)</sup> mg q7d, if no alternative)	300 <sup>(viii)</sup> mg q7d <sup>(iv)</sup>
ZDV		300 mg q12h	No dose adjustment required		100 mg q8h	100 mg q8h <sup>(iv)</sup>
ABC/3TC		600/300 mg q24h	Use individual drugs			
ZDV/3TC		300/150 mg q12h				
ABC/3TC/ZDV		300/150/300 mg q12h				
TAF/FTC		25 <sup>(ix)</sup> /200 mg q24h		Not recommended		
TDF/FTC		300 <sup>(viii)</sup> /200 mg q24h	300 <sup>(viii)</sup> /200 mg q48h	Use individual drugs		

## CrCl Cutoffs for Single-Tablet Regimens

Single-Tablet Regimen	FDA Approved for Pts With CrCl, mL/min
<b>EVG/COBI/TDF/FTC<sup>[1]</sup></b>	<b>≥ 70</b>
<b>EFV/TDF/FTC<sup>[2]</sup></b>	<b>≥ 50</b>
<b>RPV/TDF/FTC<sup>[3]</sup></b>	<b>≥ 50</b>
<b>DTG/ABC/3TC<sup>[4]</sup></b>	<b>≥ 50</b>
<b>EVG/COBI/TAF/FTC<sup>[5]</sup></b>	<b>≥ 30</b>

1. EVG/COBI/TDF/FTC [package insert].

2. EFV/TDF/FTC [package insert].

3. RPV/TDF/FTC [package insert].

4. DTG/ABC/3TC [package insert].

5. EVG/COBI/TAF/FTC [package insert].

# Nonnucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors (NNRTIs)

- Διαθέσιμα από το 1996 με την έγκριση της nevirapine.
- Δραστικά έναντι HIV-1 και μέρος συνδυασμένης αγωγής.
- Efavirenz: ισχυρή ιική καταστολή
- Κοινός μηχανισμό δράσης

φάρμακα

1<sup>ης</sup> γενιάς

Delavirdine (DLV)

Efavirenz (EFV)

Nevirapine (NVP)

2<sup>ης</sup> γενιάς

Etravirine (ETR)

Rilpivirine (RPV)

# Φαρμακοκινητική NNRTIs

Μεταβολισμός όλων μέσω CYP P450 και επαγωγή ή αναστολή διαφόρων ισοενζύμων ( CYP3A4, CYP2C9, 2B6)

- Δυνητικές αλληλ/σεις
- Efavirenz: Μεταβολίζεται πρωτίστως μέσω του 2B6 και δευτερευόντως με 3A4.
- Etravirine: υπόστρωμα 3A4, 2C9 και 2C19.
- Υψηλή πρωτεϊνική σύνδεση (98-99%), εκτός nevirapine
- T1/2 ιδιαίτερα παρατεταμένος (25-55 h), εκτός delavirdine (2-11 h)

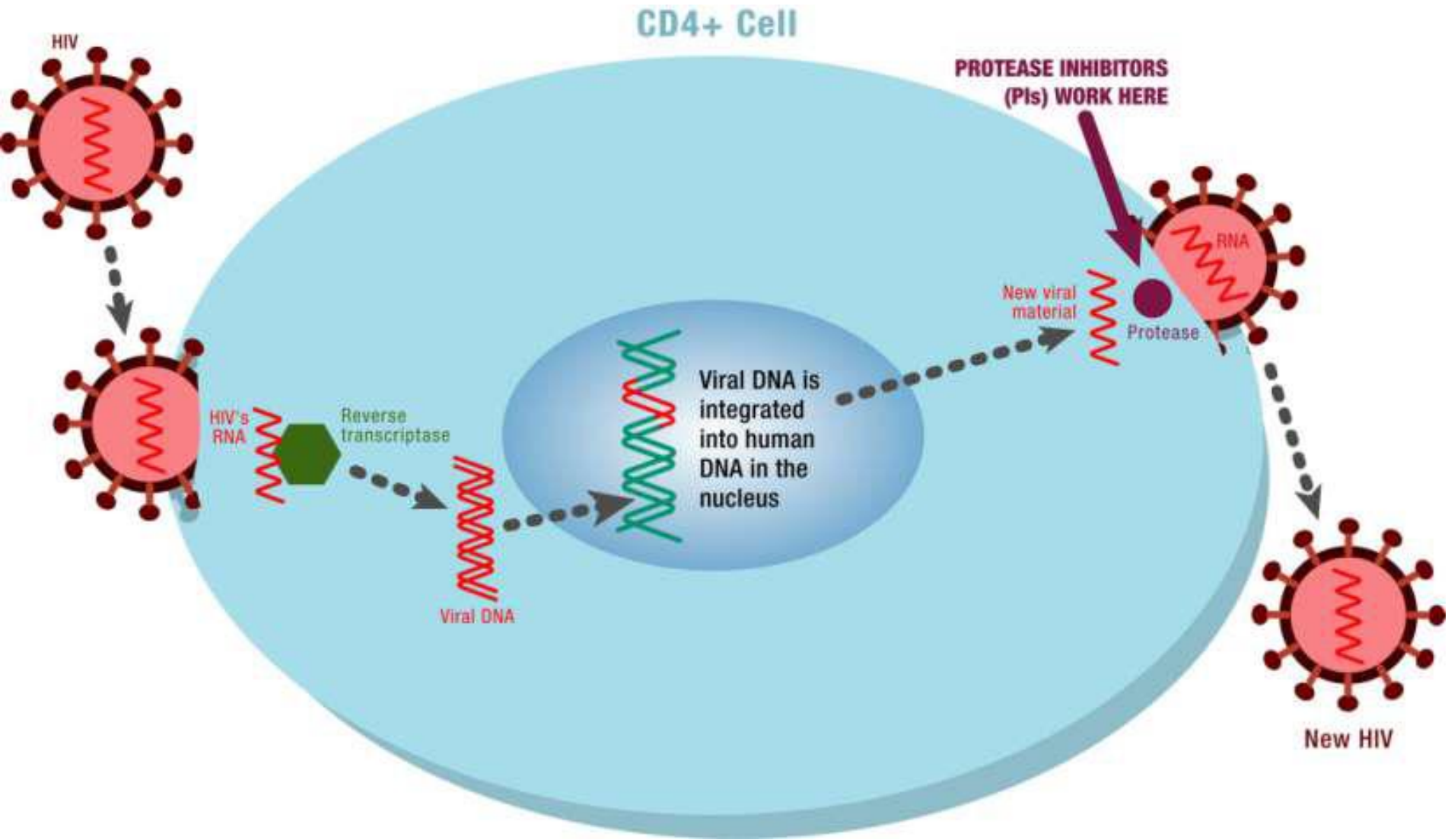


# NNRTIs

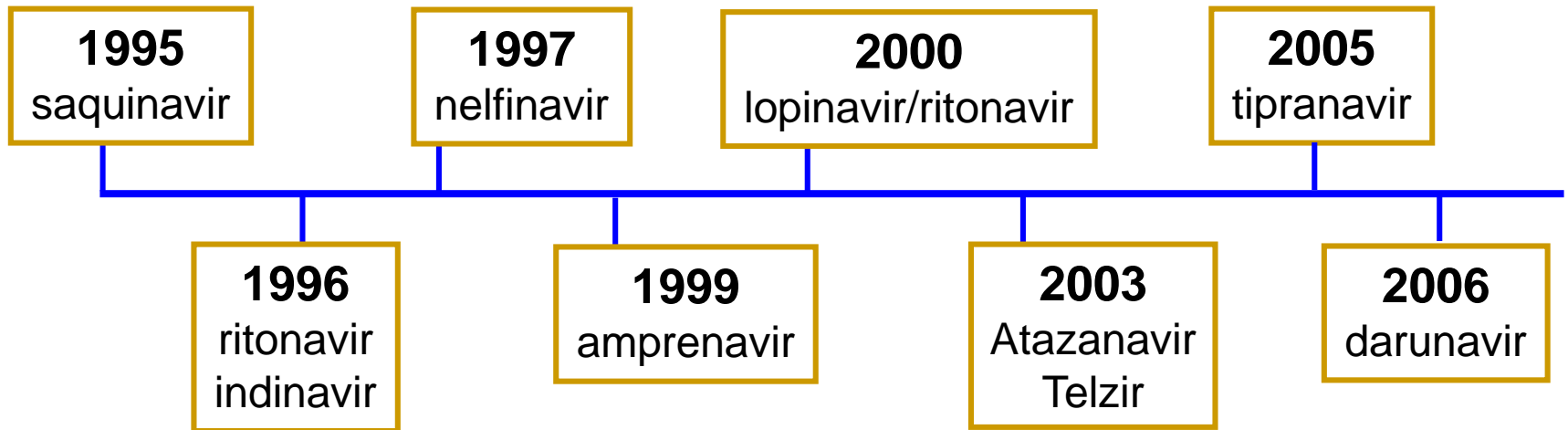
NNRTI		Brand Name(s)	Σχόλια
Nevirapine	NVP	<i>Viramune, Viramune XR</i>	γυναίκες: CD4<250 άνδρες: CD4 <400
Delavirdine	DLV	<i>Rescriptor</i>	Δεν χρησιμοποιείται
Efavirenz	EFV	<i>Sustiva (Atripla)</i>	Δεν συνιστάται πλέον ως NNRTI για έναρξη πρώτης γραμμής
Etravirine	ETR	<i>Intelligence</i>	Σε ART-experienced ασθενείς
Rilpivirine	RPV	<i>Edurant (Complera, Eviplera, Odefsey)</i>	VL <100,000; όχι PPIs/H2 blockers, με γεύμα

