

Αντιρετροϊκά φάρμακα



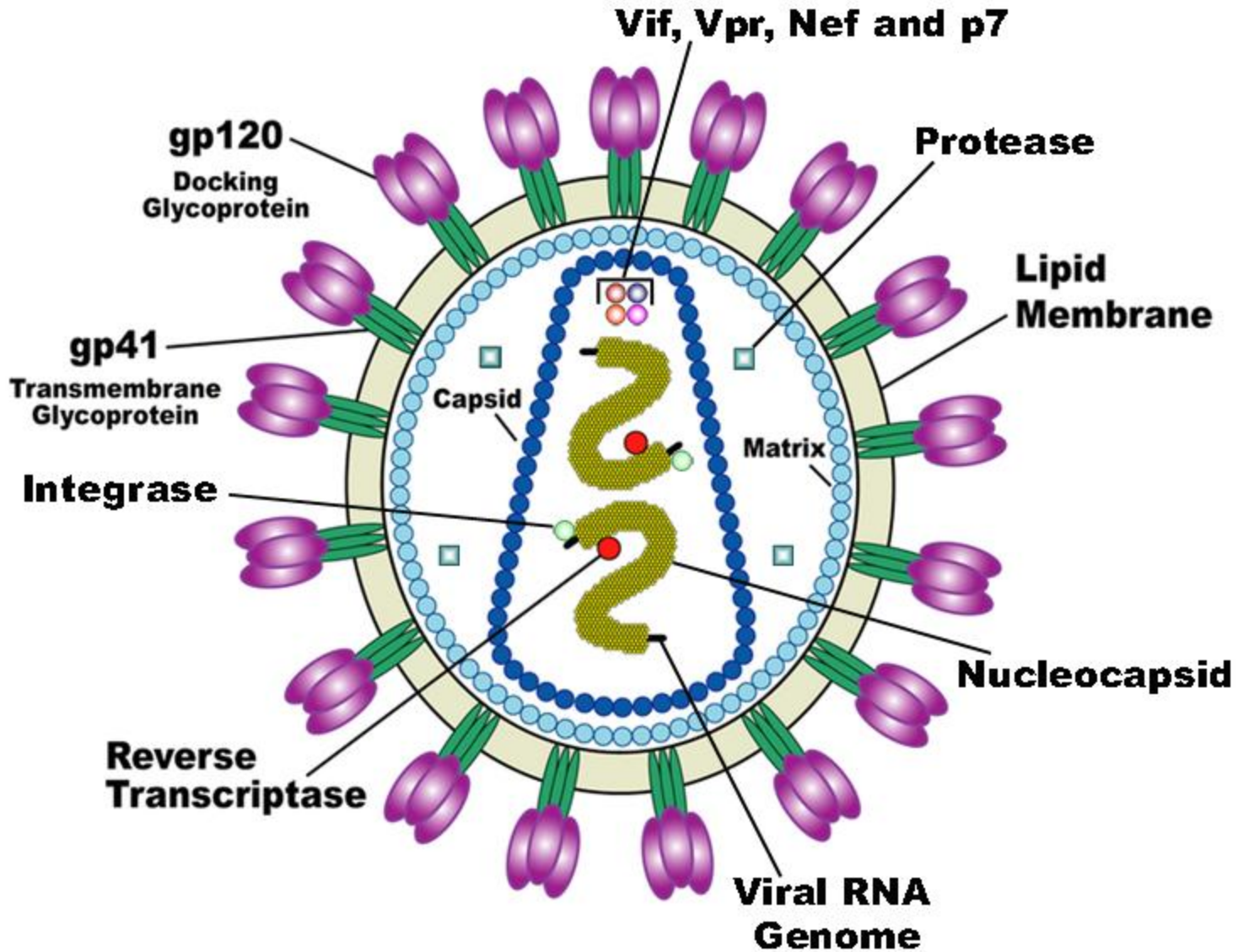
Σαμπατάκου Ελένη
Αν. Καθηγήτρια, ΕΚΠΑ



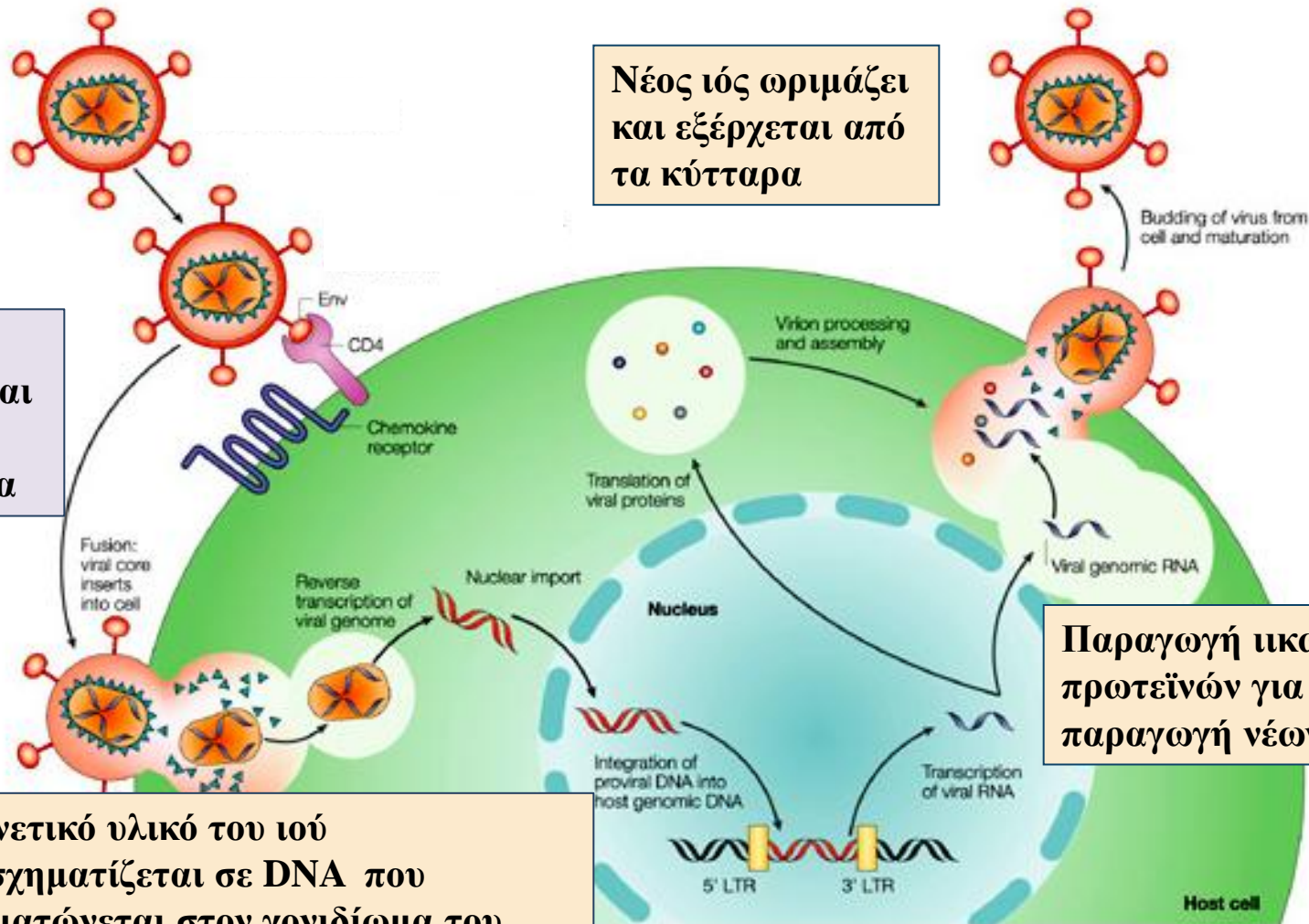
Ορισμός αντιρετροϊκών φαρμάκων (ART)

- *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



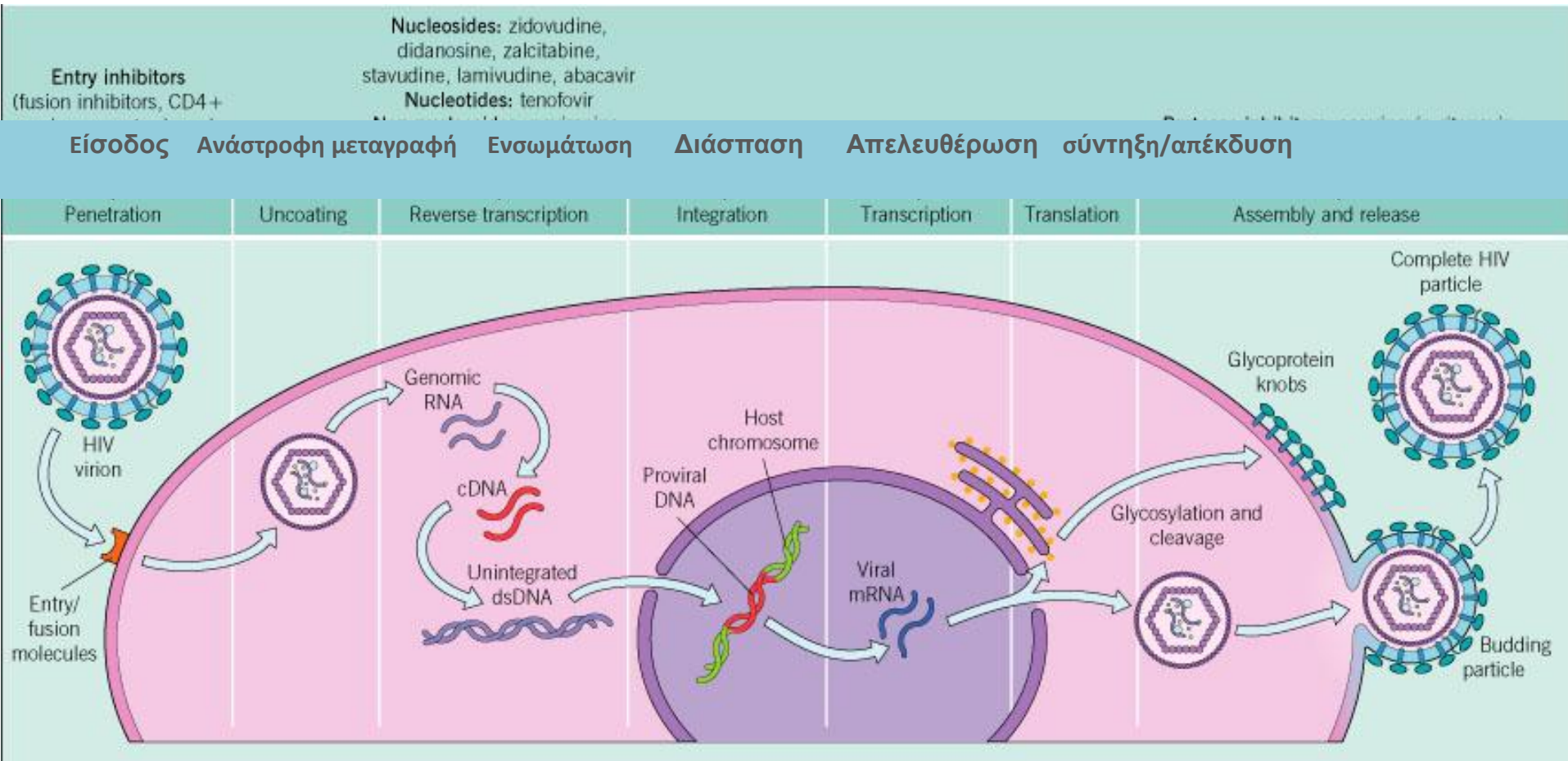
Ο ιός συνδέεται και εισέρχεται στα κυτταρα

