



7. TÜRKİYE
EKMUD
ULUSLARARASI KONGRESİ

8-13 Mayıs 2018 - Süseli Kongre Merkezi - Belek - ANTALYA

* Devlet İdareli Öğretim Kurumlarının ZT 12/2016 tarihli "Akademiik Tevük Odeneđ Yönergesi" Madde 7.7.1b'ne göre Uluslararası Kongre Kesultarlık sağımlarında



HIV+ Hastalarınızın Bugünü ve Yarını İçin “Dolutegravir Bazlı Tek Tablet Rejimi TRIUMEQ”

Dr. Selçuk KAYA

Karadeniz Teknik Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD,
Trabzon.

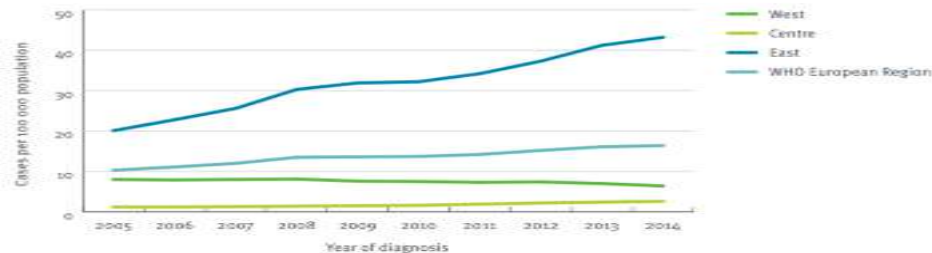
10.05.2018, 7. Türkiye EKMUD Kongresi, Antalya.

HIV GÜNCEL DURUM/1

- Birleşmiş Milletler AIDS'le Mücadele Kuruluşu (UNAIDS) yılı güncel verileri:
 - Dünyada AIDS'le yaşayan yaklaşık 36.7 milyon
- HIV/AIDS ile yeni enfekte olan vaka sayısı 1.8 milyon
- 1 milyon kişinin AIDS ilişkili durumlar nedeniyle ölüyor
- Sadece 20.9 milyon hasta ART alıyor

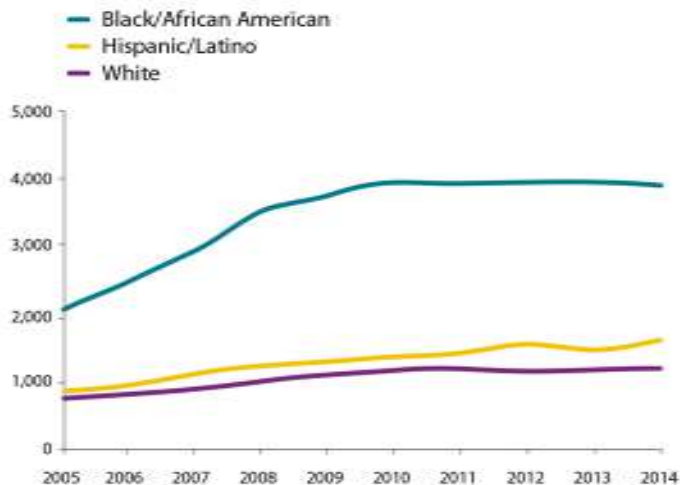
HIV GÜNCEL DURUM/2

Figure 2.2a: Rates of new HIV diagnoses, by year of diagnosis, WHO European Region*, 2005-2014 (including Russia)



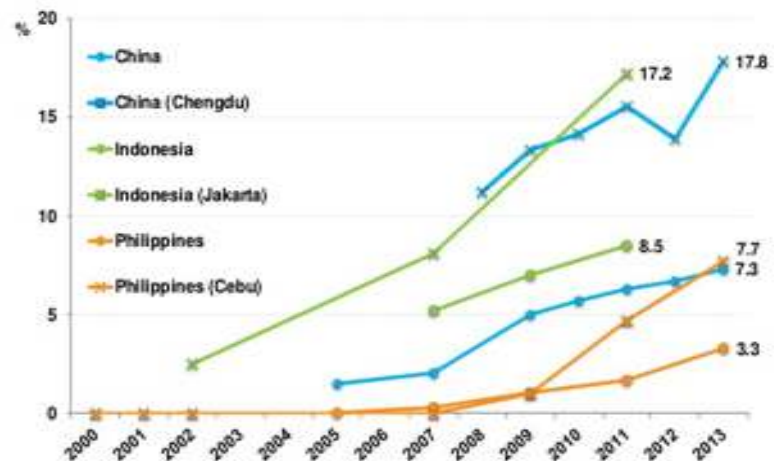
* In 30 countries (data from Bosnia and Herzegovina, Turkmenistan, and Uzbekistan excluded due to inconsistent reporting during the period).

HIV Diagnoses among MSM age 13-24 by Race/Ethnicity, 2005-2014



Source: Centers for Disease Control and Prevention

Countries and select cities with rising HIV prevalence trend among MSM, Asia Pacific 2000-2013



Source: www.aidsdatahub.org

WHO HEDEFI

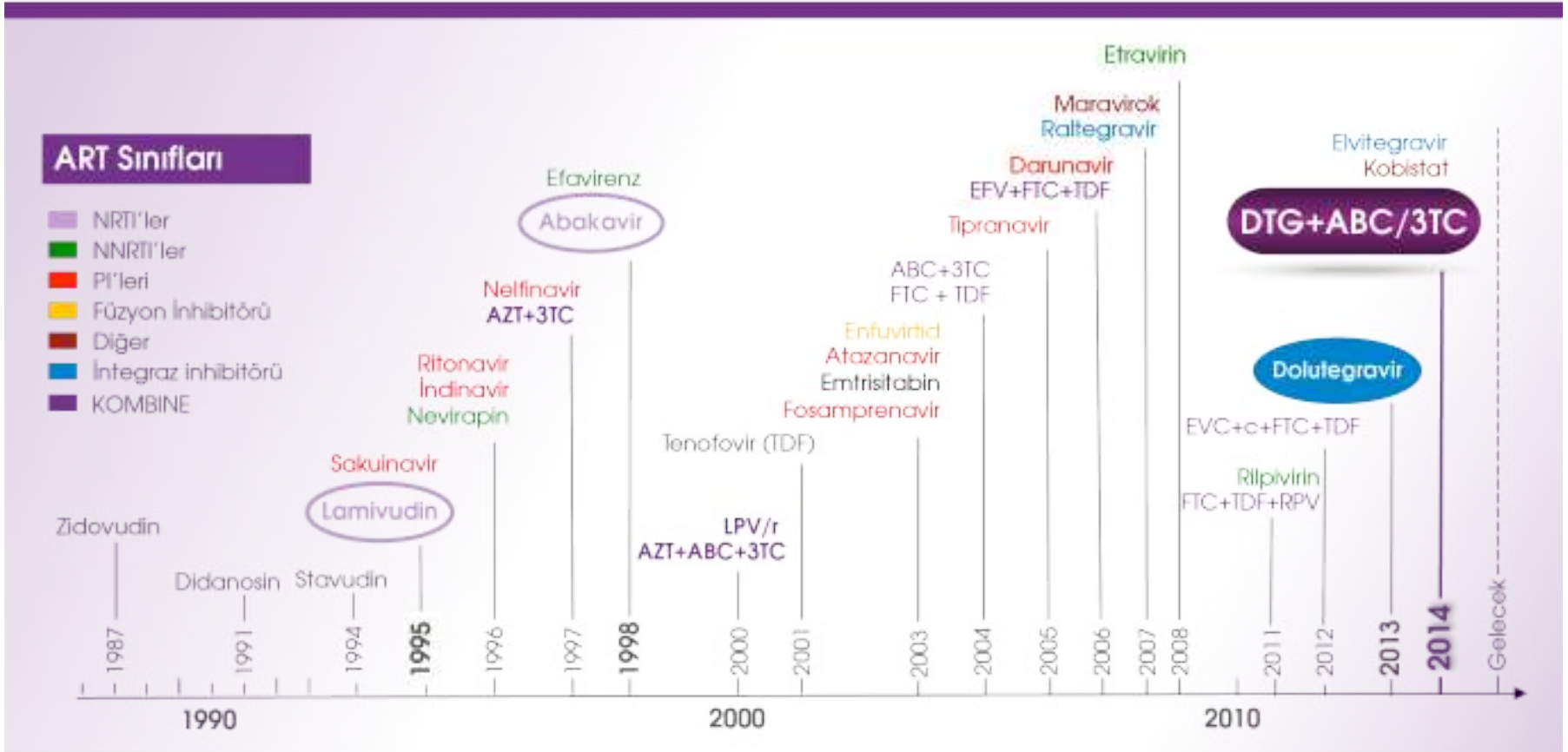


2030  **ZERO**

HEDEF YAKALANABİLDİ Mİ?