Όνομασία	Δόση, μορφή	Δόση ενηλίκων	ΑΕ
Delavirdine	100-mg, 200-mg tab.	400 mg PO tid	Εξάνθημα, κεφαλαλγία
Efavirenz	600-mg tab.; 50-mg, 200-mg caps	600 mg PO qd Take on empty stomach to decrease Adrs	Εξάνθημα, ΚΝΣ (υπνηλία, εφιάλτες, σύγχυση, οπτικές ψευδαισθήσεις, Υπερλιπιδαιμία
Etravirine	100-mg, 200-mg tablets	200 mg PO bid	Εξάνθημα, ναυτία
Nevirapine	200-mg tab; 400 mg XR tab; 10-mg/mL susp.	200 mg PO bid XR: 400 mg PO qd	Εξάνθημα, ηπατίτιδα
Rilpivirine	25 mg tab	25 mg qd with meal	Κατάθλιψη , αϋπνία, κεφαλαλγία, εξάνθημα

# Μηχανισμός δράσης των PIs



# Αναστολείς πρωτεασών ( PIs )



## Φαρμακοκινητική PIs

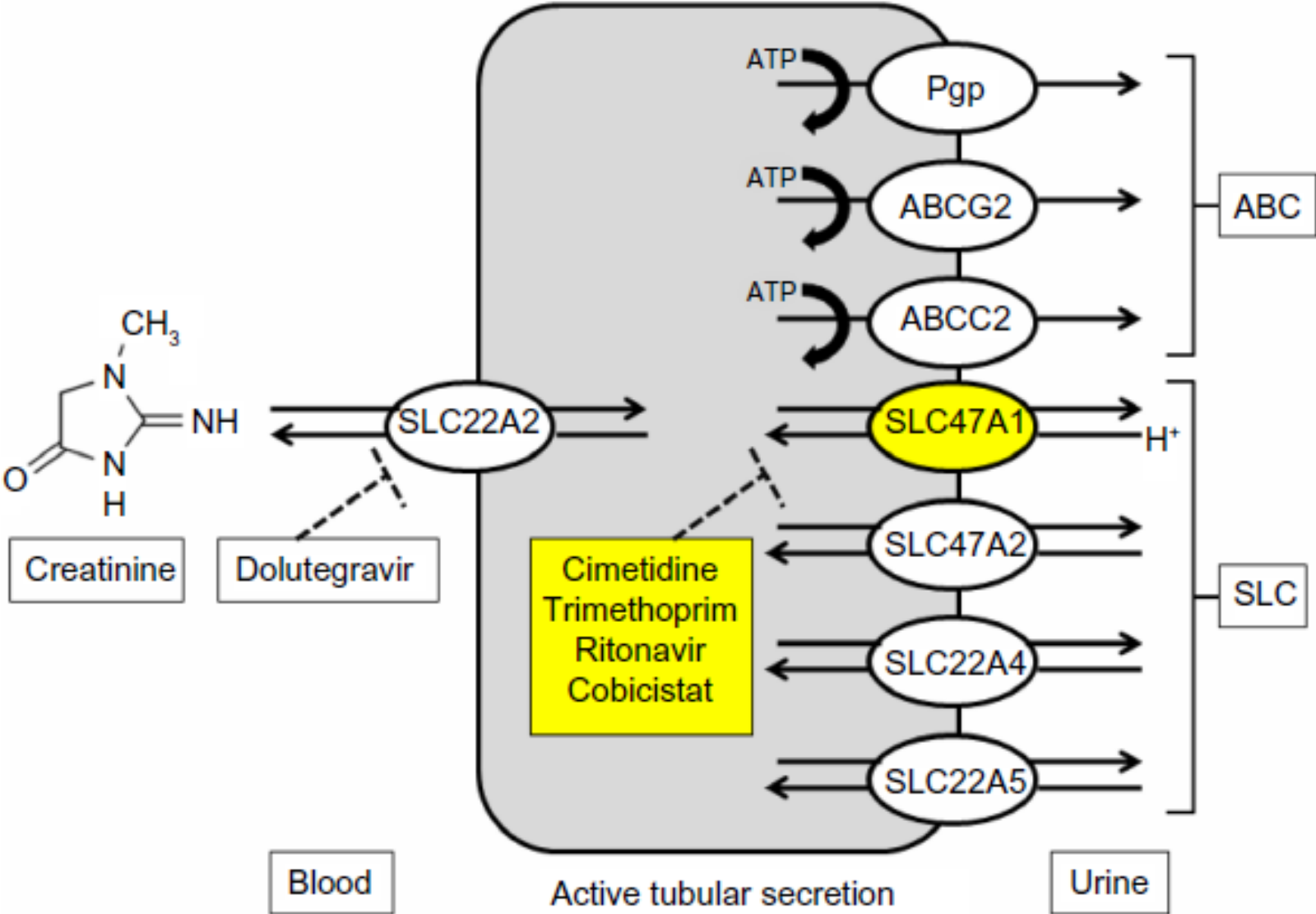
- Ηπατικός μεταβολισμός μέσω του κυτοχρώματος P450 (CYP), 3A4 και 3A5, και μέσω αντλίας της p-glycoprotein στο έντερο.
- Υψηλή πρωτεϊνική σύνδεση (97-99%),
- Βραχύς T1/2 Short serum half-lives, 1.5-2 h για indinavir και 7 h για atazanavir.
- Σημαντικές αλληλ/σεις με φάρμακα που μεταβολίζονται μέσω ισοενζύμων του CYP450
- Χαμηλή δόση (100-200 mg) RTV συγχορηγείται με PIs  
Για φαρμακοενίσχυση 9 μπλοκάρει τον εντερικό και ηπατικό μεταβολισμό

# Darunavir/Cobisistat ( Rezolsta )

- Cobisistat: καμία αντιϊκή δράση
- Σε *in vitro* μελέτες, το Cobi- δεν επηρεάζει την συσσώρευση λίπους στα λιποκύτταρα και προκαλεί λιγότερο ανοχή στην ινσουλίνη από το RTV
- Ανάλογη αποτελεσματικότητα και καλή ανοχή ( φάσης III μελέτη - GS-US-216-130, ιολογική ανταπόκριση ανάλογη αυτής των μελετών ARTEMIS και ODIN )
- Το Cobisistat αναστέλλει τους μεταφορείς ( transporters ) της κρεατινίνης στα νεφρικά σωληνάρια



# Pathway of renal creatinine transport via efflux transporters SLC22A2, SLC47A1 over the proximal tubular cell membranes from blood to urine



PI		Brand Name(s)	Σχόλια
Saquinavir	SQV	<i>Fortovase ( SG) Invirase ( HG),</i>	Σπάνια χρησιμοποιείται
Indinavir	IDV	<i>Crixivan</i>	Σπάνια χρησιμοποιείται
Ritonavir	RTV	<i>Norvir</i>	Μόνο ως booster
Nelfinavir	NFV	<i>Viracept</i>	Δεν χρησιμοποιείται
Lopinavir/RTV	LPV/r	<i>Kaletra</i>	Ο μόνος “coformulated” PI 1 ή 2 φορές ημερησίως > RTV από άλλες PI
Fosamprenavir	FPV	<i>Telzir, Lexiva</i>	Σπάνια χρησιμοποιείται
Atazanavir	ATV	<i>Reyataz</i>	Άπαξ ημερησίως, boosted Unboosted OK χωρίς TDF Ίκτερος, προσοχή με PPIs
Tipranavir	TPV	<i>Aptivus</i>	Σπάνια χρησιμοποιείται Σε ART-experienced με ευαισθησία σε TPV και αντοχή σε DRV
Darunavir	DRV	<i>Prezista</i>	Άπαξ ημερησίως στην πλειοψηφία 2 φορές ημερησίως σε παρουσία μεταλλάξεων σε DRV



# ΜΕΙΟΝΕΚΤΗΜΑΤΑ PIs

## παρελθόν και παρόν

### Πρώιμη HAART

Μεγάλος αριθμός δισκίων

Δύσκολα σχήματα, δυσχέρεια συμμόρφωσης

Ανάγκη φύλαξης σε ψυγείο

Κακό λιπιδαιμικό προφίλ

Μεγάλη συχνότητα ανεπιθύμητων παρενεργειών

### Σύγχρονη HAART

Διαιτητικοί περιορισμοί

Συσχέτιση με λήψη τροφής

Απουσία σχήματος ενός δισκίου μέχρι πρόσφατα

Παρουσία ριτοναβίρης

Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα (P450)

# Κύριες ΑΕ των PIs

Atazanavir

↑ Έμμεσης χολερυθρίνης, παράταση διαστήματος PR , υπεργλυκαιμία, εξάνθημα (20%), νεφρολιθίαση