Νέος ιός ωριμάζει και εξέρχεται από τα κύτταρα

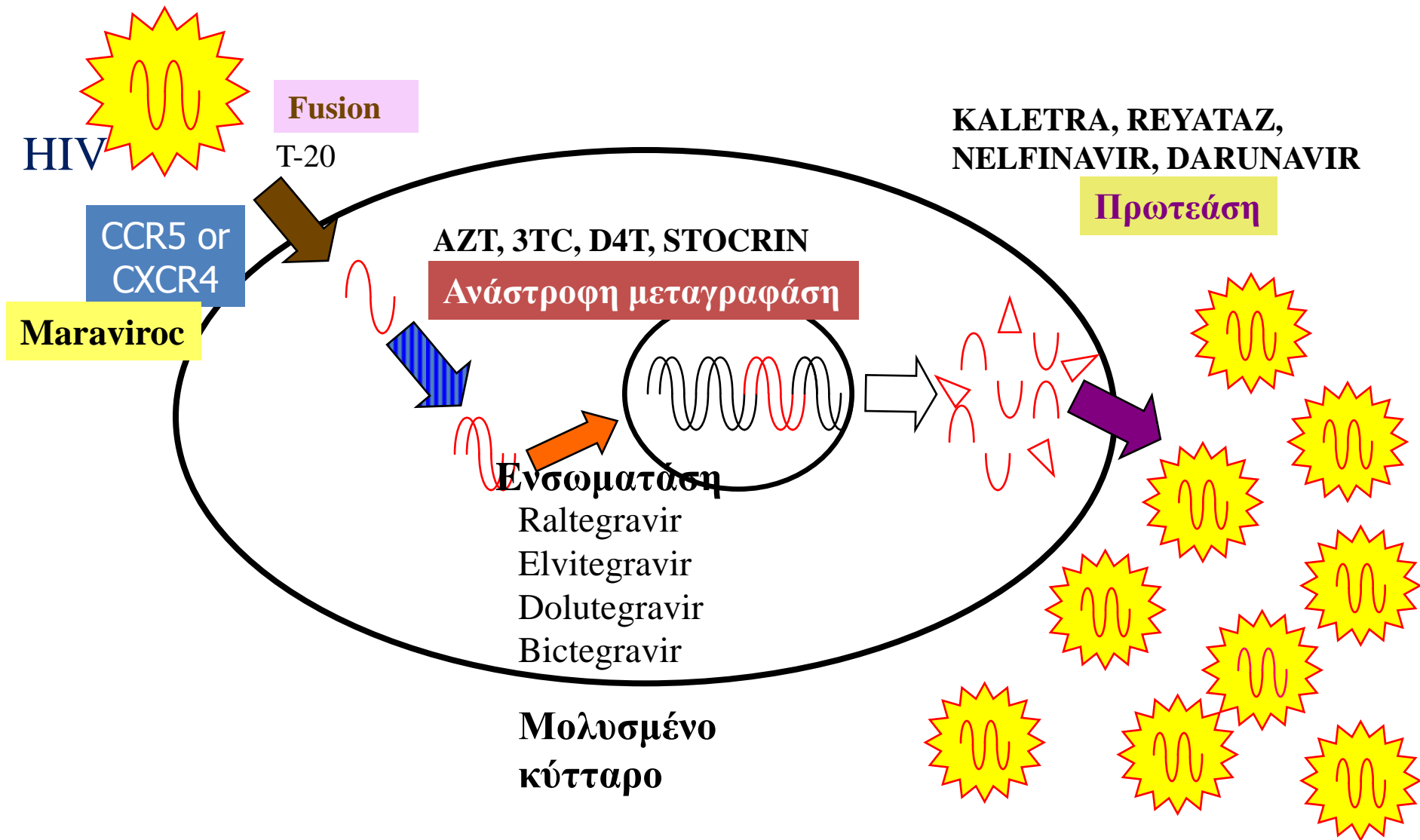
Παραγωγή ικών πρωτεϊνών για παραγωγή νέων ιών

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

Κύκλος ζωής - Στόχοι παρέμβασης στην αναστολή πολλαπλασιασμού του HIV



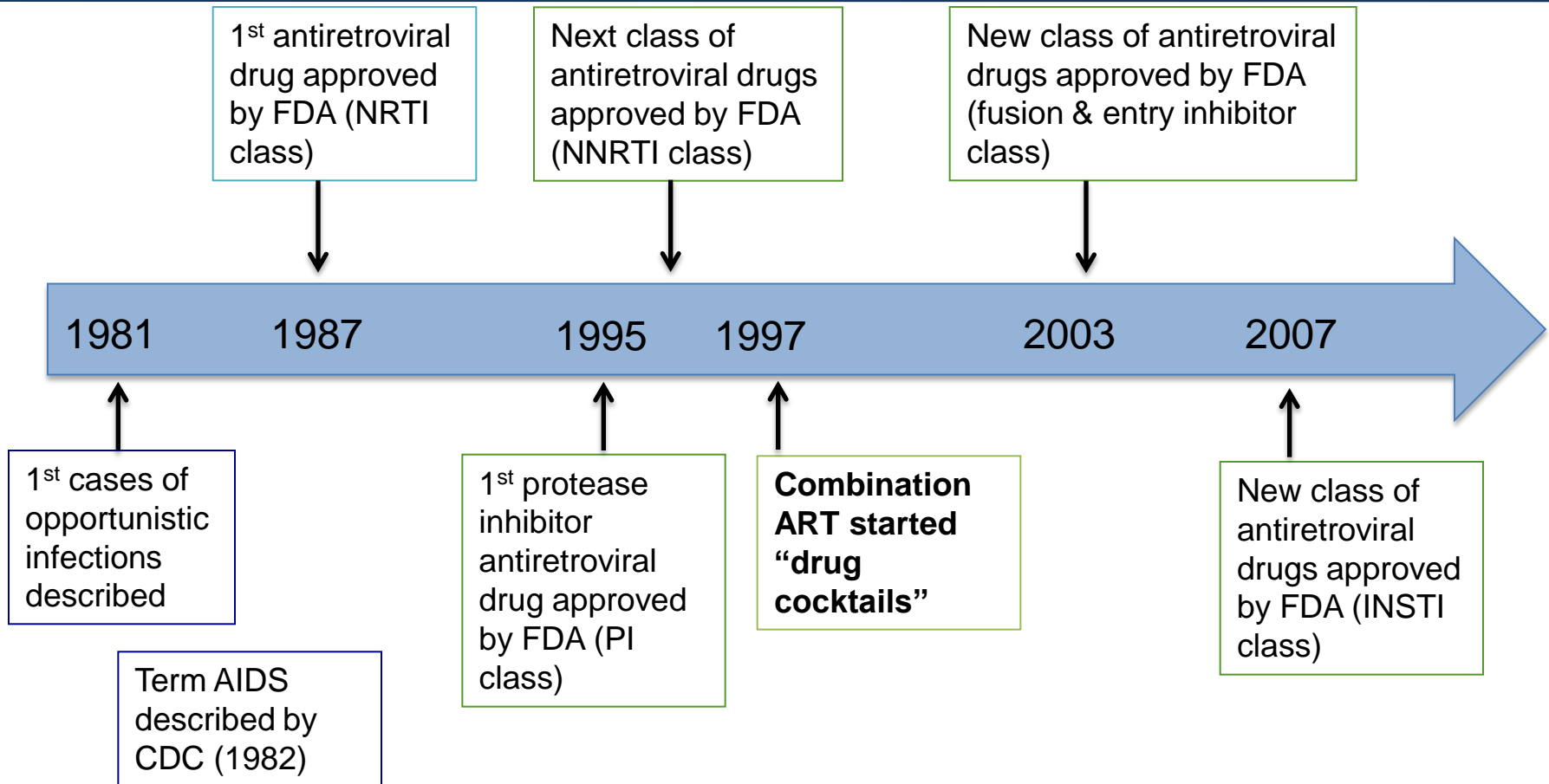
Κύκλος ζωής του HIV και ομάδες φαρμάκων



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[†]
- Fosamprenavir
- Indinavir
- Lopinavir
- Nelfinavir
- Ritonavir
- Saquinavir
- Tipranavir[†]
- **Darunavir**

Entry Inhibitors

- Enfuvirtide
- Maraviroc
- **Vicriviroc***

Integrase Inhibitors

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

[†]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

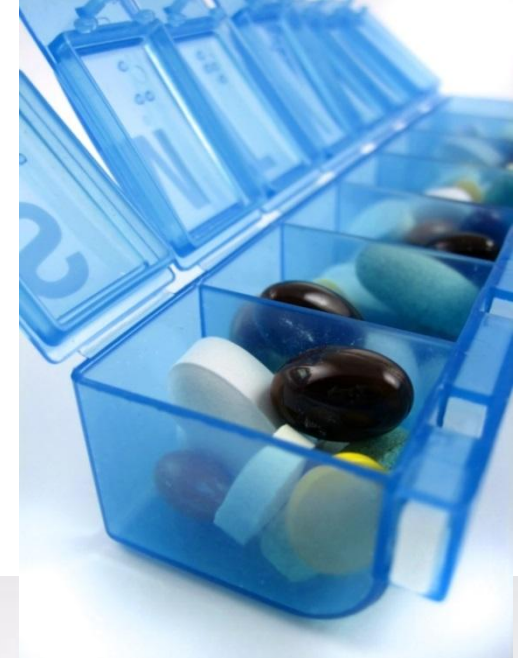
1999	amprenavir
2000	lopinavir/ritonavir
2001	tenofovir
2003	emtricitabine, atazanavir, enfuvirtide, fosamprenavir
2005	tipranavir
2006	darunavir
2007	raltegravir, maraviroc
2008	etravirine
2011	Riprivirine (Edurant)
2012	elvitegravir
2013	Dolutegravir (Tivicay)

Key
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)