- İsveç gibi gelişmiş bazı ülkeler için **EVET**
- Ama dünya geneli ve ülkemiz için **HAYIR**
- Özellikle gelişmekte olan ülkelerde en önemli sorun:
 - **TANI**
 - Ekonomik nedenler

ART GELİŞİM SÜRECİ



YENİ KOFORMÜLE TEDAVİLER NE GETİRİYOR?



DHHS GÜNCEL ÖNERİLERİ

FIRST LINE

İntegraz inhibitör temelli

- **DTG + ABC/3TC (AI) (HLA-B*5701 negatif olmalı)**
- DTG + TDF/FTC (AI) veya **TAF/FTC (AII)**
- EVG/cobi/TDF/FTC (AI) (CrCl \geq 70 mL/dak ise)
- EVG/cobi/**TAF/FTC** (CrCl \geq 30 mL/dak ise)
- RAL + TDF/FTC (AI) veya **TAF/FTC (AII)**

Proteaz inhibitör temelli

- DRV/r + TDF/FTC (AI) veya **TAF/FTC (AII)**

EACS GÜNCEL ÖNERİLERİ

FIRST LINE

İntegrin inhibitör temelli

- DTG/ABC/3TC
- DTG+(TDF/FTC veya TAF/FTC)
- EVG/c/TDF/FTC veya EVG/c/TAF/FTC
- RAL+(TDF/FTC veya TAF/FTC)

NNRTI temelli

- RPV/TDF/FTC veya RPV/TAF/FTC (HIV-RNA<100.000 kopya/ml ve CD4 >200/mm³ ise)

Proteaz inhibitör temelli

- DRV/r veya DRV/c + TDF/FTC veya TAF/FTC

Endikasyon ve Pozoloji

- DTG+ABC/3TC İnsan Bağışıklık Eksikliği Virüsü (HIV) enfeksiyonu tedavisinde erişkinler,
- 40 kg ve üzerindeki 12 yaş üzeri adölesanların tedavisinde endikedir.

• Abakavir içeren ürünlerle tedaviye başlamadan önce, hangi ırka ait olduğundan bağımsız olarak, HIV-enfeksiyonu bulunan bireylerin hepsinde HLA-B*5701 allel taşıyıcısı taraması yapılmalıdır.

- DTG+ABC/3TC'in erişkin ve ergen popülasyonda önerilen dozu, günde bir kere bir tablettir.
- DTG+ABC/3TC, sabit doz kombinasyonu olduğu ve dozun düşürülmesi mümkün olmadığı için, vücut ağırlığı <40 kg olan erişkin ve ergenlerde kullanılmamalıdır.



Tedavi öncesi bir
defa B* 5701
taraması



Günde tek doz ve
Tek tablet

DTG+ABC/3TC, yemek veya saat kısıtlaması olmaksızın kullanılabilen,
günde tek doz - tek tablet rejimi ile tedaviyi kolaylaştırır.



Günde tek doz ve
tek tablet



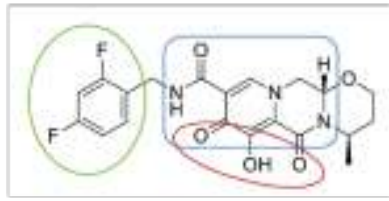
Zaman
kısıtlaması yok



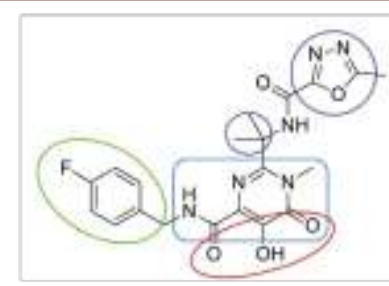
Gıdalarla klinik olarak
anlamli etkileşimi yok

INSTI'lerinin vahşi tip integrazdan ayrışma yarı ömürleri

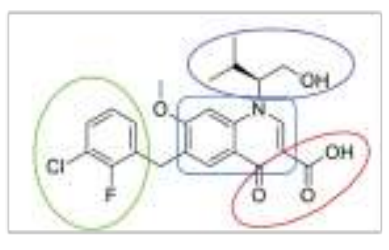
Dolutegravir'in bağlı kalma süresi 71 saattir.



Dolutegravir → 71 saat



Raltegravir → 8,8 saat



Elvitegravir → 2,7 saat

Dolutegravir yapısı gereği HIV-1 integraz-DNA kompleksine **raltegravir** veya **elvitegravirden** daha uzun süre bağlı kalmaktadır

Bu potent bağlanmanın sonucu olarak birinci basamak tedavide bugüne kadar DTG'ye karşı direnç gelişimi gösterilmemiştir

BAZI KARDİYOVASKÜLER İLAÇLAR

ARV'ler ve ARV olmayan ilaçlar arasındaki ilaç-ilaç etkileşimleri

ARV olmayan ilaçlar	Güçlendirici gerektirmeyen ajanlar			Güçlendirici ile kullanılan ajanlar			
	TRIUMEQ (DTG/ABC/ 3TC)	RAL	EFV	EVG/c /FTC /TDF	EVG/c /FTC /TAF	DRV/r	LPV/r
atorvastatin	Green	Green	Yellow	Orange	Orange	Orange	Orange
fluvastatin	Green	Green	Yellow	Orange	Orange	Green	Green
pravastatin	Green	Green	Yellow	Orange	Orange	Yellow	Green
rosuvastatin	Green	Green	Green	Green	Green	Yellow	Orange
simvastatin	Green	Green	Orange	Red	Red	Red	Red
amlodipin	Green	Green	Orange	Orange	Orange	Orange	Orange
diltiazem	Green	Green	Orange	Orange	Orange	Orange	Orange
metoprolol	Green	Green	Green	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow
verapamil	Green	Green	Orange	Orange	Orange	Orange	Orange
varfarin	Green	Green	Orange	Orange	Orange	Orange	Orange

BAZI UYUŞTURUCU İLAÇLAR - STİMÜLANLAR ARV'ler ve ARV olmayan ilaçlar arasındaki ilaç-ilaç etkileşimleri

ARV olmayan ilaçlar	Güçlendirici gerektirmeyen ajanlar			Güçlendirici ile kullanılan ajanlar			
	TRIUMEQ (DTG/ABC/ 3TC)	RAL	EFV	EVG/c /FTC /TDF	EVG/c /FTC /TAF	DRV/r	LPV/r
amil nitrat	■	■	■	■	■	■	■
kokain	■	■	■	■	■	■	■
ekstazi (MDMA)	■	■	■	■	■	■	■
mefedron	■	■	■	■	■	■	■
metamfetamin	■	■	■	■	■	■	■

- Bu ilaçlar birlikte kullanılmamalıdır.
- Potansiyel etkileşim-hastanın yakından takibi, doz ayarlaması veya ilacın verilmiş zamanının değiştirilmesi gerekebilir.
- Klinik açıdan önemli etkileşim beklenmemektedir.
- Potansiyel zayıf etkileşim. Hastanın takibi veya doz ayarlaması muhtemelen gerekmeyecektir.