Darunavir

Εξάνθημα, ναυτία, διάρροια, υπερλιπιδαιμία, υπεργλυκαιμία

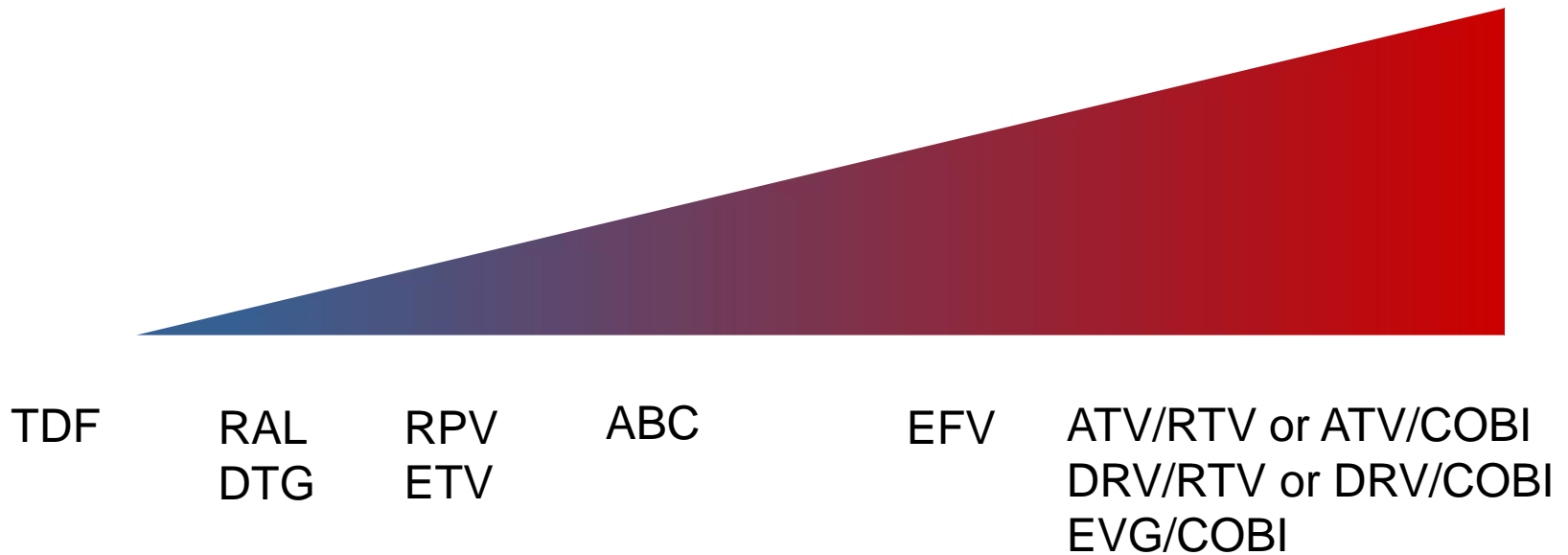
Fosamprenavir

Εξάνθημα , ναυτία, έμετοι, διάρροια, υπερλιπιδαιμία, υπεργλυκαιμία

Indinavir

Νεφρολιθίαση, ναυτία, ↑ έμμεσης χολερυθρίνης, υπερλιπιδαιμία, υπεργλυκαιμία

# ART και επίπτωση στην υπερλιπιδαιμία



# Στατίνες, αντιυπερτασικά: Αλληλεπιδράσεις με ΗΑΑΤ

Non-ARV drugs	ATV/c	ATV/r	DRV/c	DRV/r	LPV/r	EFV	ETV	NVP	RPV	MVC	DTG	EVG/c	RAL	ABC	FTC	3TC	TAF	TDF	ZDV
atorvastatin	↑822%	↑	↑290%	↑	↑490%	↓43%	↓37%	↓	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
fluvastatin	↑	↑	↑	↔	↔	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
pravastatin	↑	↑	↑	↑81%	↔	↓44%	↓	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
rosuvastatin	↑242%	↑213%	↑93%	↑48%	↑107%	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑38%	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
simvastatin	↑	↑	↑	↑	↑	↓68%	↓	↓	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
amlodipine	↑ <sup>o</sup>	↑ <sup>o</sup>	↑	↑	↑ <sup>o</sup>	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
diltiazem	↑ <sup>o</sup>	↑ <sup>o</sup>	↑	↑	↑ <sup>o</sup>	↓69%	↓E	↓	E	E	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
metoprolol	↑ <sup>o</sup>	↑ <sup>o</sup>	↑	↑	↑ <sup>o</sup>	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
verapamil	↑ <sup>o</sup>	↑ <sup>o</sup>	↑	↑	↑ <sup>o</sup>	↓	↓E	↓	E	E	↔	↑	↔	↔	↔	↔	E	E	↔
warfarin	↑	↑ or ↓	↑	↓	↓	↑ or ↓	↑	↑ or ↓	↔	↔	↔	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔

[www.hiv-druginteractions.org](http://www.hiv-druginteractions.org)



## Interaction Report

**Report ID:** DE EY  
**Date Produced:** 09 June 2016

---

### Antiretroviral Treatment

Cobicistat (with ATV or DRV)  
Darunavir

### Co-medications

Clopidogrel  
Diltiazem  
Fish oils  
Perindopril  
Rosuvastatin  
Trazodone

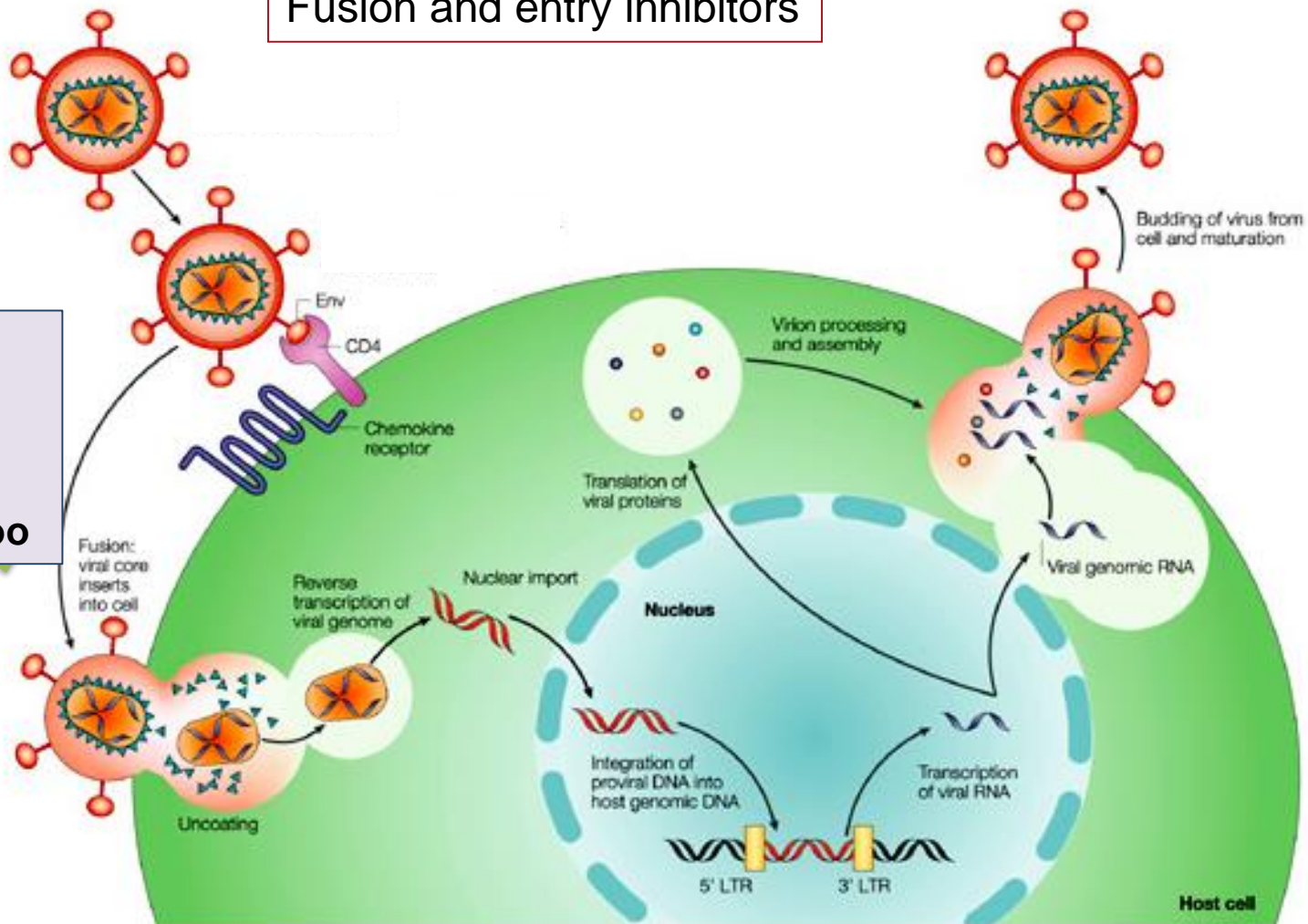
# Πως επιλέγω HAART σε συννοσηρότητες?

- Σε αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο, αποφυγή ABC, LPV/RTV, or FPV + RTV
- Σε έκπτωση νεφρικής λειτουργίας, το TDF θα πρέπει να αποφεύγεται, ιδιαίτερα με boosted PI
- Σε αυξημένο κίνδυνο καταγμάτων, είναι καλό να αποφεύγεται το TDF, ιδιαίτερα με boosted PI