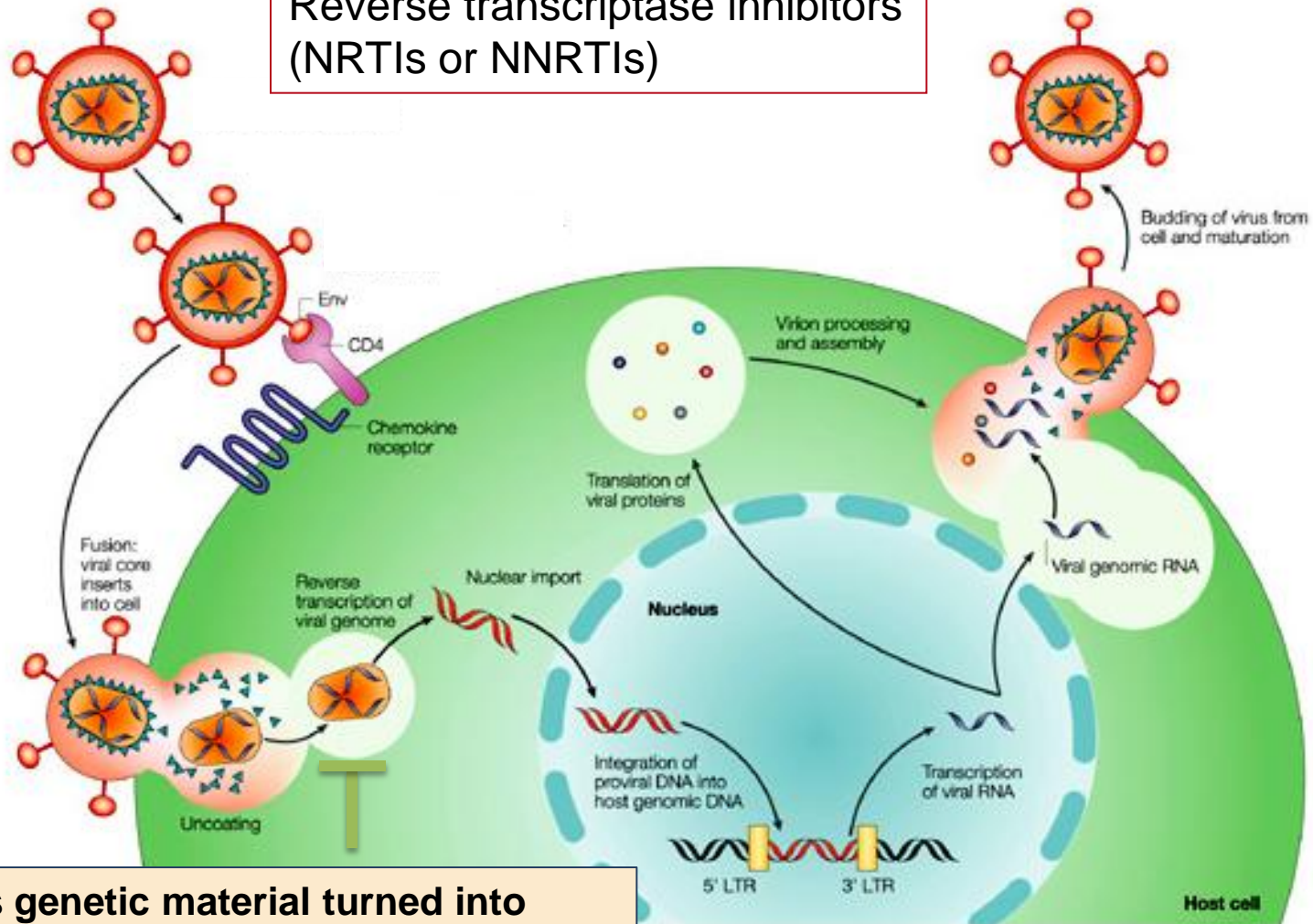




What he thought he heard.

Αναστολείς ανάστροφης μεταγραφάσης

Reverse transcriptase inhibitors
(NRTIs or NNRTIs)



Virus genetic material turned into DNA that integrates into host genome

NRTIs

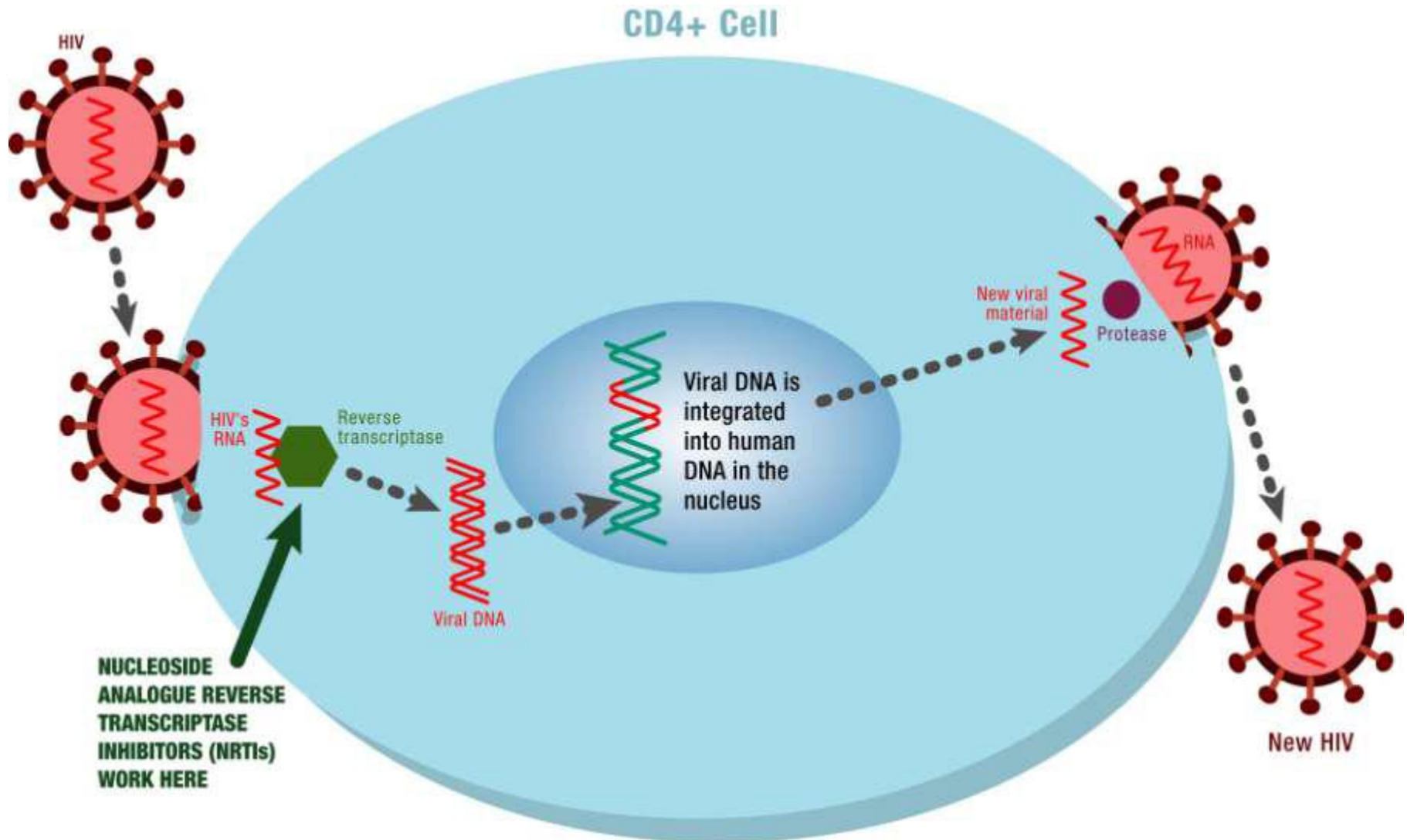
Η πρώτη ομάδα ART για HIV .

- 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)**
- **Tenofovir Alafenamide (TAF)**
- **Zidovudine (ZDV, AZT)**

Μηχανισμός δράσης των NRTIs



Φαρμακοκινητική NRTIs

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

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

Χαρακτηριστικές ανεπιθύμητες ενέργειες NRTIs

Abacavir

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

Tenofovir

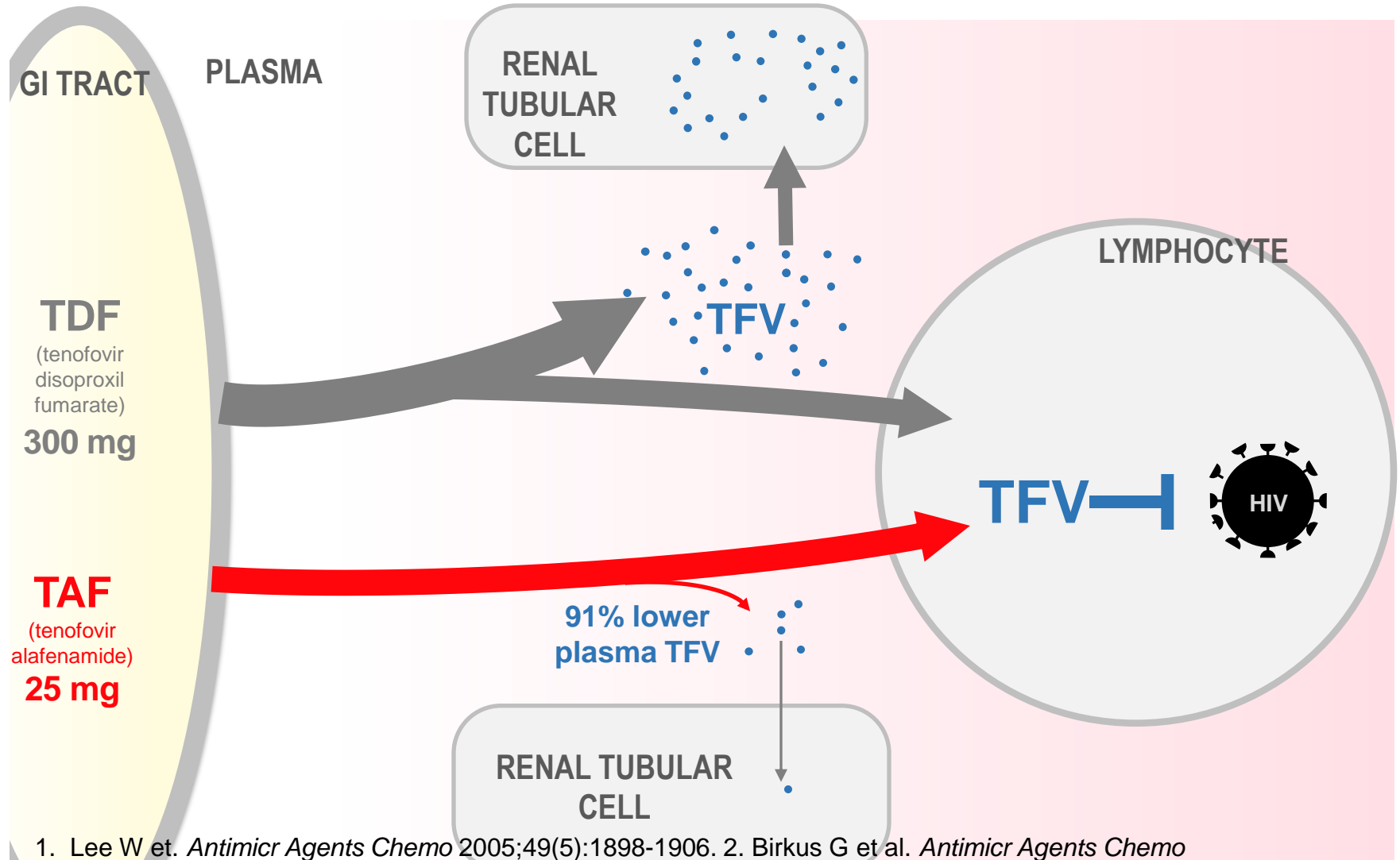
Ναυτία, έμετοι, διάρροια, κεφαλαλγία,
νεφροτοξικότητα (σύνδρ. Fanconi), οστεοπόρωση.