DTG+ABC/3TC

HIV tedavisinde kılavuzlar başlangıç tedavisi olarak
DTG/ABC/3TC öneriyor.¹⁻³



DHHS: The U.S. Department of Health and Human Services

IAS-USA: The International Antiviral Society–USA

EACS: European AIDS Clinical Society

* **IAS-USA**, tüm hastalar için öncelikle **INI** bazlı rejimleri önermektedir.

Referanslar: 1. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1- Infected Adults and Adolescents. <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines>, Son Erişim Tarihi: 01.10.2016. 2. IAS-USA kılavuzu 2016 – Günthard et al. JAMA. 2016;316(2):191-210. 3. EACS Kılavuzu 8.1, 2016.

Dolutegravir ile Klinik Çalışmalarda 3000'den Fazla Hasta Deneyimi

Naif Hastalar

SINGLE¹

DTG+ABC/3TC
EFV/TDF/FTC
(n=833)

SPRING 2²

DTG vs Raltegravir
(n=822)

FLAMINGO³

DTG vs DRV/r
(n=484)

Tedavi Deneyimli Hastalar

SAILING⁴

DTG vs Raltegravir
(n=715)

INI Dirençli Hastalar

VIKING 3⁵

DTG BID
(n=183)

VIKING 4⁶

DTG BID, plasebo
kontrollü
(n=30)

Dolutegravir ile Yüklük Antiviral Etkililik

Naif Hastalarda >%80, Tedavi Deneyimli Hastalarda >%70 Virolojik Yanıt¹⁻⁵

Çalışma	Hasta Sayısı	Süre (hafta)	Karşılaştırma Kolu	Viral Yük <50 kopya/ml (%)	
Naif Hastalar					
SINGLE (randomize, çift kör) ^{1,2}	833	144	DTG+ABC/3TC	%71	DTG > EFV
			EFV/FTC/TDF	%63	
SINGLE-2 (randomize, çift kör) ^{1,3}	822	96	DTG + iki NRTI	%81	RAL'e non-inferior
			RAL + iki NRTI	%76	
FLAMINGO (randomize, açık etiketli) ^{1,4}	484	96	DTG + iki NRTI	%80	DTG > DRV/r Maksimum fark – başlangıç viral yükü 100.000 kopya/ml hastalarda
			DRV/RTV + iki NRTI	%68	
Tedavi Deneyimli Hastalar					
SAILING (randomize, çift-kör) ^{1,5}	715	48	DTG + iki NRTI	%71	DTG > RAL
			RAL + iki NRTI	%64	

Klinik Çalışmalar

SINGLE Çalışması¹

Faz III Çalışma Tasarımı

Primer sonlanım noktası:
48. haftada plazma HIV-RNA < 50 kopya/ml olan hasta oranı

Çalışma Dahil Etme Kriterleri:
≥ 18 yaş,
HIV-1 enfeksiyonu olan ve daha önce ART almamış (naif) hastalar
Plazma HIV-1 RNA ≥ 1000 kopya/ml
Tarama sırasında genotipik direnci olmayan HLA-B*5701 negatif

Çalışma Hariç Tutma Kriterleri:

- Gebe ve emziren kadınlar
- Orta şiddetli ve şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalar
- Kreatinin klirensi < 50 ml/dk (böbrek yetmezliği) olan hastalar

Randomize, çift-kör dönem (96 Hafta)

DTG+ABC/3TC

EFV/TDF/FTC (n=419)

Açık etiketli dönem (144. haftaya kadar)

DTG+ABC/3TC

EFV/TDF/FTC (açık etiketli)

İlaçlar ve dozları:

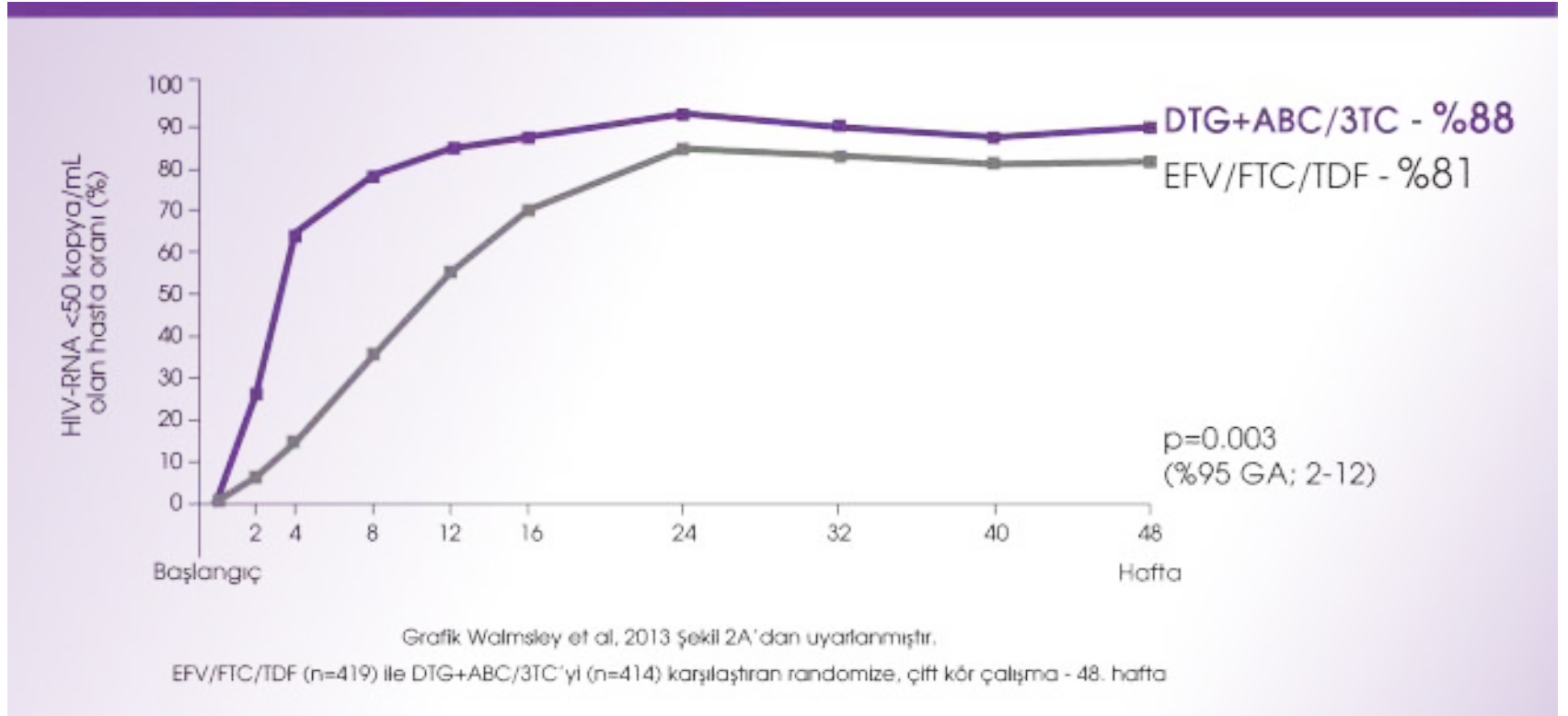
- DTG (Dolutegravir) 50 mg/gün + ABC(Abakavir)/3TC(Lamuvudin) sabit doz kombinasyonu 600 mg/300 mg
- EFV (Efavirenz)-TDF(Tenofovir)-FTC(Emtrisitabin) sabit doz kombinasyonu 600 mg/300 mg/200 mg
- Çift kör aşamada diğer ilaçların plaseboları da hastalara uygulanmıştır.

DTG+ABC/3TC'yi destekleyen EFV/TDF/FTC ile karşılaştırmalı çalışmada DTG 50 mg + ABC 600 mg/3TC 300 mg olarak bileşenler ayrı ayrı kullanılmıştır. DTG+ABC/3TC'in bu şekilde kullanıma biyoeşdeğerliliği gösterilmiştir.²
DTG+ABC/3TC ile EFV/TDF/FTC tek tablet rejimi karşılaştıran kafa kafaya çalışma bulunmamaktadır.