# Αναστολείς εισόδου

## Fusion and entry inhibitors



Ο ιός  
συνδέεται  
και  
εισέρχεται  
στο κύτταρο

# HIV Entry Inhibitors

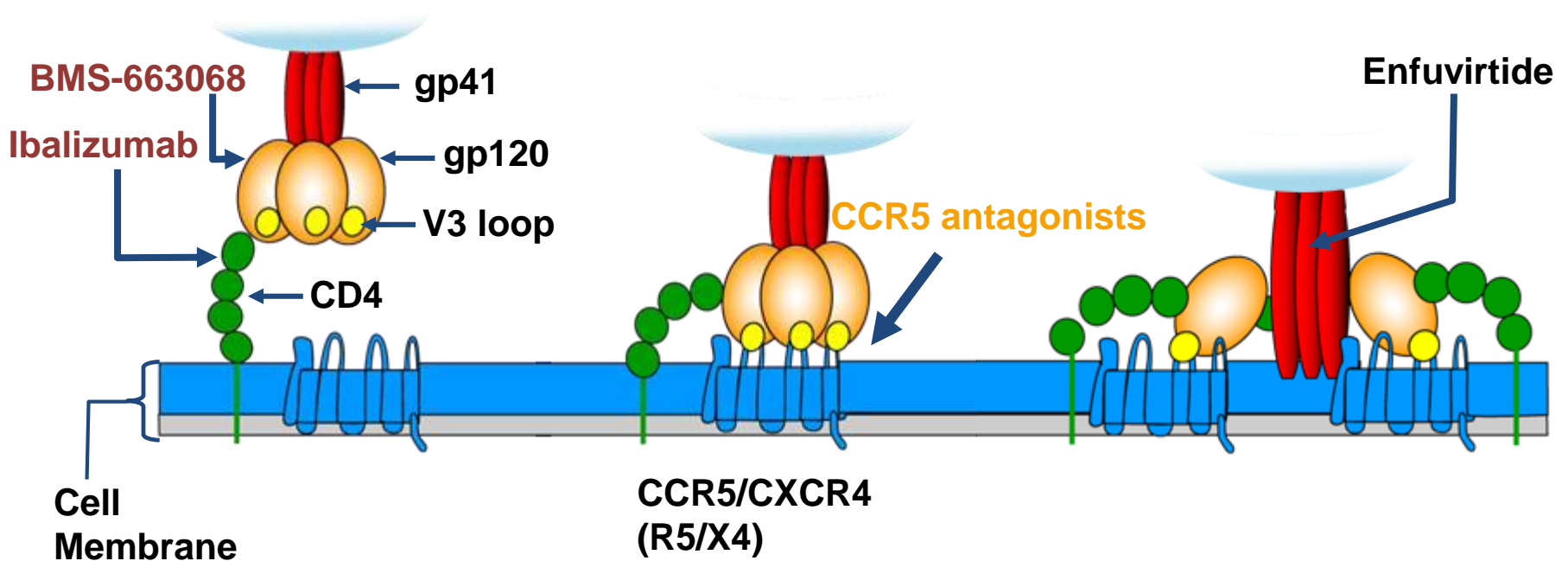
**CD4  
Binding**



**Coreceptor  
Binding**



**Virus-Cell  
Fusion**





# Entry Inhibitors

Entry Inhibitor		Brand Name(s)	Σχόλια
Enfuvirtide	ENF, T20	<i>Fuzeon</i>	Fusion inhibitor, σπάνια χρησιμοποιείται, 2 φορές ημερησίως, ενέσιμο, τοπικές αντιδράσεις
Maraviroc	MVC	<i>Celsentri, Selzentry (HPIA)</i>	Ανταγωνιστές του CCR5 Απαιτείται τεστ τροπισμού πριν την έναρξη



ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ  
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ  
ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΥΓΙΕΙΝΗΣ, ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑΣ ΚΑΙ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗΣ

### ΕΛΕΓΧΟΣ ΤΡΟΠΙΣΜΟΥ ΤΟΥ HIV-1

**ΑΡΧΙΚΑ (Επίθετο - Ονομα) :** ΜΠ. ΚΩ. **ΗΜ/ΝΙΑ ΓΕΝ:** 8/1/1965 **ΦΥΛΟ:** ΑΡΡΕΝ

**ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΤΟΜΟΥ:** HIVTROP -000079

**ΑΡ.ΚΕΕΛΠΝΟ:**

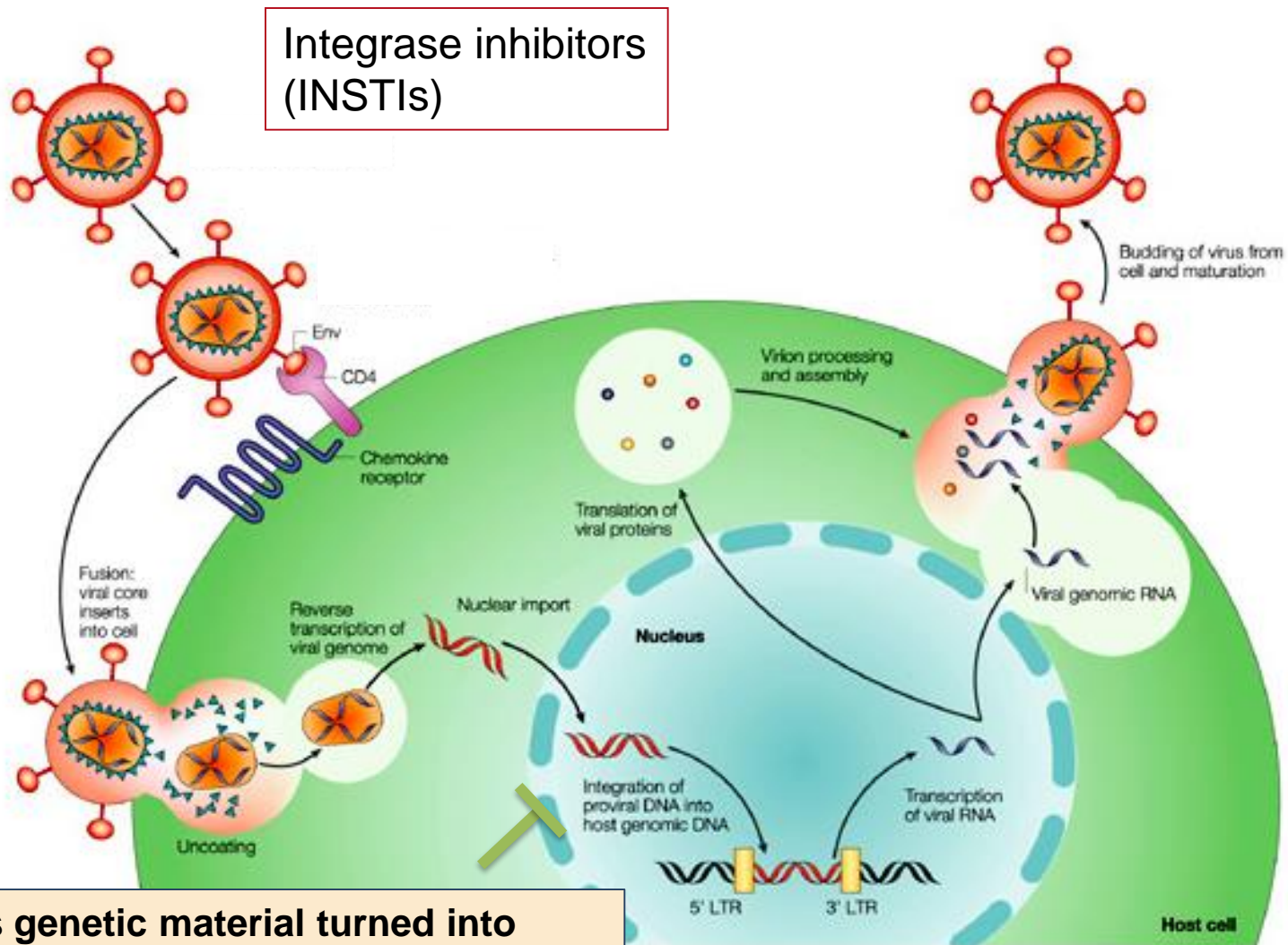
**ΗΜ/ΝΙΑ ΛΗΨΗΣ ΔΕΙΓΜΑΤΟΣ:** 24/1/2012 **ΩΡΑ:** **ΠΑΡΑΛΑΒΗ :** 24/1/2012 **ΩΡΑ:**

**ΙΑΤΡΟΣ:** ΣΑΜΠΑΤΑΚΟΥ Ε.

**ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ/ΜΟΝ. ΥΓΕΙΑΣ:** ΙΠΠΟΚΡΑΤΕΙΟ-ΜΕΛ

**ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ :** Κατόπιν ταυτοποίησης της νουκλεοτιδικής αλληλουχίας της περιοχής V3 της πρωτεΐνης gp120 από δείγμα HIV-RNA βρέθηκε ότι ο ιός έχει τροπισμό για τον συνυποδοχέα CXCR4.

# Αναστολείς ενσωματάσης



**Virus genetic material turned into DNA that integrates into host genome**

# Φαρμακοκινητική αναστολέων ιντεγκράσης

## Raltegravir

- Ταχεία απέκκριση, ανεξαρτήτως φαγητού, T1/2: 10-12 h
- > T1/2 σε γυναίκες
- 83% σύνδεση με πρωτεΐνες
- Μεταβολισμός με ουριδίνη διφωσφορική γλυκουρονυλτρανσφεράση
- Επηρεάζεται ο μεταβολισμός από άλλα ART
- Λήψη αντιόξινων μπορεί να μειώσει την απορρόφηση,

## Elvitegravir

- Συγχορηγείται με μικρή δόση RTV (100 mg) για μείωση πρώτης διόδου μεταβολισμό και κάθαρση (20-πλάσια αύξηση και T1/2 10-13 h.
- Μεταβολίζεται μέσω CYP3A4 και UGT1A1/UGT1A3.
- Πολλές αλληλ/σεις
- Λήψη αντιόξινων μειώνει την απορρόφηση

# Integrase Inhibitors

INSTI		εμπορικό όνομα	χορήγηση
Raltegravir	RAL	<i>Isentress</i>	2 φορές ημερησίως μέχρι πρόσφατα
Elvitegravir	EVG	<i>Stribild</i> (EVG/COBI/TDF/FT)	Μία φορά ημερησίως boosted Μόνο STR
Dolutegravir	DVG	Tivicay 3TC/ABC/Dolutegravir ( Triumeq )	Μία φορά ημερησίως unboosted Πρόσφατη έγκριση

# Συγκρίνοντας του αναστολείς ενσωματάσης ( Integrase Inhibitors)

φάρμακο	Πλεονεκτήματα	Μειονεκτήματα
Raltegravir	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Μεγαλύτερη εμπειρία</li><li>▪ Λιγότερες αλληλ/σεις από EVG, DTG</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Δύο φορές ημερησίως μέχρι πρόσφατα</li><li>▪ No coformulation</li></ul>
Elvitegravir	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Single-tablet regimen (STR)</li><li>▪ Μία φορά ημερησίως</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Απαιτεί COBI boosting</li><li>▪ COBI αλληλ/σεις όπως και RTV</li></ul>
Dolutegravir	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Το μόνο χωρίς TDF STR</li><li>▪ Μία φορά ημερησίως</li><li>▪ Υψηλότερο γενετικό φραγμό αντοχής</li><li>▪ Λίγες αλληλ/σεις</li><li>▪ Δραστικό έναντι κάποιων στελεχών ανθεκτικών σε RAL και EVG</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Σε μορφή 1 ταμπλέτας ABC/3TC ως backbone</li></ul>

Together, the results of STARTMRK, GS 102 and 103, SINGLE, FLAMINGO, and ACTG 5257 suggest that integrase inhibitor–based regimens are the preferred starting regimens in the majority of pts