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

CrCl Cutoffs for Single-Tablet Regimens

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

bictegravir/emtricitabine/TAF

CrCl ≥30 mL/min: No dosage adjustment necessary

ESRD (CrCl <15 mL/min) : On hemodialysis days, administer daily dose after completing hemodialysis

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 ιϊκή καταστολή
- Κοινός μηχανισμό δράσης

φάρμακα

1^{ης} γενιάς

Delavirdine (DLV)

Efavirenz (EFV)

Nevirapine (NVP)

2^{ης} γενιάς

Etravirine (ETR)

Rilpivirine (RPV)

Φαρμακοκινητική NNRTIs

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

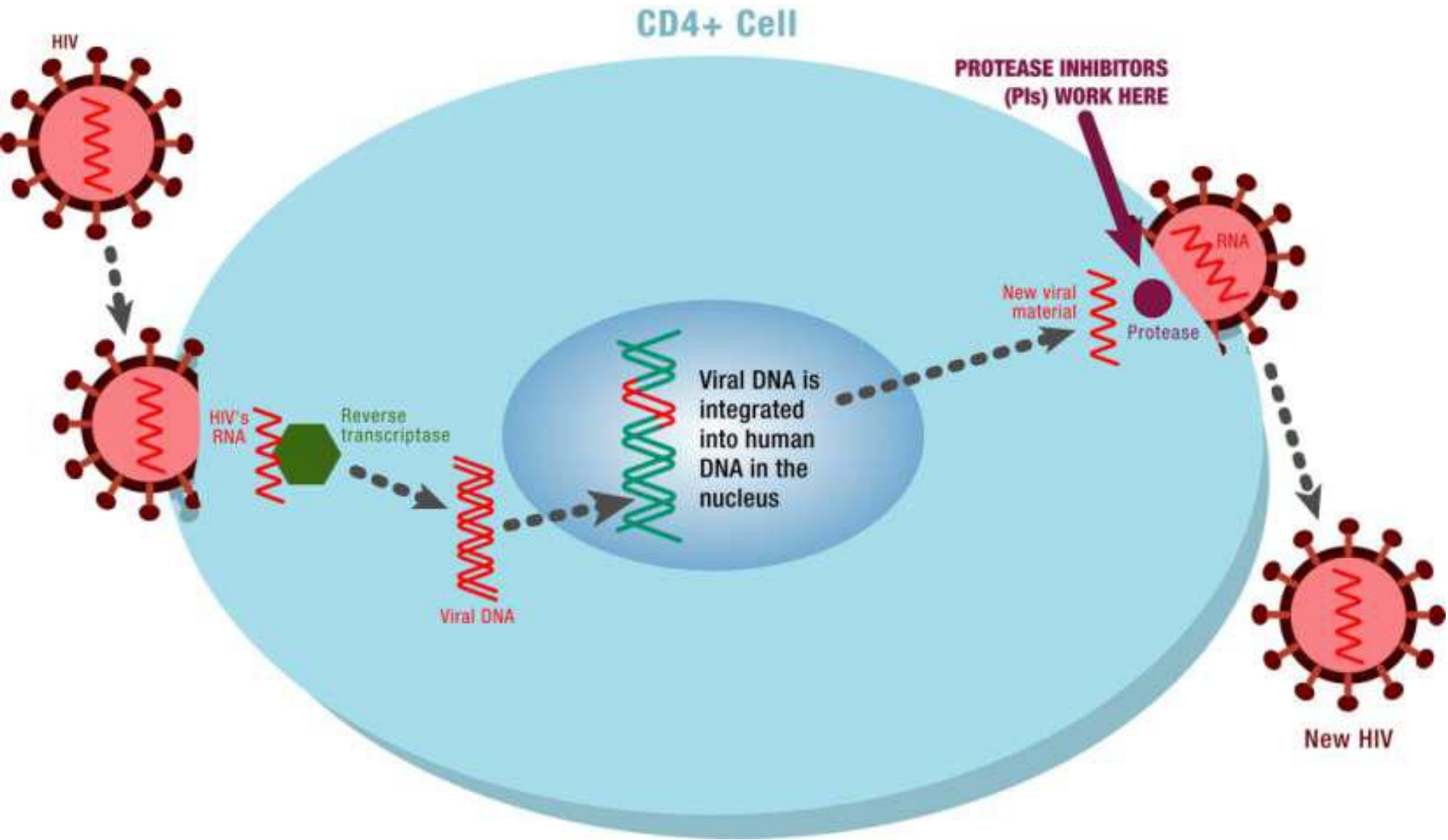
- Δυνητικές αλληλ/σεις
- Efavirenz: Μεταβολίζεται πρωτίστως μέσω του 2B6 και δευτερευόντως με 3A4.
- Etravirine: υπόστρωμα 3A4, 2C9 και 2C19.
- Υψηλή πρωτεϊνική σύνδεση (98-99%), εκτός nevirapine
- T1/2 ιδιαίτερα παρατεταμένος (25-55 h), εκτός delavirdine (2-11 h)

NNRTIs

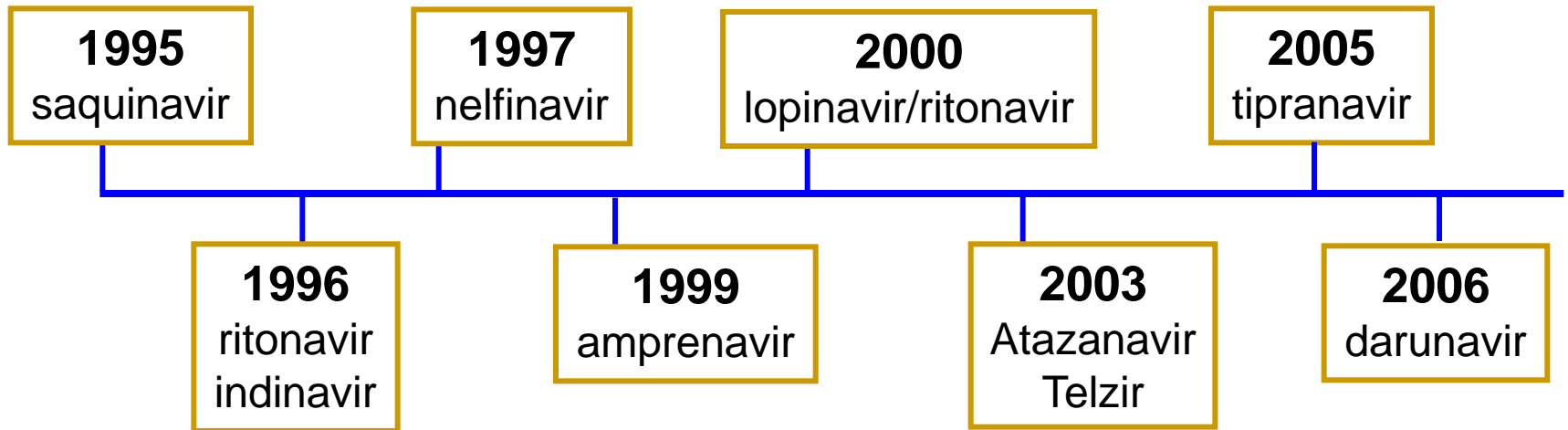
NNRTI		Brand Name(s)	Σχόλια
Nevirapine	NVP	<i>Viramune, Viramune XR</i>	γυναίκες: CD4<250 άνδρες: CD4 <400
Delavirdine	DLV	<i>Rescriptor</i>	Δεν χρησιμοποιείται
Efavirenz	EFV	<i>Sustiva (Atripla)</i>	Δεν συνιστάται πλέον ως NNRTI για έναρξη πρώτης γραμμής
Etravirine	ETR	<i>Intelence</i>	Σε ART-experienced 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)



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

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 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

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

Συγχορήγηση ριτοναβίρης

Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα (P450)

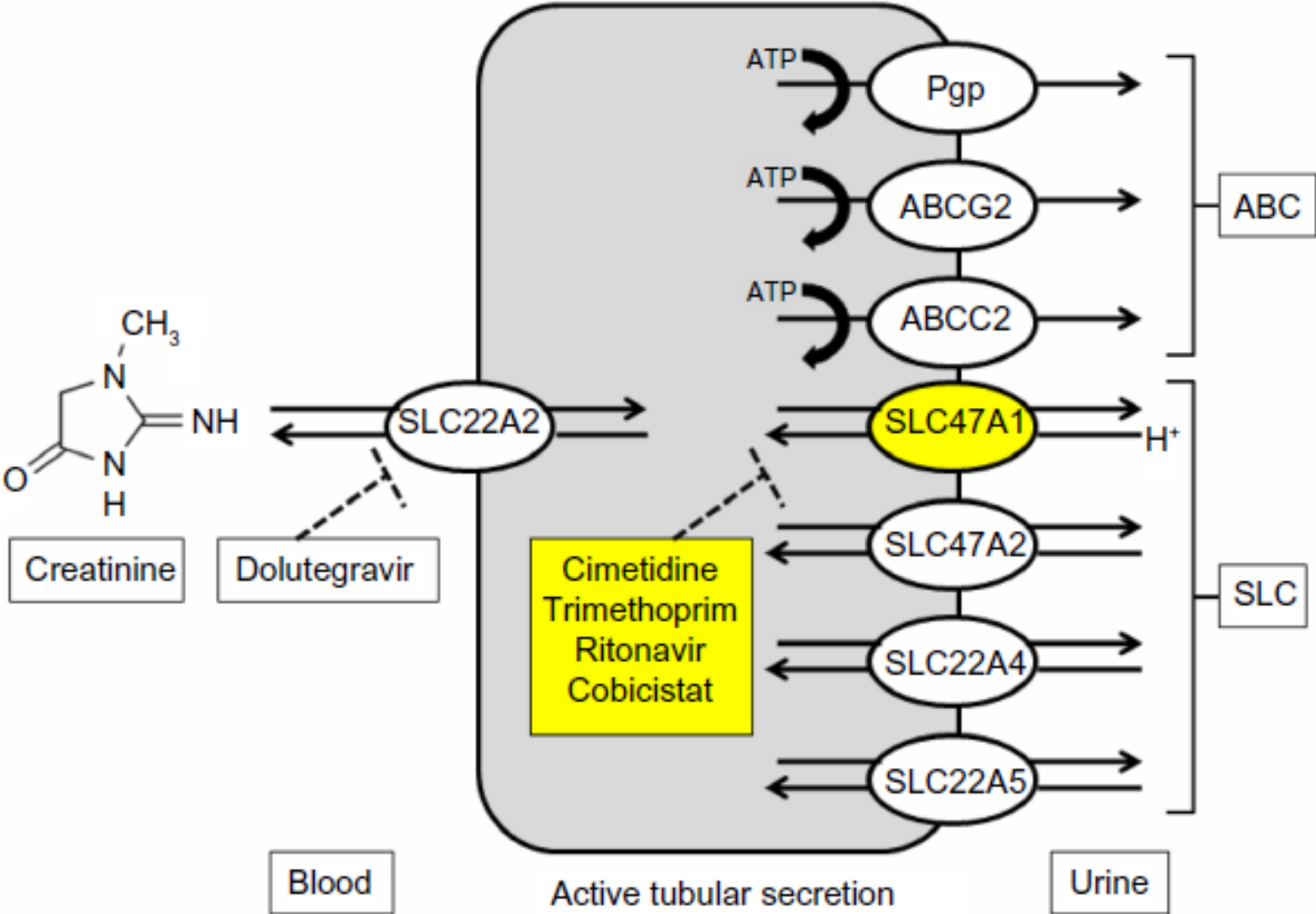
Darunavir/Cobisistat (Rezolsta)

Νέος φαρμακοενισχυτής PIs

- Cobisistat: καμία αντιϊκή δράση
- Σε *in vitro* μελέτες, το Cobi- δεν επηρεάζει την συσσώρευση λίπους στα λιποκύτταρα και προκαλεί λιγότερο αντοχή 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



Αναστολή απέκκρισης κρεατινίνης μέσω efflux transporters SLC22A2, SLC47A1 από το αίμα στα ούρα