SINGLE Çalışması¹

DTG+ABC/3TC ile Tedavi Naif Hastalarda Daha Yüksek Antiviral Etkililik

DTG+ABC/3TC > EFV/FTC/TDF



DTG+ABC/3TC'i destekleyen EFV/TDF/FTC ile karşılaştırmalı çalışmada DTG 50 mg + ABC 600 mg/3TC 300 mg olarak bileşenler ayrı ayrı kullanılmıştır. DTG+ABC/3TC'in bu şekilde kullanıma biyoeşdeğerliliği gösterilmiştir.²

DTG+ABC/3TC ile EFV/TDF/FTC tek tablet rejimi karşılaştıran kafa kafaya çalışma bulunmamaktadır.

SINGLE Çalışması¹

DTG+ABC/3TC ile Tedavi Naif Hastalarda Daha Hızlı Virolojik Supresyon

DTG+ABC/3TC > EFV/FTC/TDF
DTG+ABC/3TC ile Hızlı Virolojik Supresyon

HIV-RNA < 50 kopya/ml sağlayacak şekilde viral supresyon için geçen süre

DTG+ABC/3TC

28 gün

EFV/FTC/TDF

84 gün

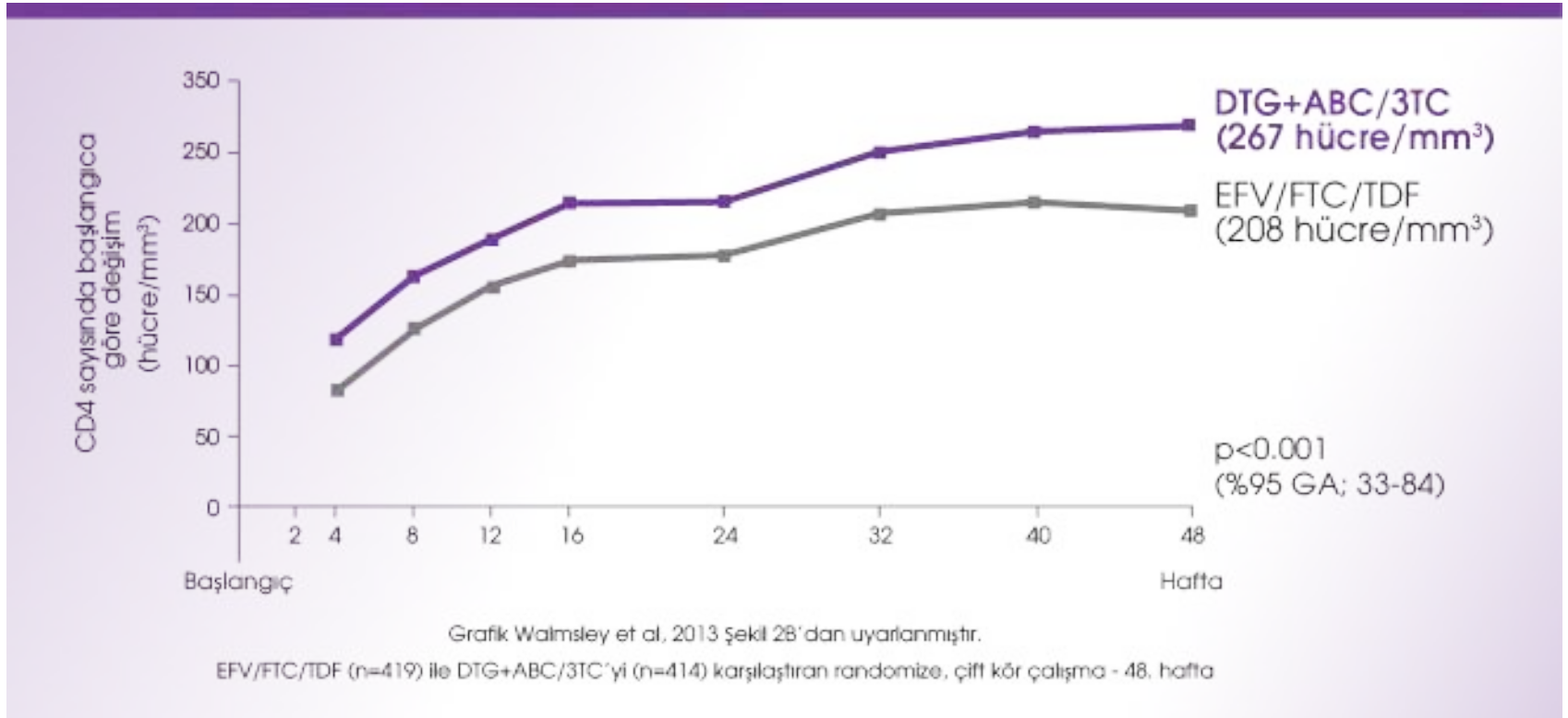
p<0.001

DTG+ABC/3TC'i destekleyen EFV/TDF/FTC ile karşılaştırmalı çalışmada DTG 50 mg + ABC 600 mg/3TC 300 mg olarak bileşenler ayrı ayrı kullanılmıştır. DTG+ABC/3TC'in bu şekilde kullanıma biyodeşerliliği gösterilmiştir.²
DTG+ABC/3TC ile EFV/TDF/FTC tek tablet rejimi karşılaştıran kafa kafaya çalışma bulunmamaktadır.

SINGLE Çalışması¹

DTG+ABC/3TC ile Tedavi Naif Hastalarda Daha Yüksek CD4 Hücre Sayısı Artışı

DTG+ABC/3TC > EFV/FTC/TDF



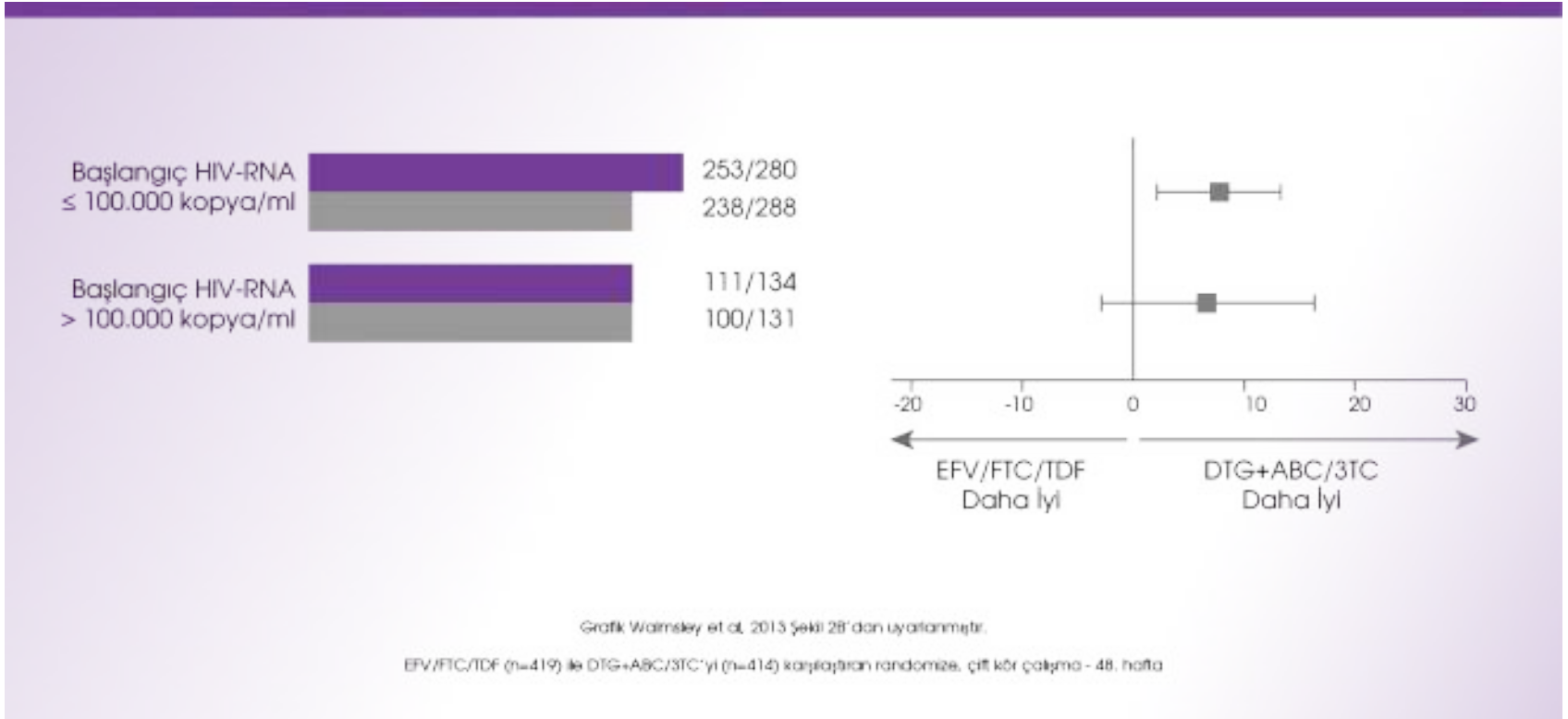
DTG+ABC/3TC'i destekleyen EFV/TDF/FTC ile karşılaştırmalı çalışmada DTG 50 mg + ABC 600 mg/3TC 300 mg olarak bileşenler ayrı ayrı kullanılmıştır. DTG+ABC/3TC'in bu şekilde kullanıma biyoeşdeğerliliği gösterilmiştir.²