## Φαρμακοκινητικό προφίλ (PK/PD) DTG vs EVG, RAL

	<b>DTG 1–3</b>	<b>RAL 4</b>	<b>EVG 5,6</b>
<b>Clinical dose</b>	50 mg QD (INI-naïve), 50 mg BID (INI-resistant)	400 mg BID	150 mg QD boosted (quad pill)
<b>t<sub>1/2</sub></b>	~14 hours	~9 hours	~12.9 hours (boosted)
<b>PK variability</b>	Low to moderate	High	Low (with boosting)
<b>Food effect</b>	Can be taken with or without food	No food restriction, but fat content affects absorption and increases PK variability	Taken with food
<b>Protein binding</b>	High: 99.5–99.7%	Moderate: 83%	High: 98–99%
<b>Metabolism and excretion</b>	UGT1A1 (major), CYP3A (minor), renal elimination <1%	UGT1A1, renal elimination ~9%	CYP3A (major), UGT1A1/3 (minor), renal elimination 6.7%
<b>PK/PD relationship</b>	Yes, Ctrough-driven efficacy	No	Yes, Ctrough-driven efficacy

**DTG has a favourable PK/PD profile compared with other INIs, including EVG and RAL**

1. TIVICAY (dolutegravir) Summary of Product Characteristics, 11/2013

2. Min S, et al. *Antimicrob Agents Chemother* 2010;54:254–8

3. Min S, et al. *AIDS* 2011;25:1737–45; 4. Isentress prescribing information (April 2013)

5. Stribild prescribing information (August 2012); 6. Ramanathan S, et al. *Clin Pharmacokinet* 2011;50:229–44

# Αρχικά εμπορικά διαθέσιμα σχήματα “fixed dose”

Combination	Name
Zidovudine + lamivudine	Combivir
Zidovudine + abacavir	Kivexa
Zidovudine + lamivudine + abacavir	Trizivir
Tenofovir + emtricitabine	Truvada
Tenofovir + emtricitabine + efavirenz	Atripla
Lopinavir + ritonavir	Kaletra



# Εξέλιξη σε “Single-Tablet” αντιρετροϊκά

Agent	Type	FDA Approval
<b>Efavirenz/tenofovir DF/ emtricitabine (EFV/TDF/FTC)</b>	<b>NNRTI + dual NRTI</b>	<b>2006</b>
<b>Rilpivirine/tenofovir DF/ emtricitabine (RPV/TDF/FTC)</b>	<b>NNRTI + dual NRTI</b>	<b>2011</b>
<b>Elvitegravir/cobicistat/ tenofovir DF/emtricitabine (EVG/COBI/TDF/FTC)*</b>	<b>INSTI + booster + dual NRTI</b>	<b>2012</b>
<b>Dolutegravir/abacavir/lamivudine (DTG/ABC/3TC)*</b>	<b>INSTI + dual NRTI</b>	<b>2014</b>
<b>Elvitegravir/cobicistat/ tenofovir alafenamide/emtricitabine (EVG/COBI/TAF/FTC)*</b>	<b>INSTI + booster + dual NRTI</b>	<b>2015</b>

**\*DHHS recommended regimen for initial ART.**

# Η απλούστευση της αντιρετροϊκής αγωγής - STRs ( single tablet regimens )



## Διαθέσιμα

EFV/FTC/TF ( **ATRIPLA** )

RPV/ FTC/TF ( **Eviplera** )

EVG/COBI/FTC/TF ( **Stribild** )

DTG/ABC/3TC ( **Triumeq** )

DRV/COB ( **REZOLSTA** )

## Πρόσφατα διαθέσιμα

RPV/ FTC/TAF ( **Odefsey** )

EVG/COBI/FTC/TAF ( **Genvoya** )

DRV/COBI/FTC/TAF ( **Symtuza** )

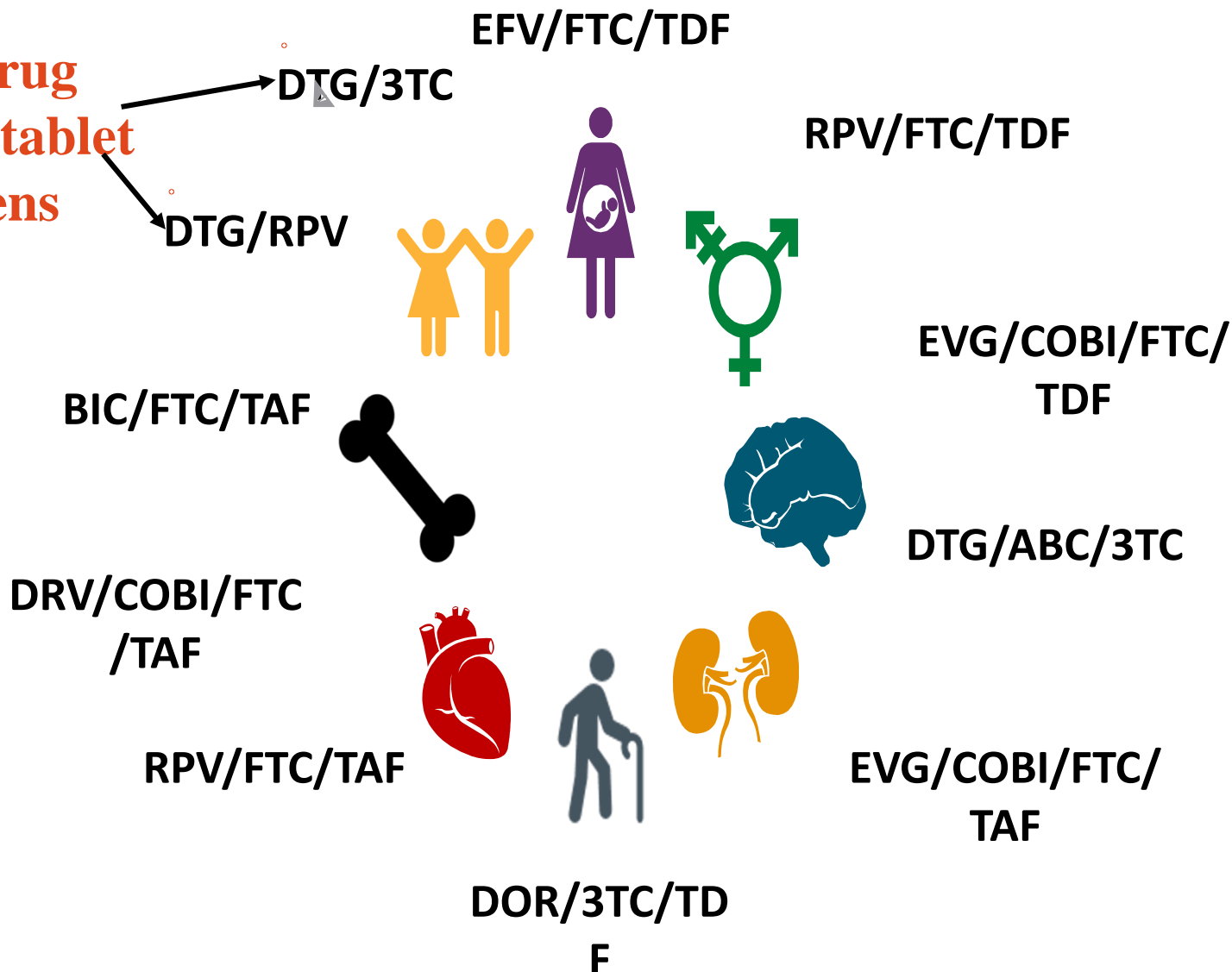


# Ποιο STR είναι καταλληλότερο? Triumeq, Stribild?



# “Fixed-Dose Combination” αντιρετροϊκά

**Two-drug  
single-tablet  
regimens**



# Όμως... ένα νέο είδος “φορτίου φαρμάκων” για τη θεραπεία των επιπλοκών της HIV θεραπείας

Stribild



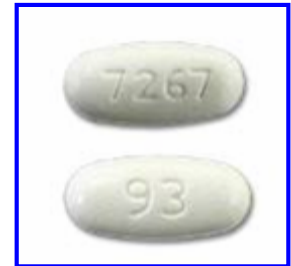
Ατορβαστατίνη



Κάψουλες ιχθυελαίου



Μετφορμίνη

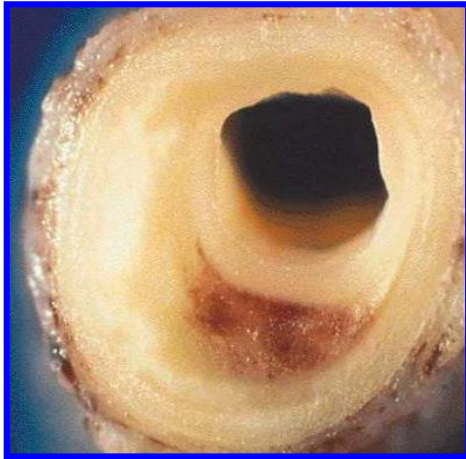


ραμιπρίλη



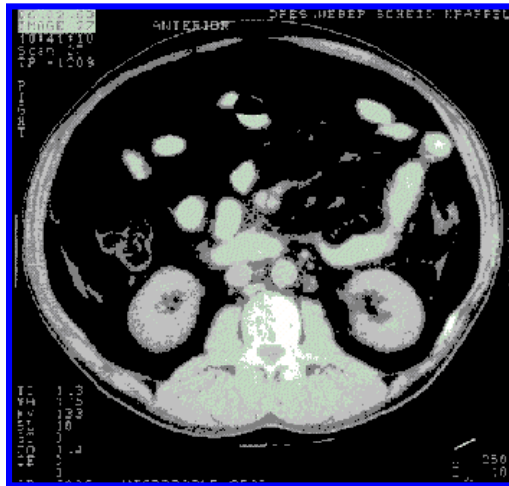
# Μακροπρόθεσμες επιπλοκές της HIV και HAART