Κύριες ΑΕ των PIs

Atazanavir

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

Darunavir

Εξάνθημα, ναυτία, διάρροια, υπερλιπιδαιμία, υπεργλυκαιμία

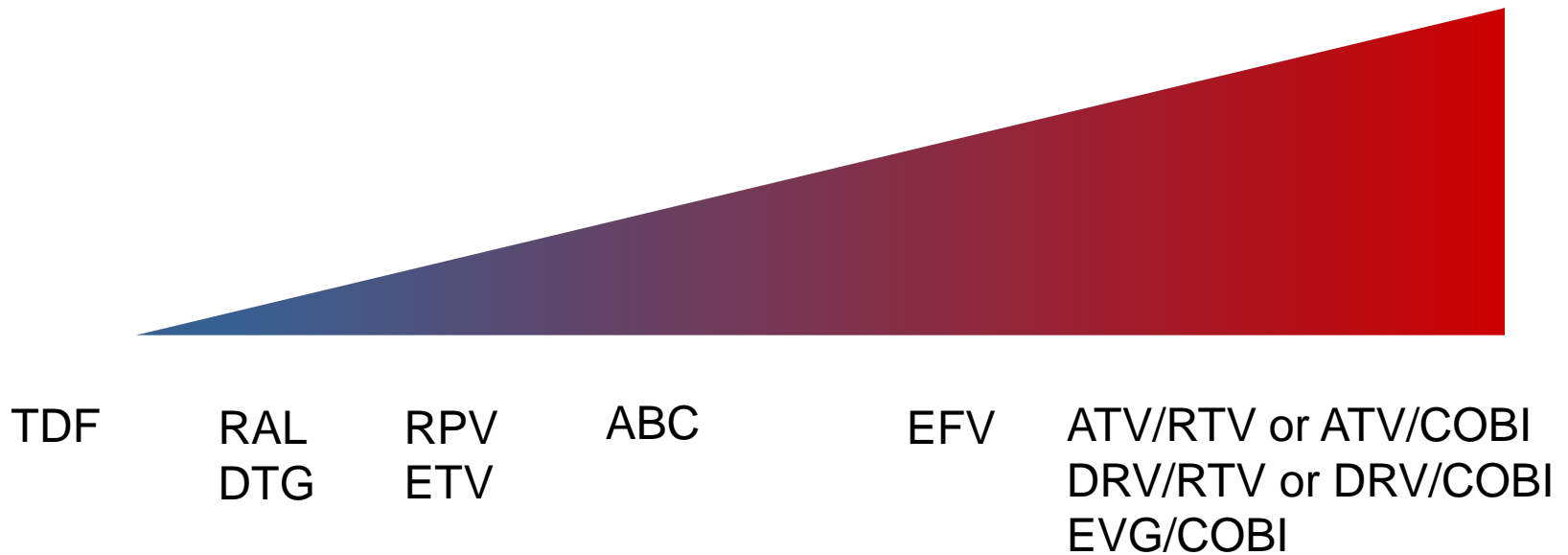
Fosamprenavir

Εξάνθημα , ναυτία, έμετοι, διάρροια, υπερλιπιδαιμία, υπεργλυκαιμία

Indinavir

Νεφρολιθίαση, ναυτία, ↑ έμμεσης χολερυθρίνης, υπερλιπιδαιμία, υπεργλυκαιμία

ART και επίπτωση στην υπερλιπιδαιμία



Στατίνες, αντυπερτασικά: 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	↑ ^o	↑ ^o	↑	↑	↑ ^o	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
diltiazem	↑ ^o	↑ ^o	↑	↑	↑ ^o	↓69%	↓E	↓	E	E	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
metoprolol	↑ ^o	↑ ^o	↑	↑	↑ ^o	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
verapamil	↑ ^o	↑ ^o	↑	↑	↑ ^o	↓	↓E	↓	E	E	↔	↑	↔	↔	↔	↔	E	E	↔
warfarin	↑	↑ or ↓	↑	↓	↓	↑ or ↓	↑	↑ or ↓	↔	↔	↔	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔

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

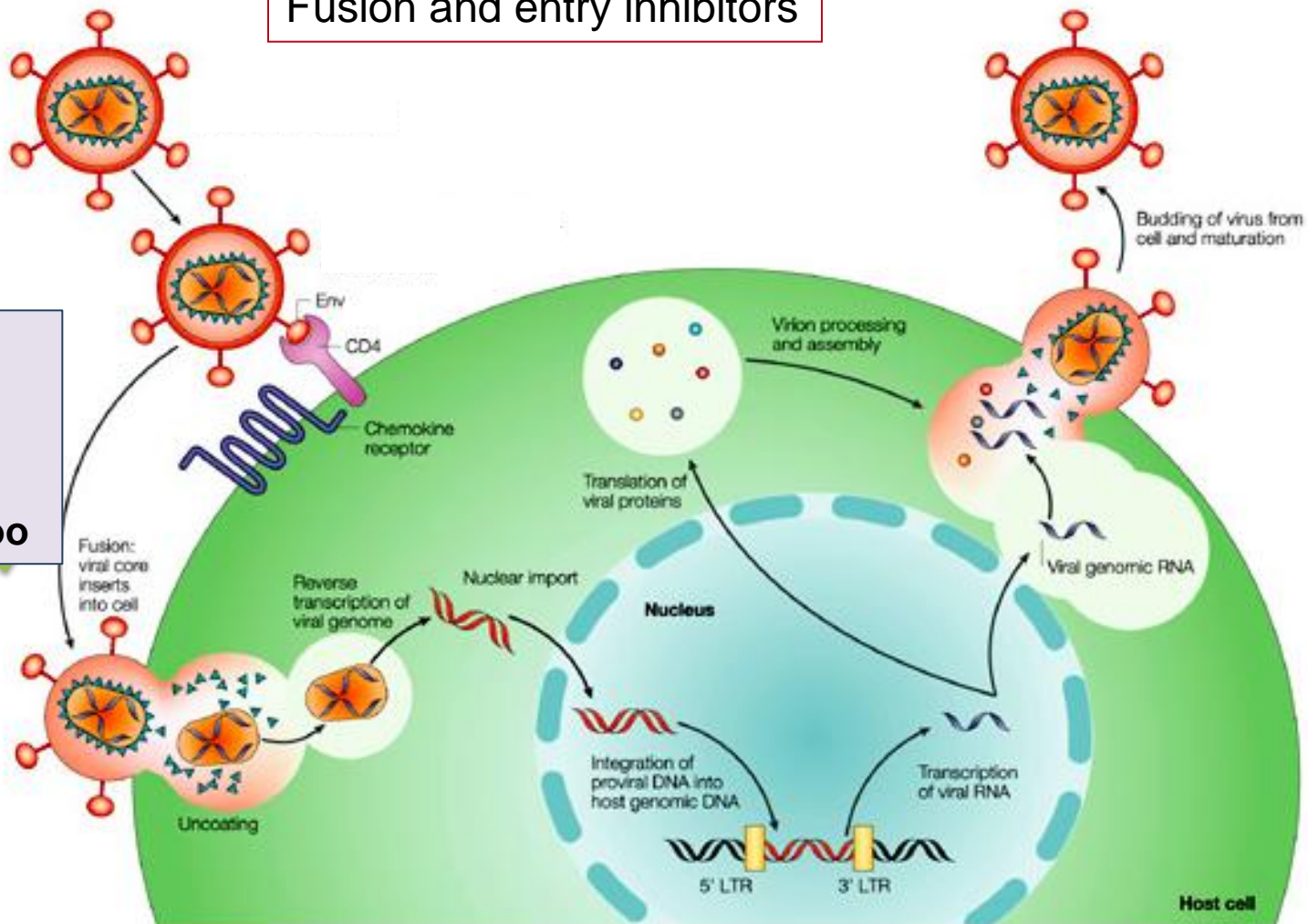
Πως επιλέγω HAART σε συννοσηρότητες?

- 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

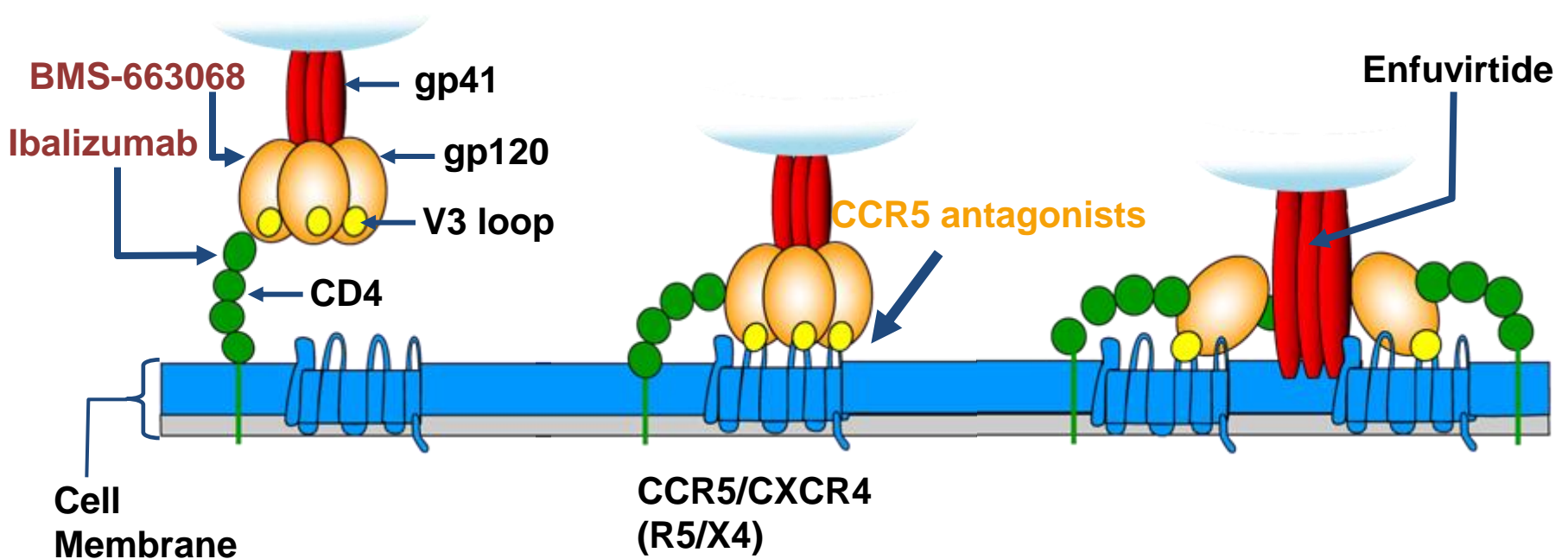
**CD4
Binding**



**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:

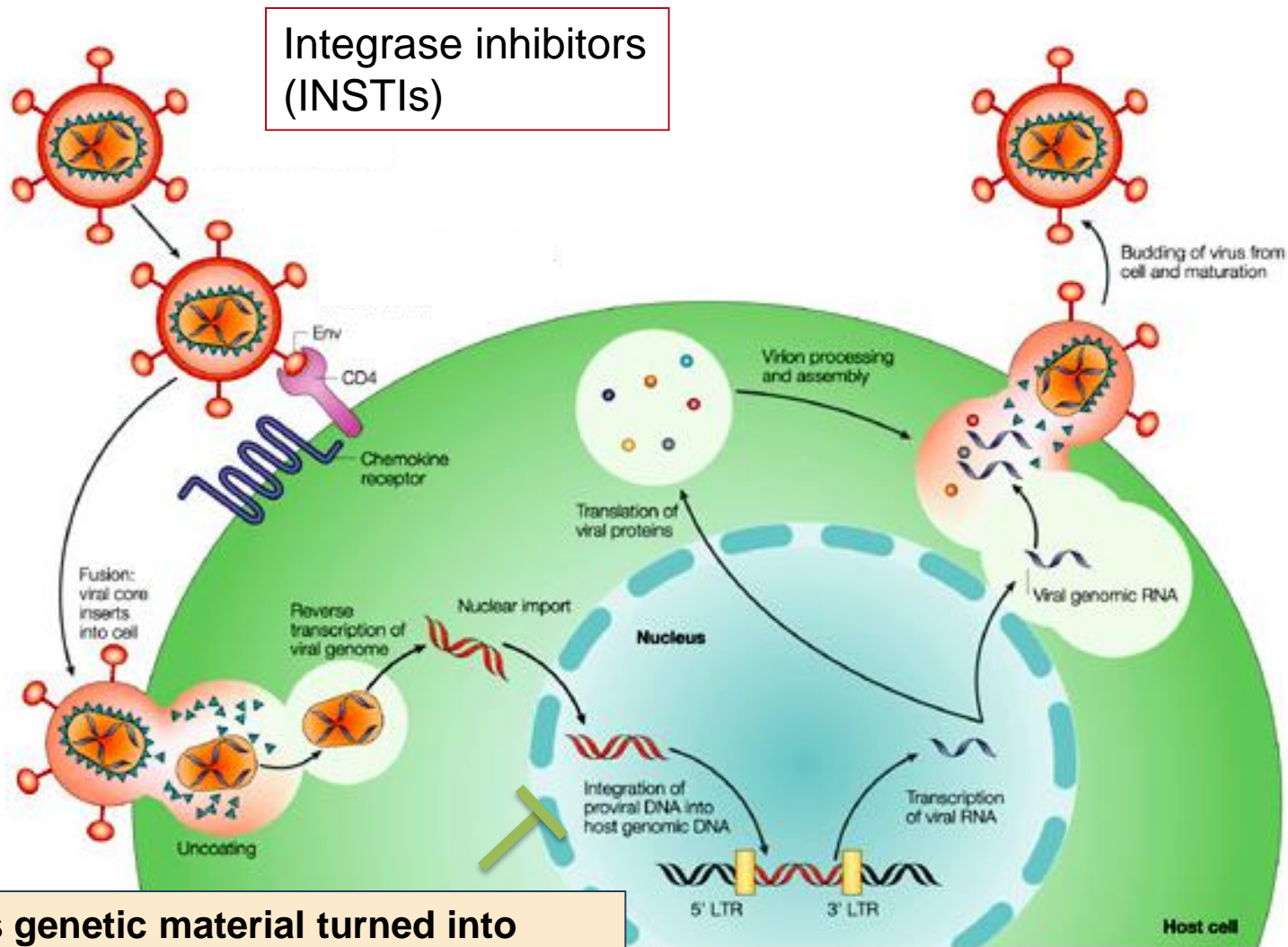
ΗΜ/ΝΙΑ ΛΗΨΗΣ ΔΕΙΓΜΑΤΟΣ: 24/1/2012 **ΩΡΑ:** **ΠΑΡΑΛΑΒΗ :** 24/1/2012 **ΩΡΑ:**