DTG+ABC/3TC ile EFV/TDF/FTC tek tablet rejimi karşılaştıran kafa kafaya çalışma bulunmamaktadır.

SINGLE Çalışması¹

DTG+ABC/3TC ile Başlangıç Viral Yükünden Bağımsız Etkililik

DTG+ABC/3TC > EFV/FTC/TDF

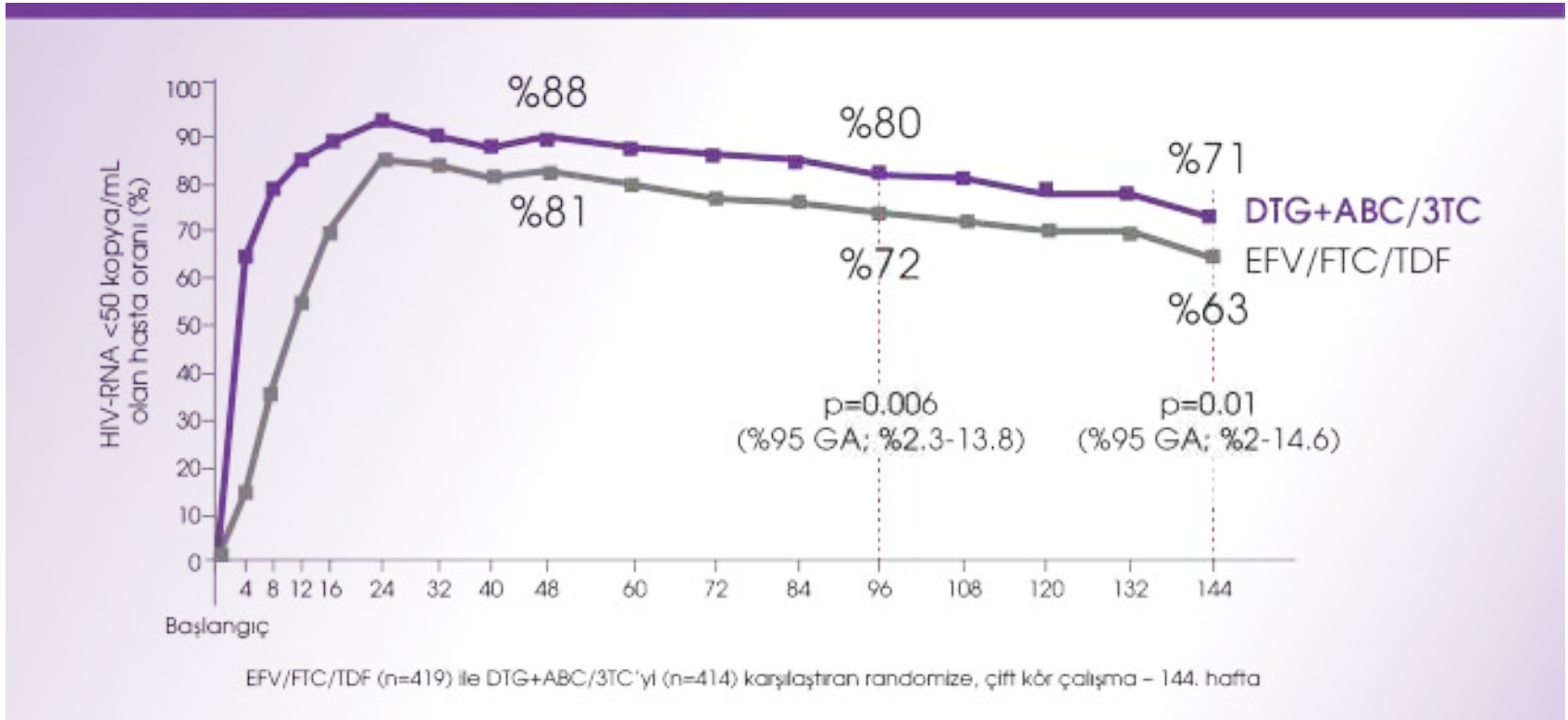


DTG+ABC/3TC'i destekleyen EFV/TDF/FTC ile karşılaştırmalı çalışmada DTG 50 mg + ABC 600 mg/3TC 300 mg olarak bileşenler ayrı ayrı kullanılmıştır. DTG+ABC/3TC'in bu şekilde kullanıma biyoeşdeğerliliği gösterilmiştir.²
DTG+ABC/3TC ile EFV/TDF/FTC tek tablet rejimi karşılaştıran kafa kafaya çalışma bulunmamaktadır.

SINGLE Çalışması¹

DTG+ABC/3TC ile 96. ve 144. Haftada Sürdürülebilir Üstünlük

DTG+ABC/3TC > EFV/FTC/TDF

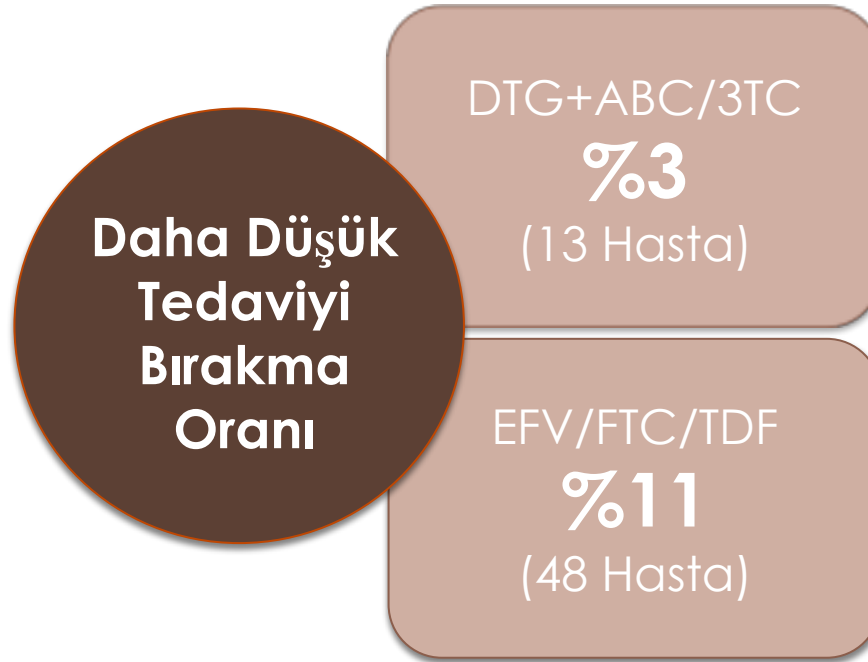


DTG+ABC/3TC'i destekleyen EFV/TDF/FTC ile karşılaştırmalı çalışmada DTG 50 mg + ABC 600 mg/3TC 300 mg olarak bileşenler ayrı ayrı kullanılmıştır. DTG+ABC/3TC'in bu şekilde kullanıma biyoeşdeğerliliği gösterilmiştir.²

DTG+ABC/3TC ile EFV/TDF/FTC tek tablet rejimi karşılaştıran kafa kafaya çalışma bulunmamaktadır.