Δυσλιπιδαιμία/ΣΝ



Αισθητικές διαταραχές

Ηπατοτοξικότητα



# Μοντέλο λιποδυστροφίας



A



B



C



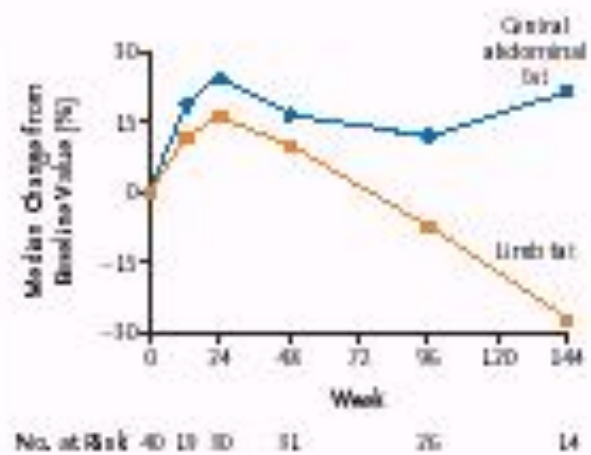
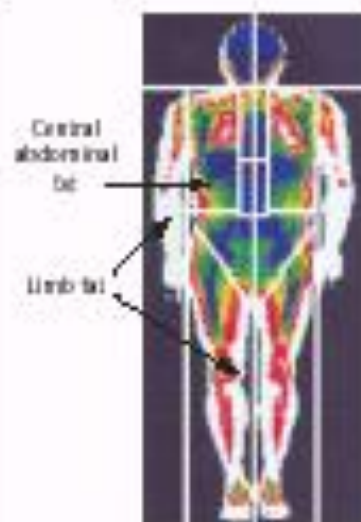
D



E



F









ELSEVIER

available at [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)



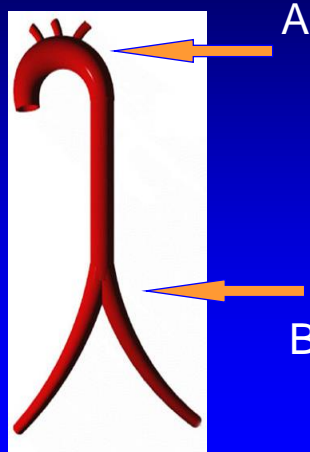
journal homepage: [www.elsevier.com/locate/artres](http://www.elsevier.com/locate/artres)



## Impact of human immunodeficiency virus infection on arterial stiffness and wave reflections in the early disease stages

Charalambos Vlachopoulos<sup>a,\*</sup>, Helen Sambatakou<sup>b</sup>, Dimitris Tsiachris<sup>a</sup>, Ilias Mariolis<sup>b</sup>, Konstantinos Aznaouridis<sup>a</sup>, Nikolaos Ioakeimidis<sup>a</sup>, Athanasios J. Archimandritis<sup>b</sup>, Christodoulos Stefanadis<sup>a</sup>

### Pulse Wave Velocity (PWV)



$$PWV = \frac{\text{distance}}{\text{time}}$$

Non-invasive evaluation



# Μεγαλώνοντας με τον HIV.....

Ανακατανομή λίπους

Δυσλιπιδαιμία

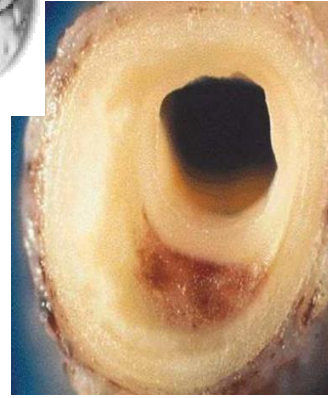
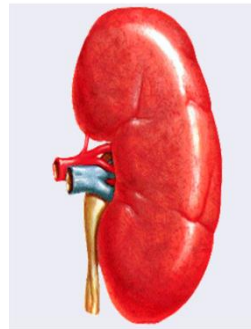
Σακχαρώδης διαβήτης