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 ενσωμάτωσης



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

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

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

Συγκρίνοντας του αναστολείς ενσωματάσης (Integrase Inhibitors)

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

Bictegravir-Tenofovir alafenamide-Emtricitabine (*Biktarvy*) 2018

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
Efavirenz/tenofovir DF/ emtricitabine (EFV/TDF/FTC)	NNRTI + dual NRTI	2006
Rilpivirine/tenofovir DF/ emtricitabine (RPV/TDF/FTC)	NNRTI + dual NRTI	2011
Elvitegravir/cobicistat/ tenofovir DF/emtricitabine (EVG/COBI/TDF/FTC)*	INSTI + booster + dual NRTI	2012
Dolutegravir/abacavir/lamivudine (DTG/ABC/3TC)*	INSTI + dual NRTI	2014
Elvitegravir/cobicistat/ tenofovir alafenamide/emtricitabine (EVG/COBI/TAF/FTC)*	INSTI + booster + dual NRTI	2015
Bictegravir-Tenofovir alafenamide-Emtricitabine (<i>Biktarvy</i>)		2018

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**)

Bictegravir/FTC/TAF (**Biktarvy**)

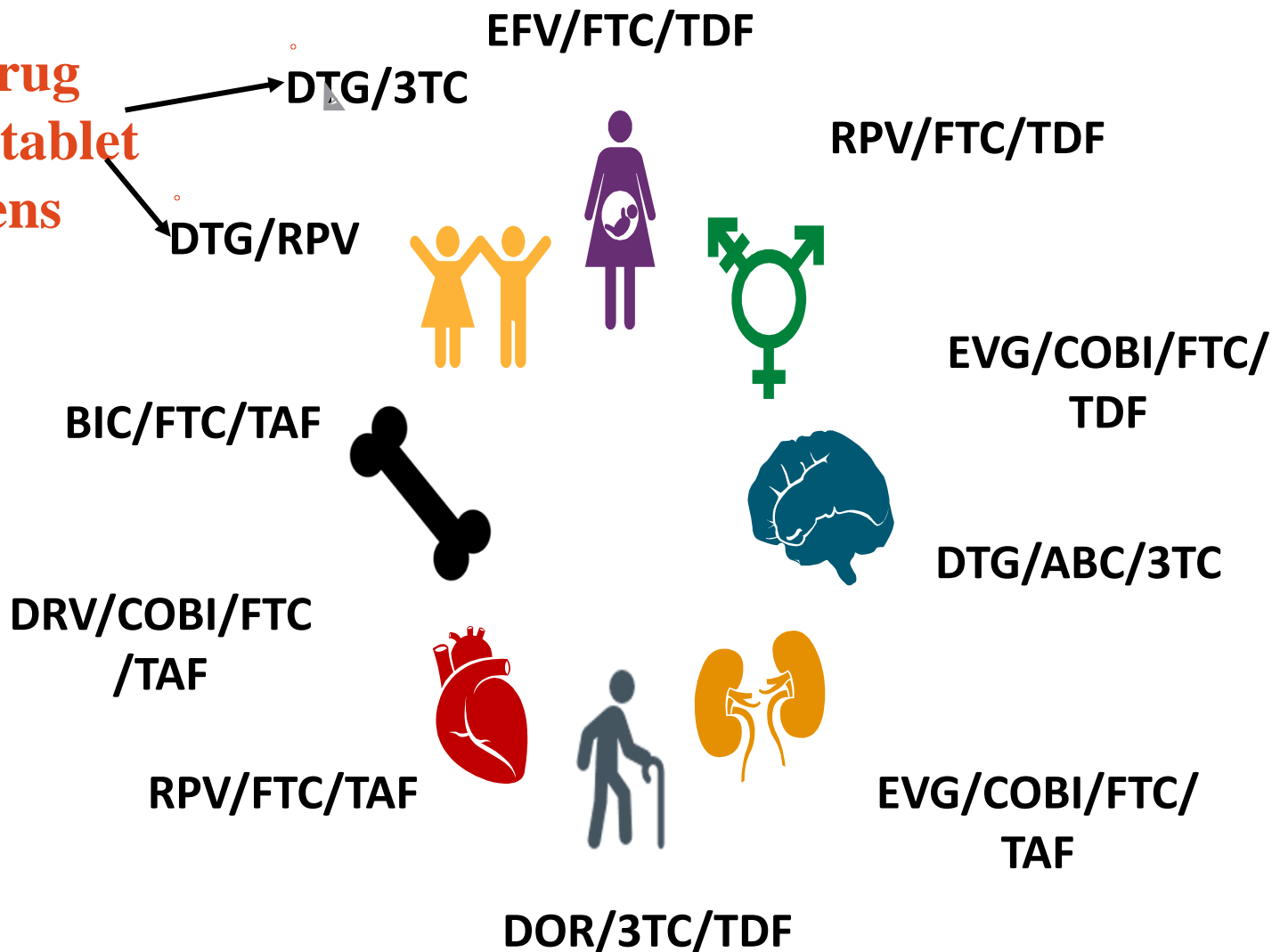


Ποιο STR είναι καταλληλότερο? Triumeq, Stribild?



“Fixed-Dose Combination” αντιρετροϊκά

**Two-drug
single-tablet
regimens**



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

Stribild



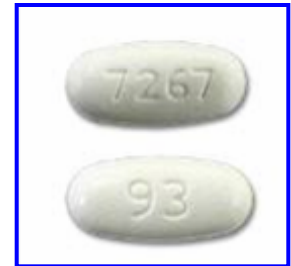
Ατορβαστατίνη



Κάψουλες ιχθυελαίου



Μετφορμίνη

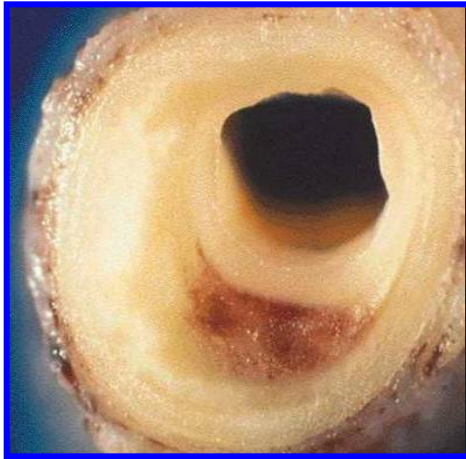


ραμιπρίλη



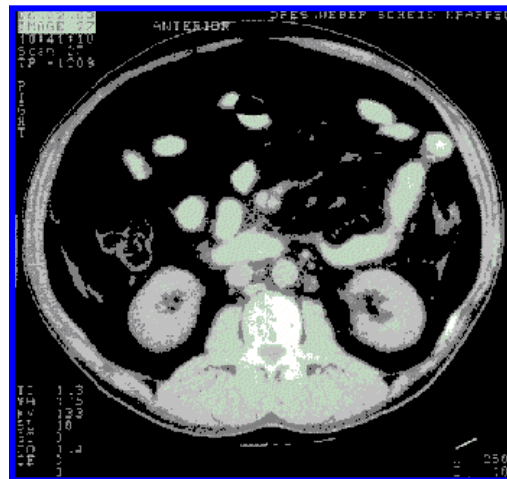
Μακροπρόθεσμες επιπλοκές της HIV και HAART