SINGLE Çalışması¹
DTG+ABC/3TC ile Daha İyi Tolere Edilebilen Tedavi

DTG+ABC/3TC > EFV/FTC/TDF

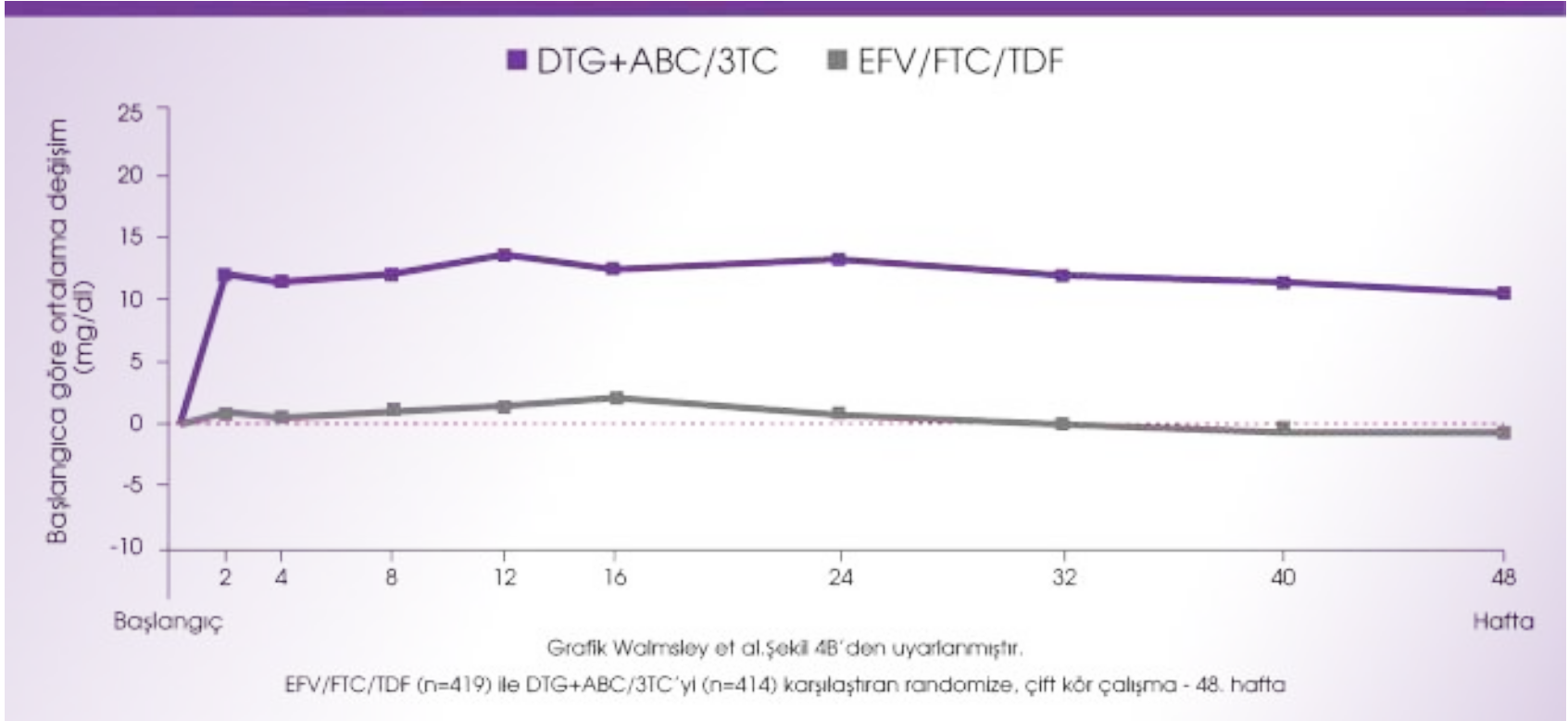


DTG+ABC/3TC'i destekleyen EFV/TDF/FTC ile karşılaştırmalı çalışmada DTG 50 mg + ABC 600 mg/3TC 300 mg olarak bileşenler ayrı ayrı kullanılmıştır. DTG+ABC/3TC'in bu şekilde kullanıma biyoeşdeğerliliği gösterilmiştir.²

DTG+ABC/3TC ile EFV/TDF/FTC tek tablet rejimi karşılaştıran kafa kafaya çalışma bulunmamaktadır.

SINGLE Çalışması¹

DTG+ABC/3TC ile Kreatinin Değerindeki Değişim Minimaldir



Kreatinin değerleri ilk 2 hafta boyunca artmakta ve sonrasında sabit seyretmektedir.
İdrar albümin-kreatinin değerlerinde herhangi bir değişim olmamaktadır.

DTG+ABC/3TC'i destekleyen EFV/TDF/FTC ile karşılaştırmalı çalışmada DTG 50 mg + ABC 600 mg/3TC 300 mg olarak bileşenler ayrı ayrı kullanılmıştır. DTG+ABC/3TC'in bu şekilde kullanıma biyodeşerliliği gösterilmiştir.²
DTG+ABC/3TC ile EFV/TDF/FTC tek tablet rejimi karşılaştıran kafa kafaya çalışma bulunmamaktadır.

SAILING Çalışması

Faz III Çalışma Tasarımı

Primer sonlanım noktası:
48. haftada plazma HIV-RNA < 50 kopya/ml olan hasta oranı

Çalışma Dahil Etme Kriterleri:

Erişkin hastalar
Önceden 1-2 defa ART tedavisi almış
İki veya daha fazla sınıf ART'ye karşı direnç (integraz inhibitörü hariç)
Plazma HIV-1 RNA \geq 1000 kopya/ml (iki ölçümde \geq 400 kopya/ml)

Çalışma hariç tutulma kriterleri:

- Kaposi Sarkomu hariç US CDCP kategori C hastalıklar
- Gebeler
- Orta şiddetli ve şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalar
- Hepatit C tedavisine ihtiyacı olan hastalar
- Malignite
- Yakın tarihlerde HIV-1 aşısı, radyoterapi, sitotoksik kemoterapi veya immunomodulator tedavi uygulananlar

**Randomize, çift-kör,
non-inferiorite (48 Hafta)**

DTG +

Araştırmacı seçimine göre 1 veya 2 aktif ajan içeren ART*
(n=354)

RAL +

Araştırmacı seçimine göre 1 veya 2 aktif ajan içeren ART*
(n=361)