> Κίνδυνος ΣΝ

Νεφρική νόσος

Οστεοπενία, οστεοπόρωση

Ηπατοτοξικότητα

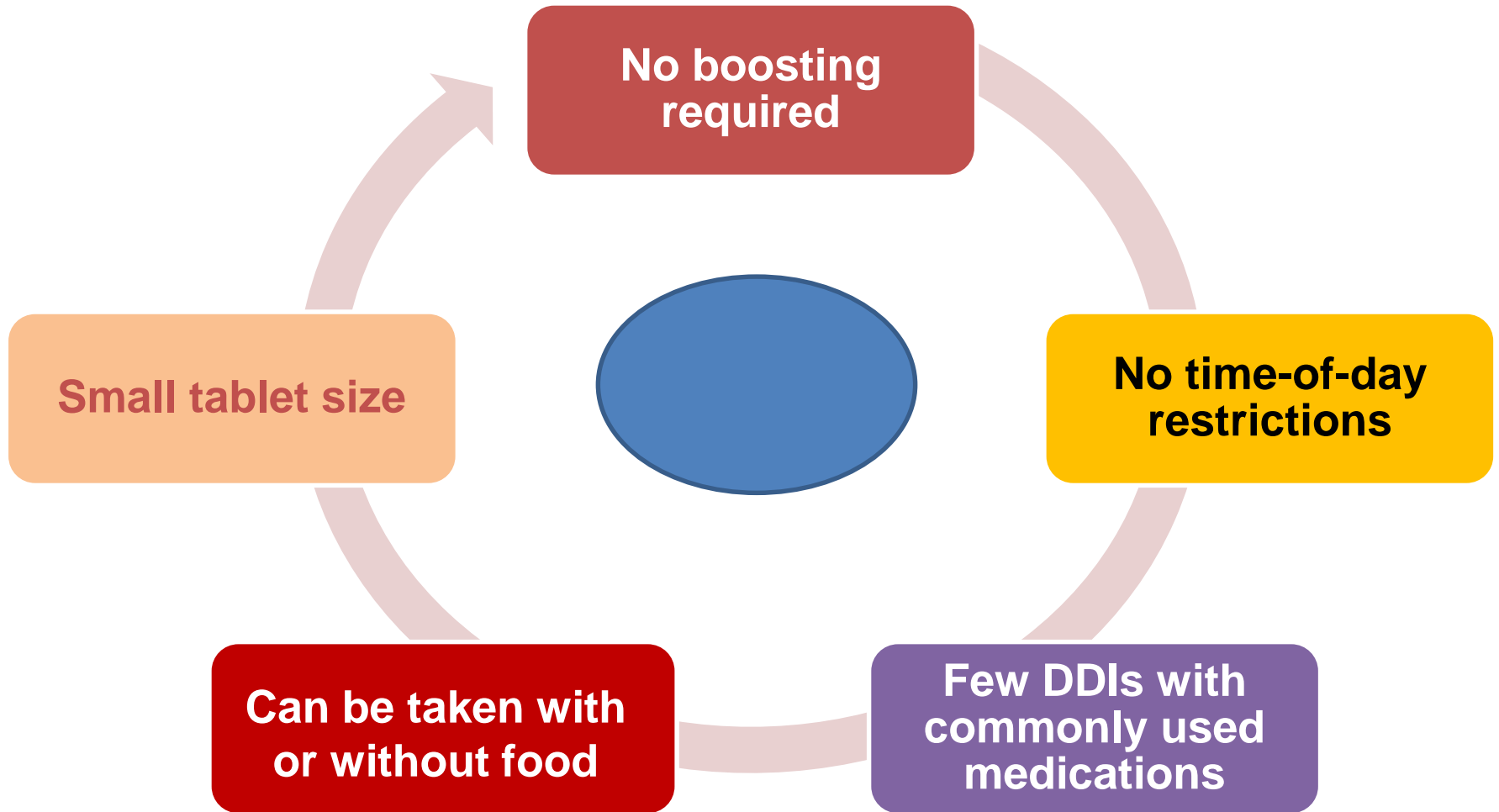


# New York Magazine 11-9-09

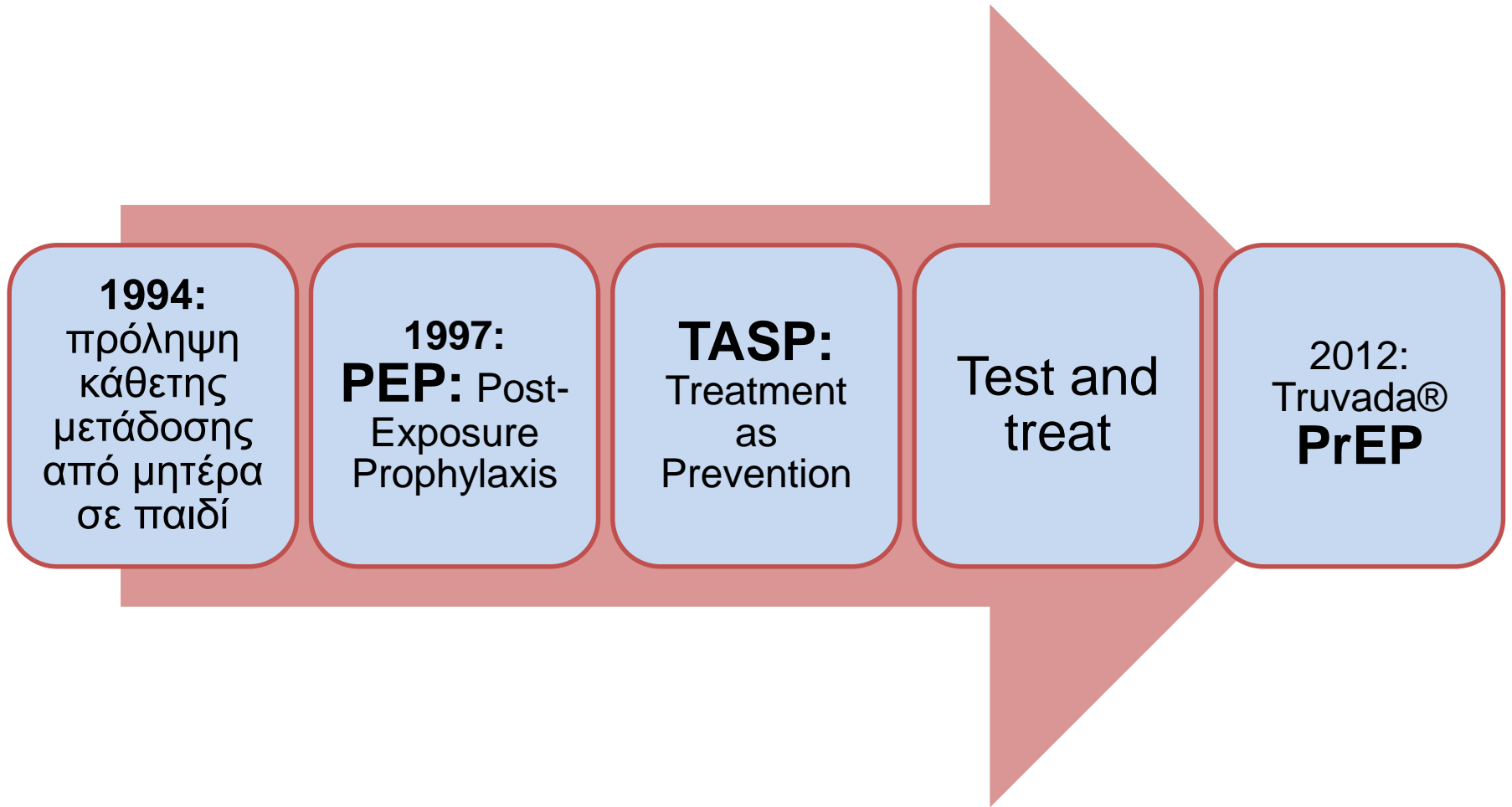
## The New HIV Scare



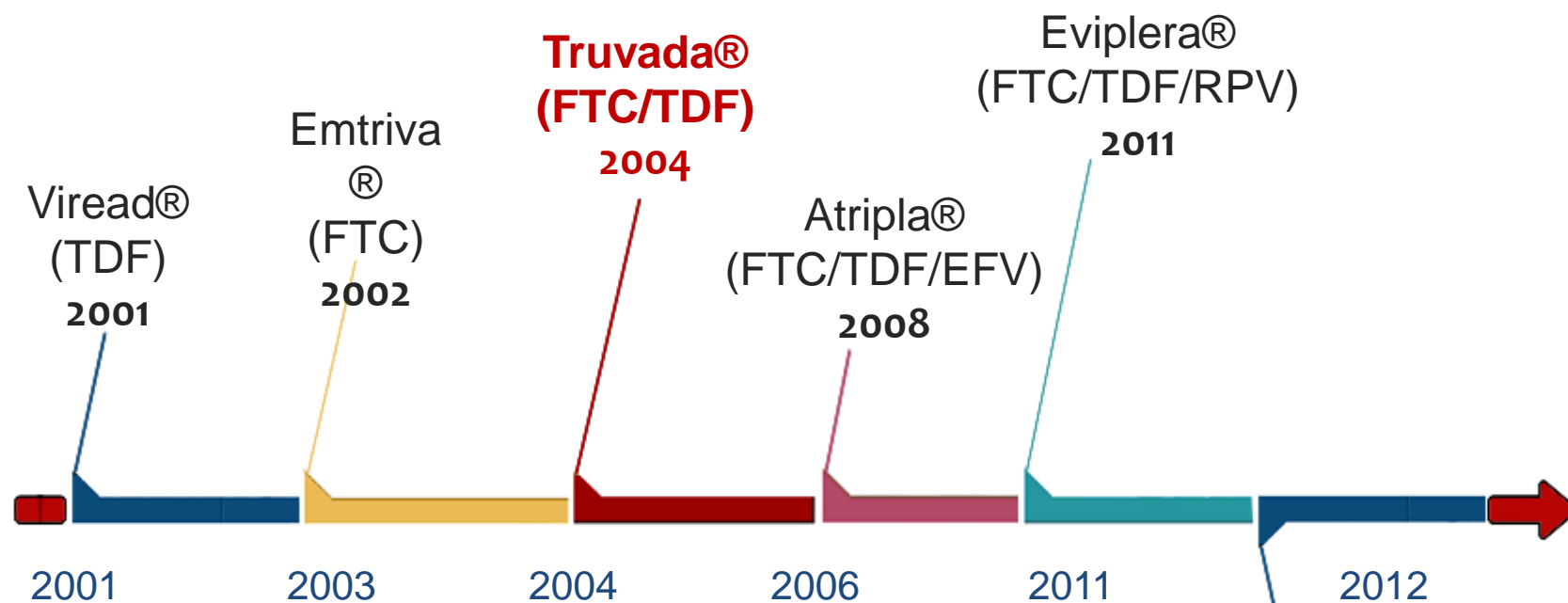
# ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΗ ΜΕ ΤΗΝ ΑΓΩΓΗ ΣΥΜΜΟΡΦΩΣΗ



# Αντιρετροϊκά ως πρόληψη



# Ιστορικό εγκρίσεων



**TDF** : tenofovir disoproxil fumarate

**FTC** : emtricitabine

**EFV** : efavirenz

**RPV** : ripavirine

**2012**  
**Truvada® PrEP**  
**(FTC/TDF)**

# The Abandoned Trials of Pre-Exposure Prophylaxis for HIV: What Went Wrong?

Jerome A. Singh, Edward J. Mills\*

PLoS Medicine September 2005





Centers for Disease Control and Prevention

**MMWR**

Morbidity and Mortality Weekly Report

Weekly / Vol. 60 / No. 3

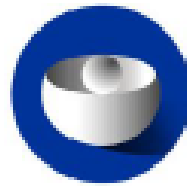
January 28, 2011

**Interim Guidance: Preexposure Prophylaxis for the Prevention of HIV Infection  
in Men Who Have Sex with Men**

**Note: These are interim guidance<sup>[1]</sup>**

**CDC and other USPHS agencies are developing formal guidelines  
for the use of PrEP in MSM and other populations in the US  
Interim guidance for use of PrEP in heterosexually active adults  
issued in August 2012<sup>[2]</sup>**

1. CDC. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2011;60:65-68. 2. CDC. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2012;61:586-589.



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

22 July 2016  
EMA/CHMP/496941/2016  
Press Office

## Press release

---

# First medicine for HIV pre-exposure prophylaxis recommended for approval in the EU

## Truvada to enhance existing HIV prevention strategies

The main interventions currently used to prevent HIV-1 transmission in the EU are voluntary testing to allow people to learn about their HIV status, risk counselling and the promotion of condom use.

However, in view of the increasing number of new HIV infections worldwide, the current range of prevention with screening, counselling and condom use needs further intensification.

Προφυλακτική αγωγή ( PrEP ) σε υγιή άτομα  
με υψηλού κινδύνου συμπεριφορά?





**STOP HIV** **PrEP NOW** terrence HIGGINS TRUST

- ✓ US
- ✓ France
- ✓ Canada
- ✓ Kenya
- ✗ UK - still waiting

**#PrEPnow**



# PrEP bought online: no fakes and good blood levels

Nneka Nwokolo of the [56 Dean Street](#) clinic in Soho



## EASY STEPS TO GET PrEP

- 1. SEE YOUR DOCTOR**
  - DO BLOOD TESTS ( HIV, KIDNEY & LIVER FUNCTION )
  - GET A PRESCRIPTION
- 2. SCAN & SEND to [info@silompulse.com](mailto:info@silompulse.com)**
- 3. PURCHASE ONLINE ( 3 MONTHS SUPPLY )**
- 4. TAKES 2-14 DAYS TO ARRIVE**
- 5. TAKE YOUR PrEP DAILY !**

**PREP: A PILL A DAY THAT KEEPS YOU HIV NEGATIVE**



[www.iwantprepnw.co.uk](http://www.iwantprepnw.co.uk)