Δυσλιπιδαιμία/ΣΝ

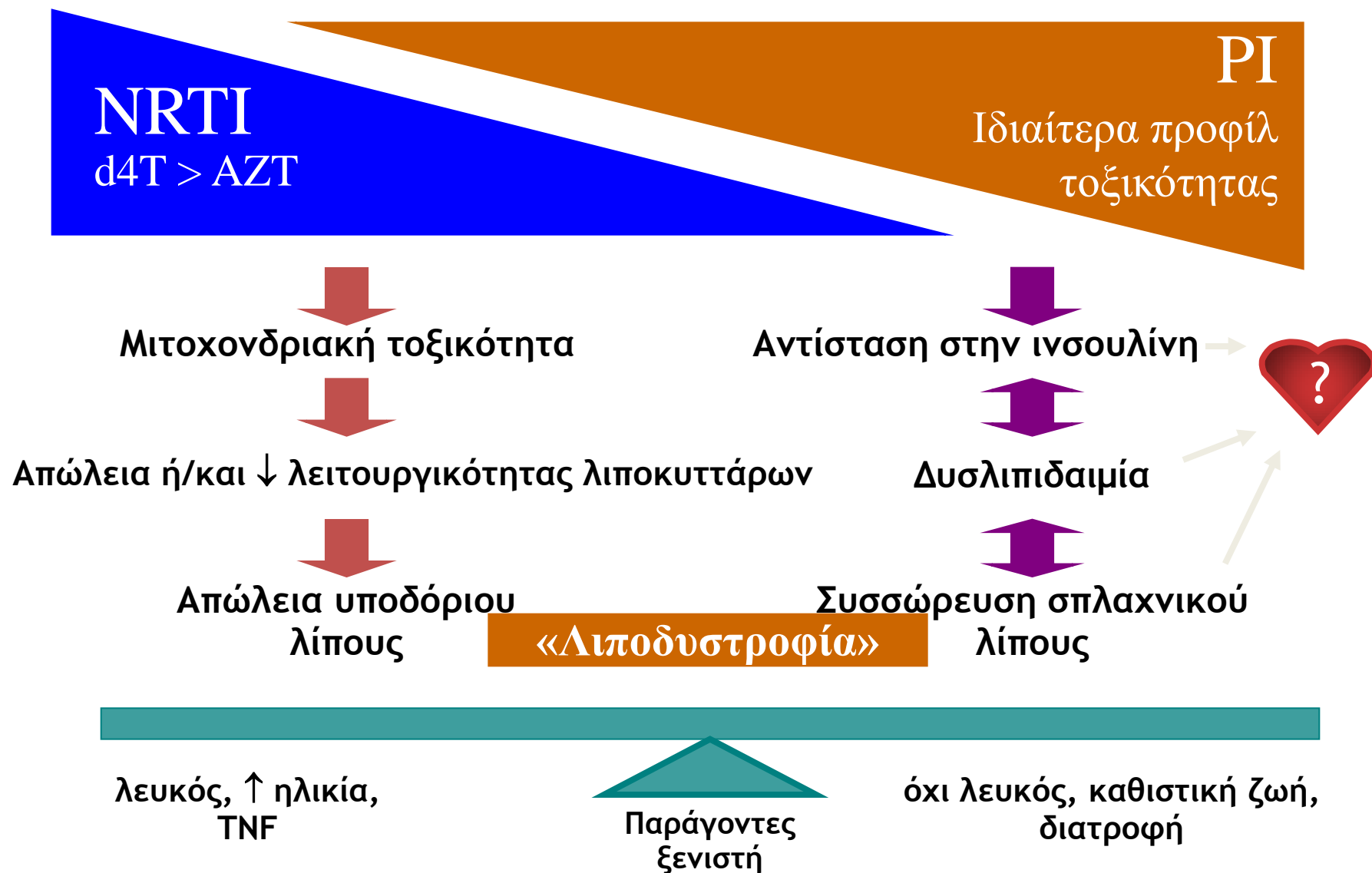


Αισθητικές διαταραχές

Ηπατοτοξικότητα



Μοντέλο λιποδυστροφίας



A



B



C



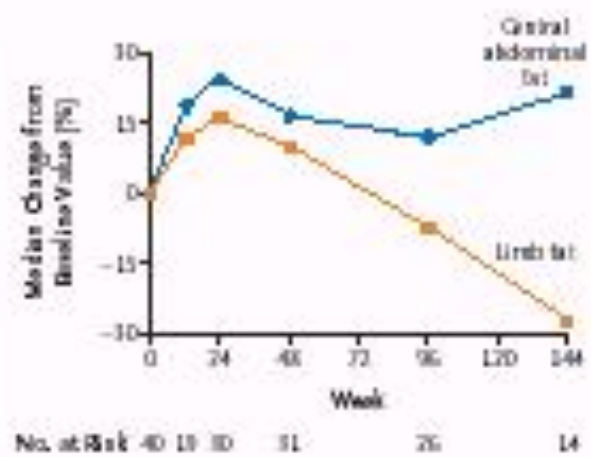
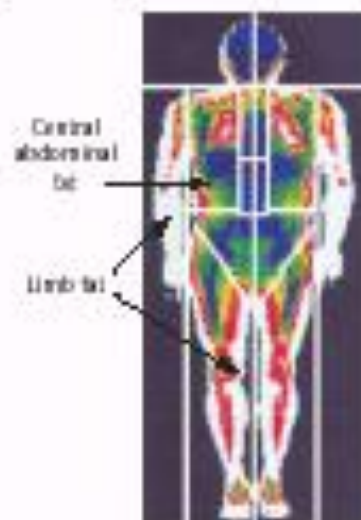
D



E



F







ELSEVIER

available at www.sciencedirect.com



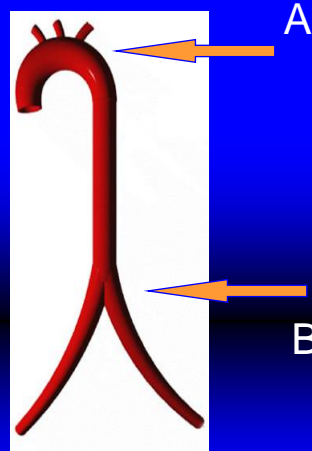
journal homepage: www.elsevier.com/locate/artres



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

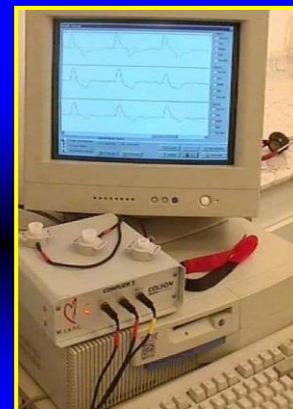
Charalambos Vlachopoulos^{a,*}, Helen Sambatakou^b, Dimitris Tsiachris^a, Ilias Mariolis^b, Konstantinos Aznaouridis^a, Nikolaos Ioakeimidis^a, Athanasios J. Archimandritis^b, Christodoulos Stefanadis^a

Pulse Wave Velocity (PWV)



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

Non-invasive
evaluation



Μεγαλώνοντας με τον HIV.....

Ανακατανομή λίπους

Δυσλιπιδαιμία

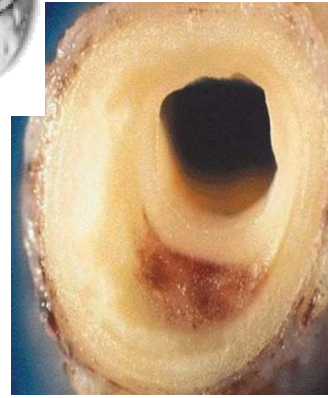
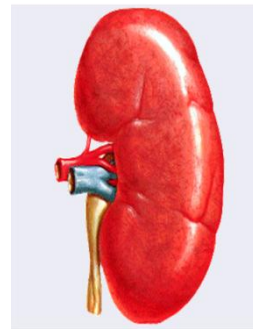
Σακχαρώδης διαβήτης

> Κίνδυνος ΣΝ

Νεφρική νόσος

Οστεοπενία, οστεοπόρωση

Ηπατοτοξικότητα

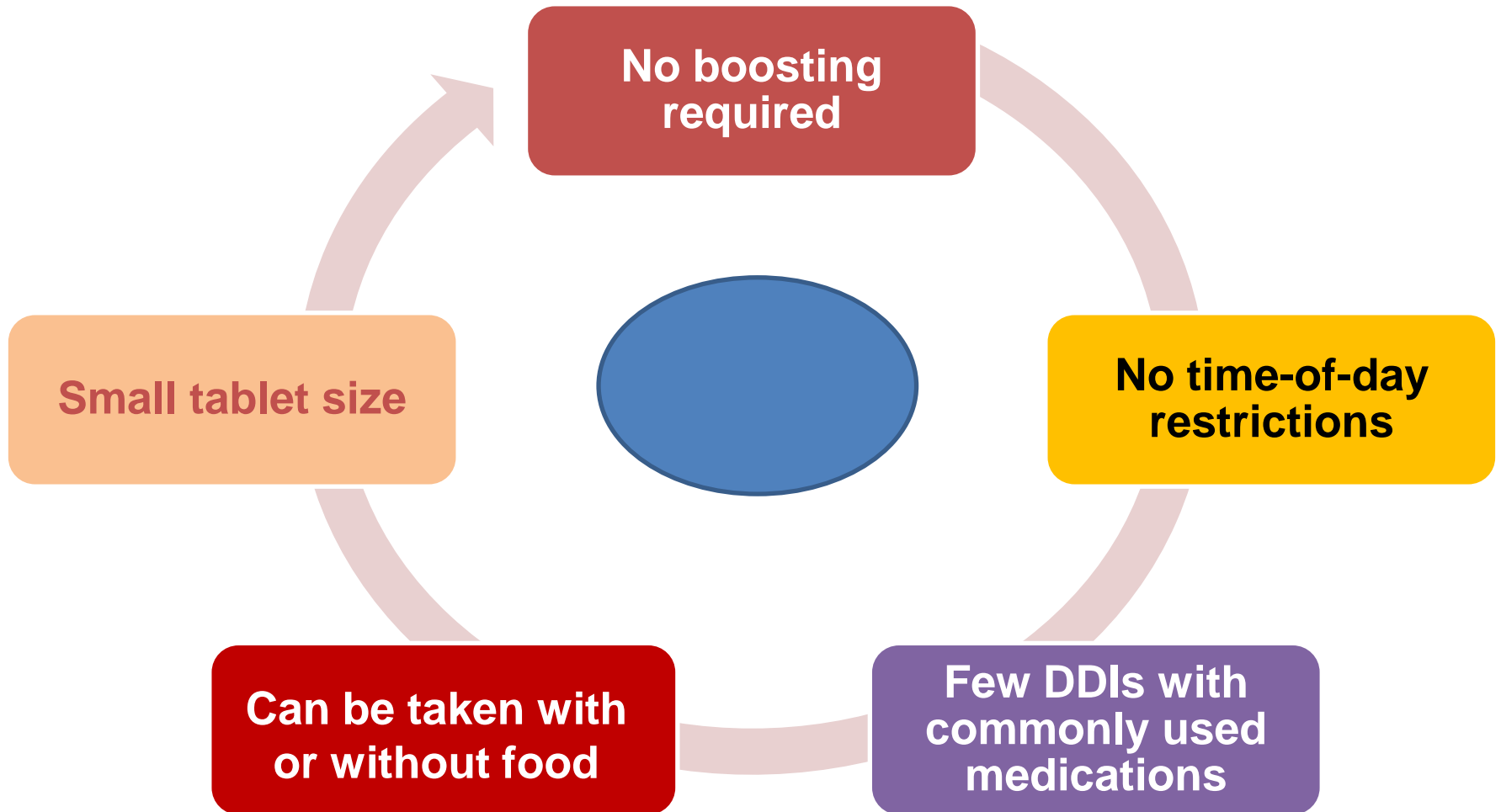


New York Magazine 11-9-09

The New HIV Scare



ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΗ ΜΕ ΤΗΝ ΑΓΩΓΗ ΣΥΜΜΟΡΦΩΣΗ



Αντιρετροϊκά ως πρόληψη

1994:
πρόληψη
κάθετης
μετάδοσης
από μητέρα
σε παιδί

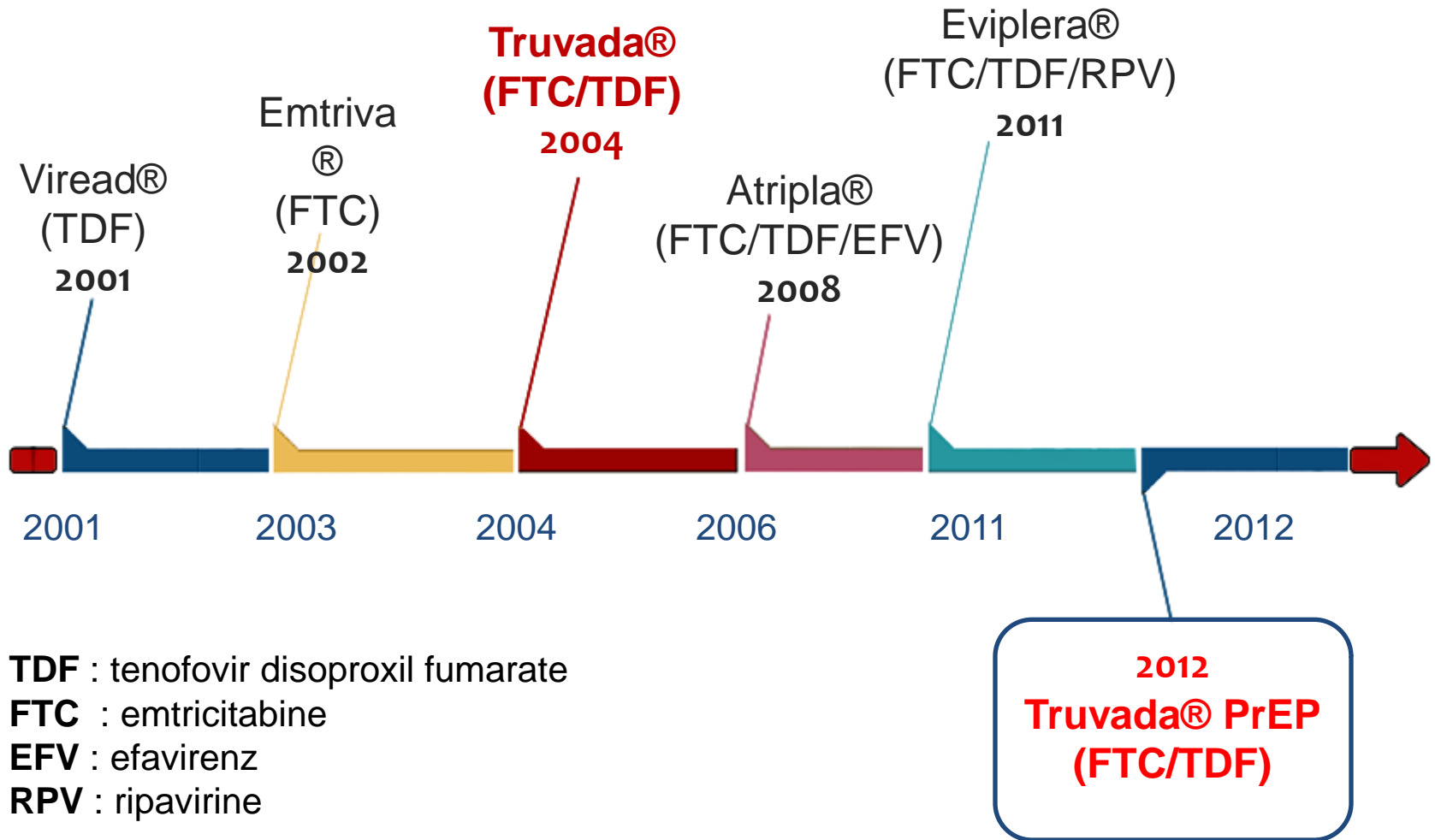
1997:
PEP: Post-
Exposure
Prophylaxis

TASP:
Treatment
as
Prevention

Test and
treat

2012:
Truvada®
PrEP

Ιστορικό εγκρίσεων



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

Jerome A. Singh, Edward J. Mills*

PLoS Medicine September 2005



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

Note: These are interim guidance^[1]