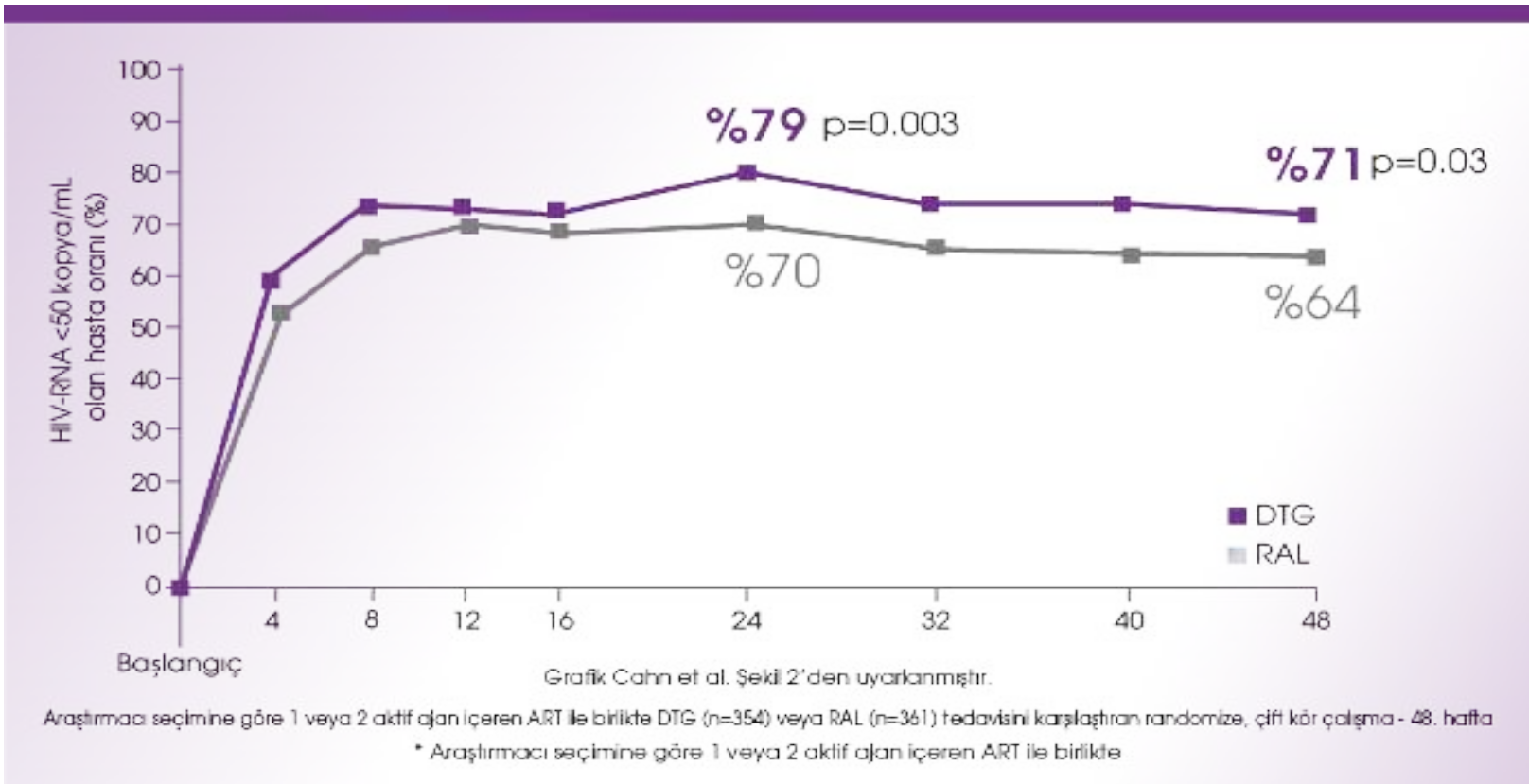
İlaçlar ve dozları:

- DTG (Dolutegravir) 50 mg/gün
- RAL (Raltegravir) 2 X 400 mg/gün
- * ART olarak en çok tercih edilen ajanlar ve kombinasyonları: Darunavir/r + tenofovir, Lopinavir/r + tenofovir, Darunavir/r + etravirin, Lopinavir/r, Atazanavir/r + tenofovir, Darunavir/r + maravirok