# Τι περιμένουμε στο μέλλον

Νέα φάρμακα στις υπάρχουσες κατηγορίες

Νέοι συνδυασμοί (STR) παλαιών και νέων φαρμάκων

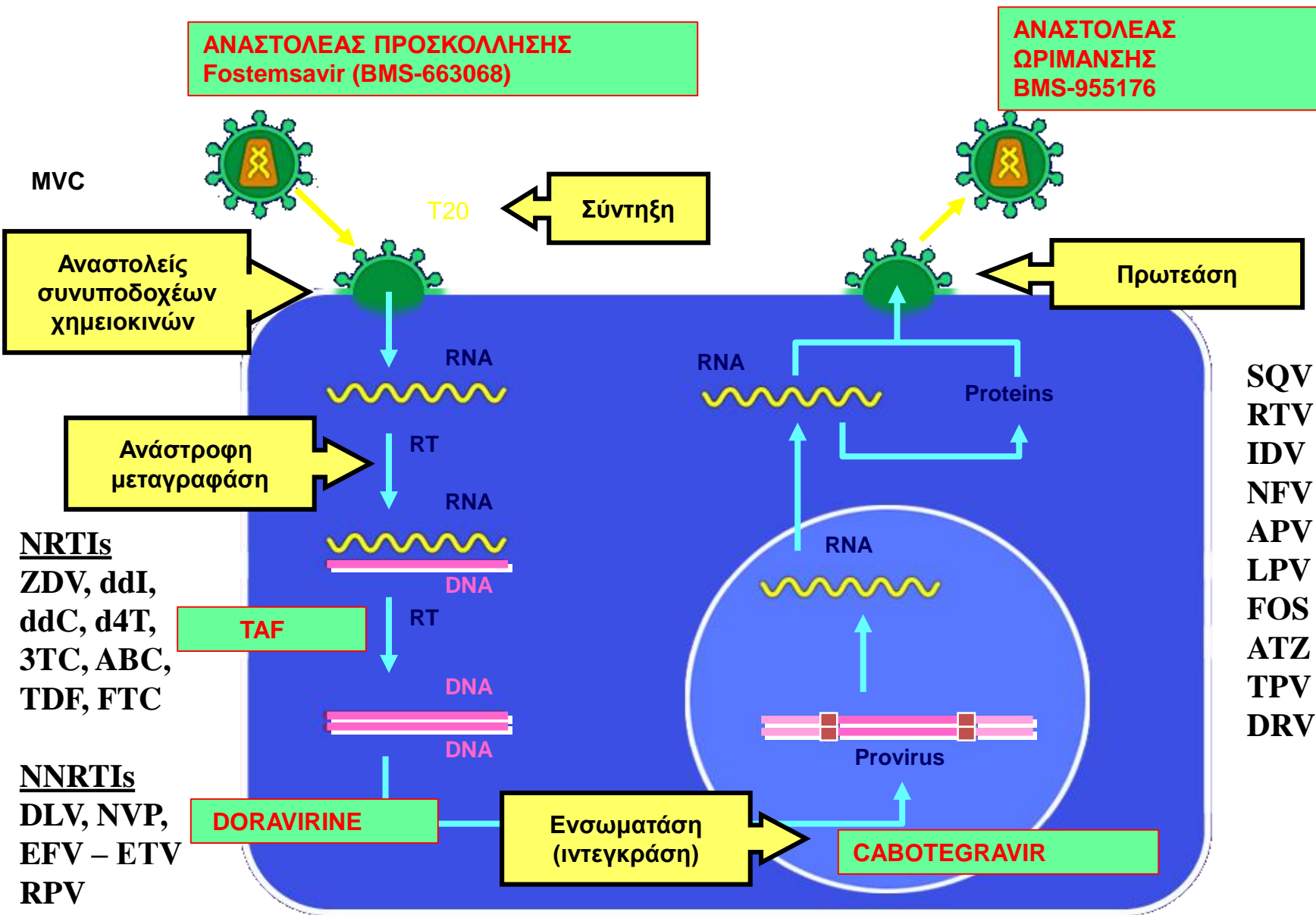
Νέες στρατηγικές

Φάρμακα παρατεταμένης δράσης

Νέες κατηγορίες - νέοι μηχανισμοί δράσης

Διπλές θεραπείες

# ΑΝΤΙΡΕΤΡΟΪΚΟΙ ΣΤΟΧΟΙ



**NRTIs**  
ZDV, ddI,  
ddC, d4T,  
3TC, ABC,  
TDF, FTC

**NNRTIs**  
DLV, NVP,  
EFV – ETV  
RPV

RAL, DGV, EVG



?

Maturation Inhibitor

PK Enhancer

Integrase Inhibitor

Protease Inhibitor

NNRTI

NRTI

Attachment Inhibitor



PrEP – Pre-exposure prophylaxis

2016 2017 2018 2019 2020

**Genvoya**  
(E/c/F/TAF)  
(Gilead)

(DRV/COBI/FTC/TAF)  
Janssen

**Cabotegravir**  
LA  
(PrEP)  
ViiV

**Doravirine/3TC/  
TDF**  
Merck

**Cabotegravir/ RPV LA**  
Depot  
ViiV/Janssen

**Dutrebis**  
(raltegravir/3TC/FTC)  
(MSD)

**Eviplera 2.0**  
(RPV/FTC/TAF)  
Janssen/Gilead

(RPV+DTG)  
ViiV/Janssen

**DTG/3TC**  
ViiV

**Bictegravir**  
FTC/TAF  
(Gilead)

**Evotaz**  
(atazanavir/cobinavir/FTC)  
BMS

**BMS-068**  
(Attachment Inhibitor)  
BMS

**Doravirine**  
MSD

**BMS-176**  
(maturation Inhibitor)  
BMS

**Truvada 2.0**  
(FTC/TAF)  
Gilead

**Raltegravir**  
(1200) QD Dose


# Μακράς δράσεως ενέσιμη αγωγή?? Το μέλλον? Cabotegravir, Rilpivirine



Will long-acting injectables  
be an end to pill problems,

and can we talk openly  
about imperfect adherence?





**Εσύ  
γνωρίζεις  
τι είναι τα  
γενόσημα  
φάρμακα;**

**Θετική Φωνή**  
άνθρωποι+HIV

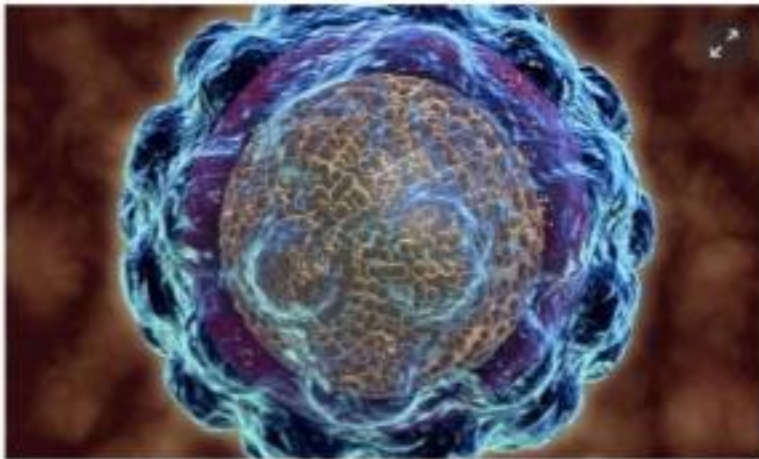
[www.positivevoice.gr](http://www.positivevoice.gr)  
[info@positivevoice.gr](mailto:info@positivevoice.gr)

# How Accessible are Generics?

**theguardian**

Hepatitis C treatment for under \$300 coming soon

Drugs for Neglected Diseases initiative says drug successfully tested in Egypt could be available within 18-24 months

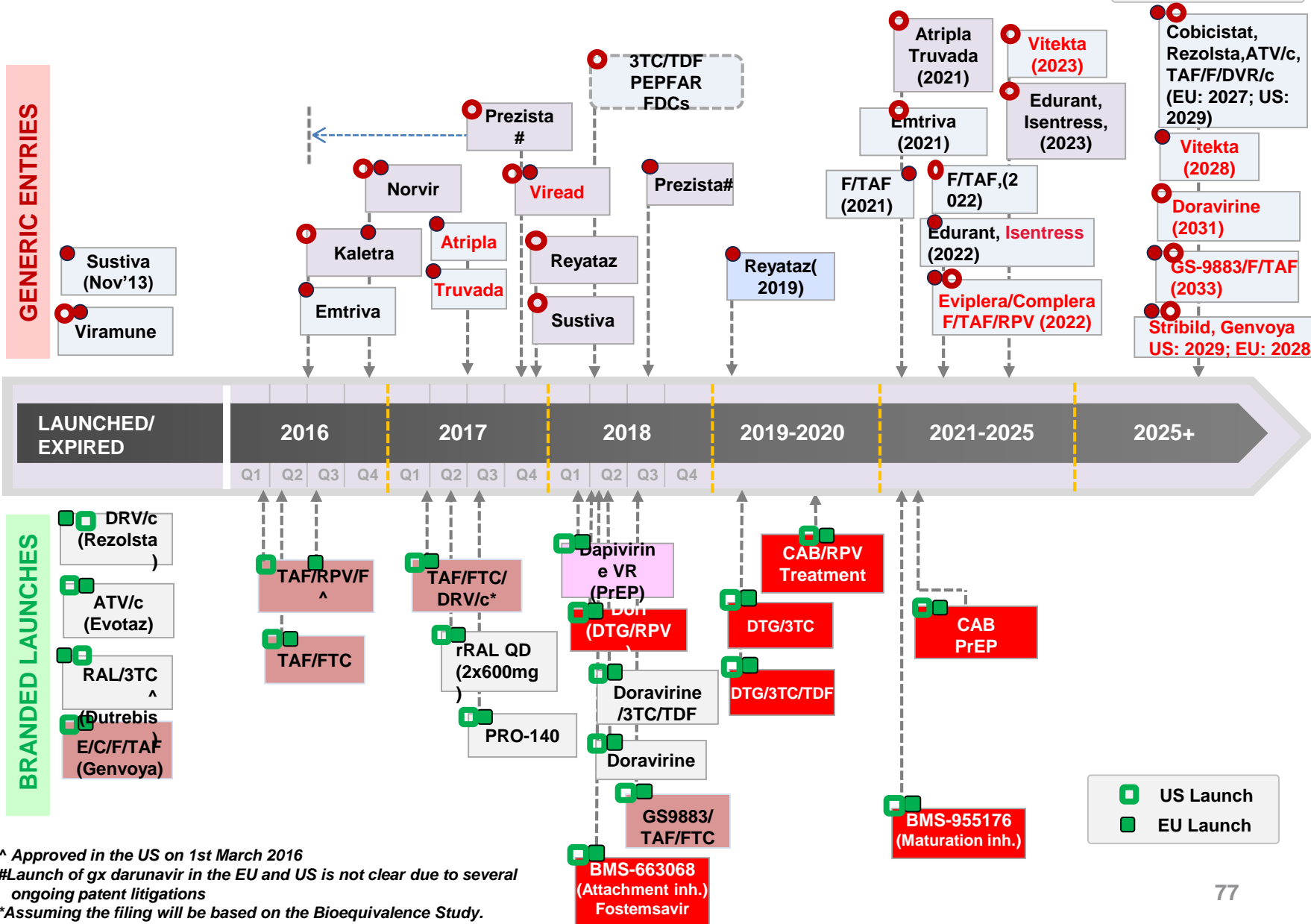


Conceptual image of hepatitis C. In Egypt 10%-12% of the population has the virus. Photograph: Agency

~~fix~~epC



# Expected Launches & Earliest Generic Entries



^ Approved in the US on 1st March 2016  
 #Launch of gx darunavir in the EU and US is not clear due to several ongoing patent litigations  
 \*Assuming the filing will be based on the Bioequivalence Study.

Note: Estimates for generic entry do not reflect a determination regarding the validity of underlying IP