**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^[2]**



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**
- 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

Τι περιμένουμε στο μέλλον

Νέα φάρμακα στις υπάρχουσες κατηγορίες

Νέοι συνδυασμοί (STR) παλαιών και νέων φαρμάκων

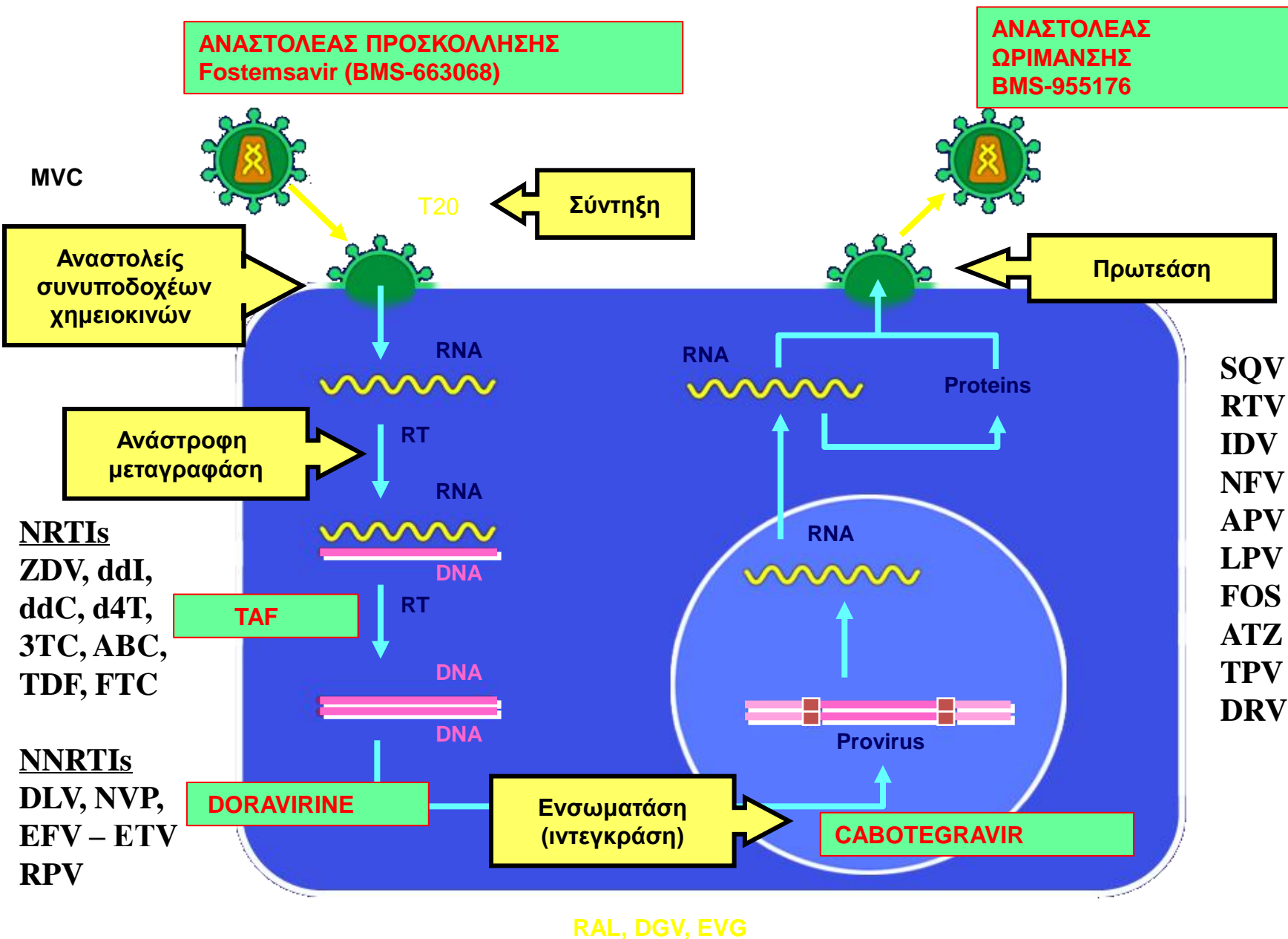
Νέες στρατηγικές

Φάρμακα παρατεταμένης δράσης

Νέες κατηγορίες - νέοι μηχανισμοί δράσης

Διπλές θεραπείες

ΑΝΤΙΡΕΤΡΟΪΚΟΙ ΣΤΟΧΟΙ



?

?

?

?

?

?

?

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)

Dutrebis
(raltegravir/3TC/FDC)
(MSD)

Evotaz
(atazanavir/cobinastatine/FDC)
BMS

Truvada 2.0
(FTC/TAF)
Gilead

(DRV/COBI/FTC/TAF)
Janssen

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

BMS-068
(Attachment Inhibitor)
BMS

Raltegravir
(1200) QD Dose

Cabotegravir
LA
(PrEP)
ViiV

(RPV+DTG)
ViiV Janssen

Doravirine
MSD

Doravirine/3TC/
TDF
Merck

DTG/3TC
ViiV

Cabotegravir/3TC/301
Depot
ViiV Janssen

Bictegravir
FTC/TAF
(Gilead)

BMS-176
(maturation Inhibitor)
BMS


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

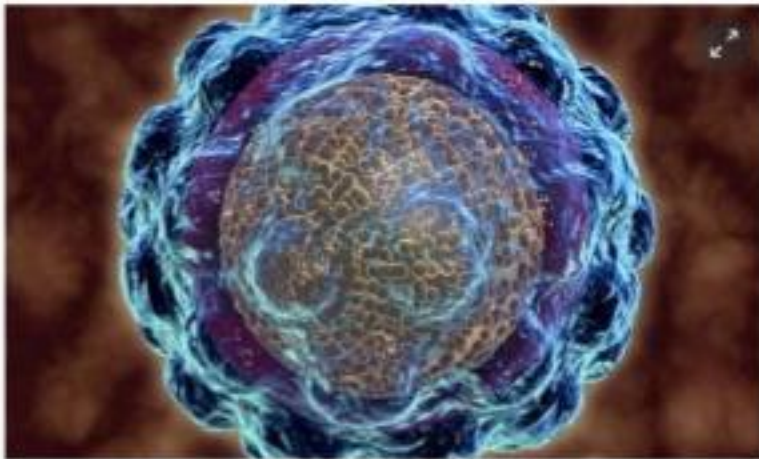
www.positivevoice.gr
info@positivevoice.gr

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

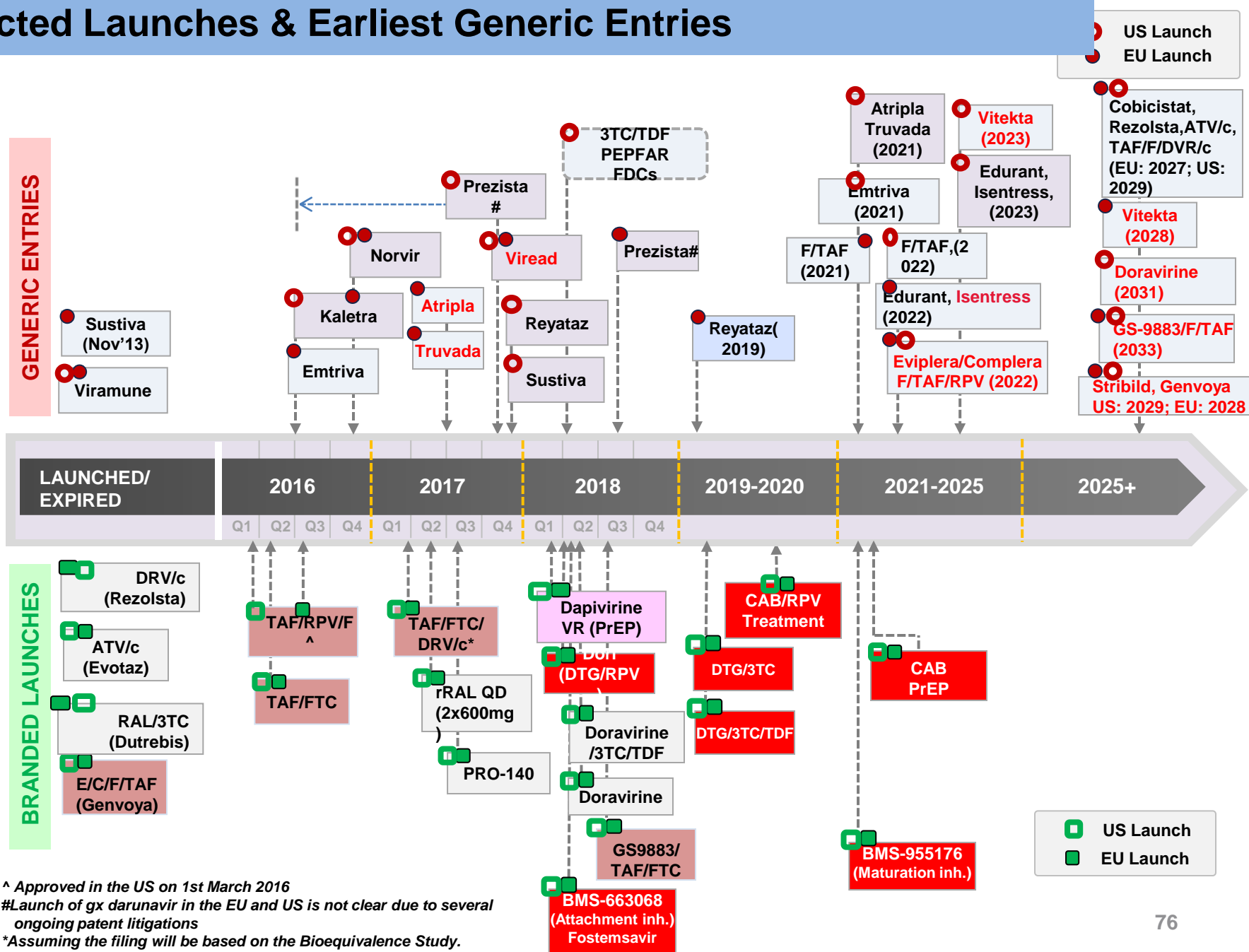


Conceptual image of hepatitis C. In Egypt 10%-12% of the population has the virus. Photograph: Alamy

~~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