SAILING Çalışması

Dolutegravir ile Daha Etkin Virolojik Supresyon

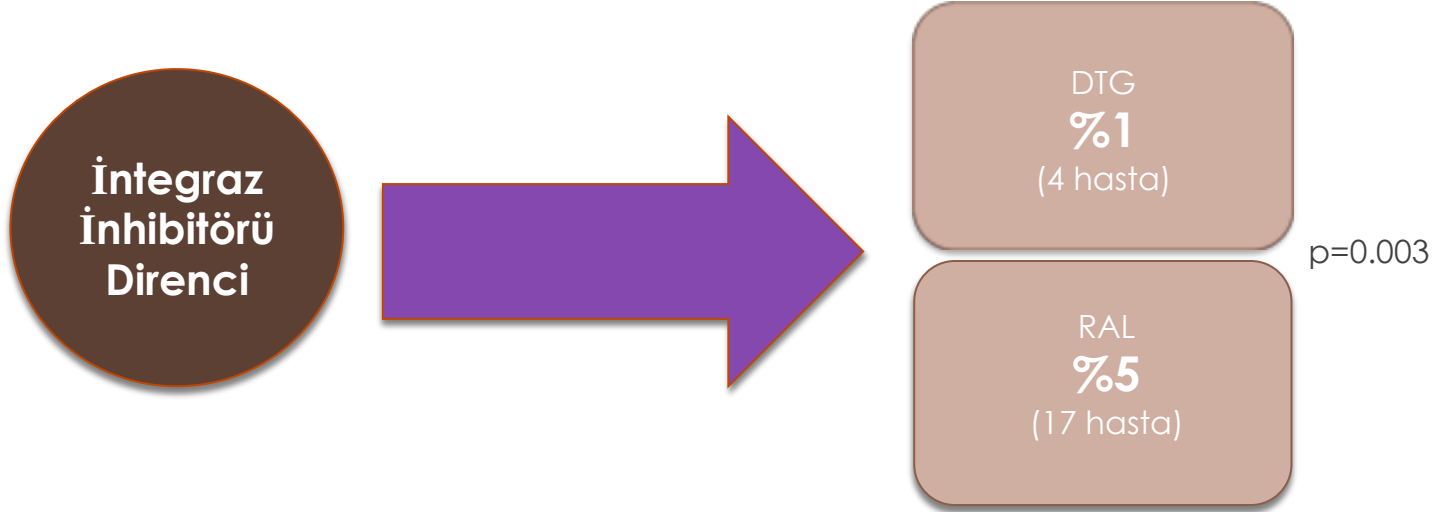
Dolutegravir > Raltegravir*



SAILING Çalışması

Dolutegravir ile Tedavi Alan Hastalarda Daha Az Direnç Gelişmiştir

Dolutegravir > Raltegravir*



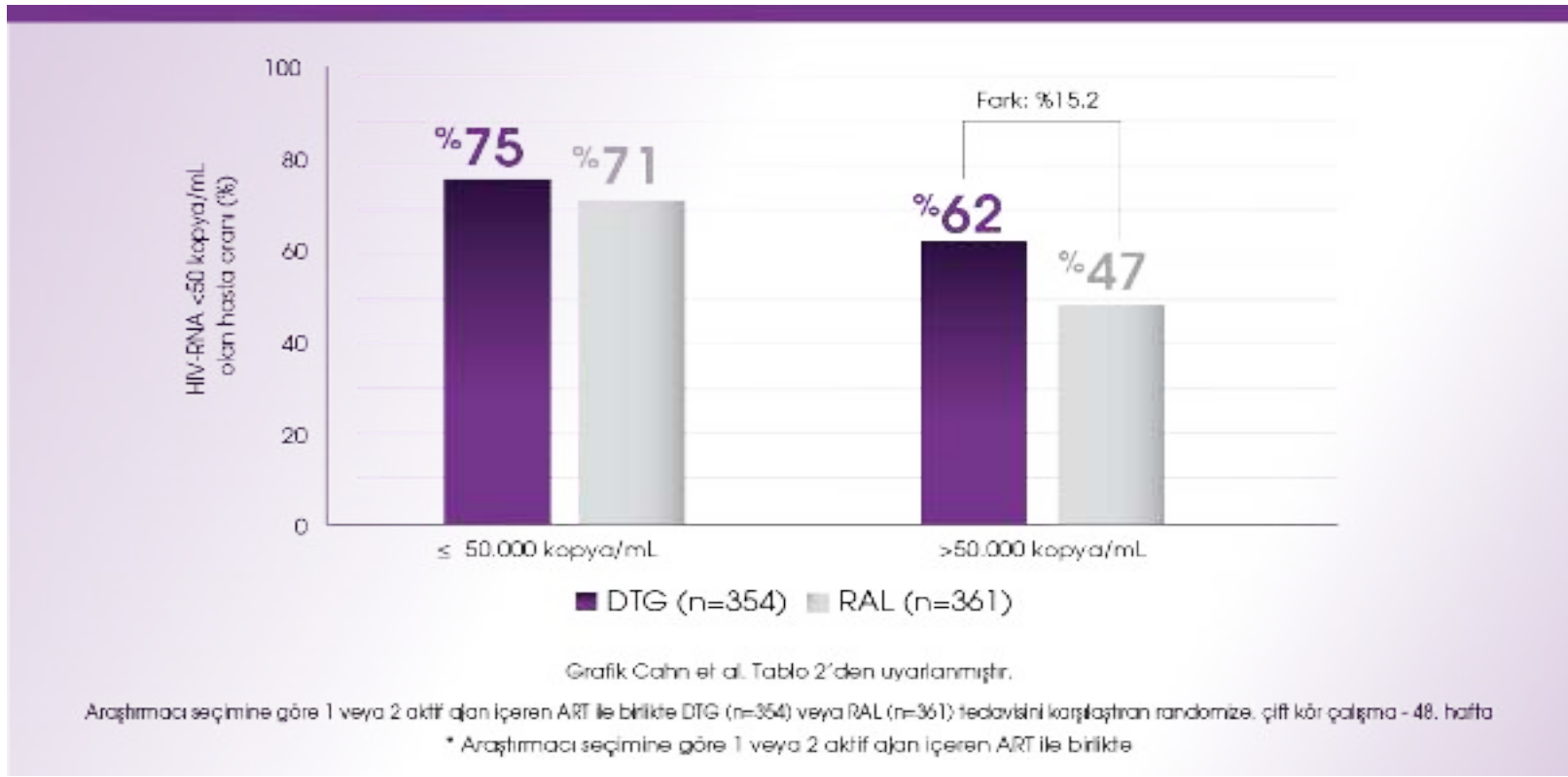
Araştırmacı seçimine göre 1 veya 2 aktif ajan içeren ART ile birlikte DTG (n=354) veya RAL (n=361) tedavisini karşılaştıran randomize, çift kör çalışma - 48. hafta

* Araştırmacı seçimine göre 1 veya 2 aktif ajan içeren ART ile birlikte

SAILING Çalışması

Dolutegravir ile Tedavisi Zor Hastalarda da Yüksek Antiviral Etkililik

Dolutegravir > Raltegravir*



FLAMINGO Çalışması

Faz IIIb Çalışma Tasarımı

Primer sonlanım noktası:
48. haftada plazma HIV-RNA < 50 kopya/ml olan hasta oranı

Çalışma Dahil Etme Kriterleri:

≥ 18 yaş,
HIV-1 enfeksiyonu olan ve daha önce ART almamış (naif) hastalar
Plazma HIV-1 RNA ≥ 1000 kopya/ml
Tarama sırasında revers transkriptaz veya proteaz enzimlerine direnci olmayan
HLA-B*5701 negatif

**Açık etiketli, çok merkezli,
non-inferiorite (96 Hafta)**

DTG +

ABC+3TC veya TDF+FTC
(n=242)

DRV + RTV

ABC+3TC veya TDF+FTC
(n=242)

Çalışma Hariç Tutma Kriterleri:

- US CDCP kategori C hastalıklar
- Gebeler
- Orta şiddetli ve şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalar
- Kreatinin klirensi < 50 ml/dk (böbrek yetmezliği) olan hastalar
- Hepatit C tedavisine ihtiyacı olan hastalar
- Yakın tarihli (son 5 yıl) veya halen devam eden malignite
- Son 90 gün içinde HIV-1 aşısı veya son 28 gün için immunomodulör tedavi uygulananlar

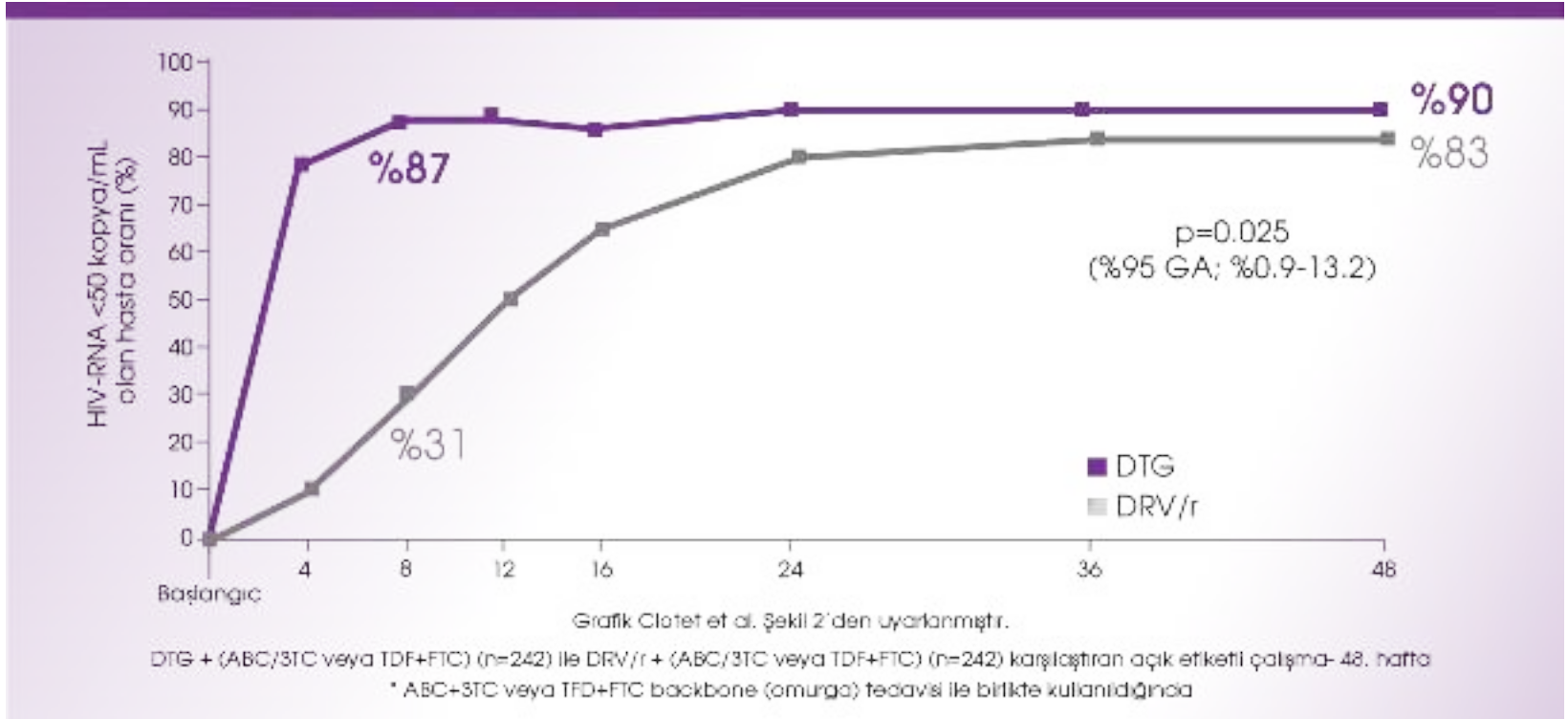
İlaçlar ve dozları:

- DTG (Dolutegravir) 50 mg/gün
- DRV (Darunavir) 800 mg /gün
- RTV (Ritonavir) 100 mg/gün
- ABC(Abakavir)-3TC(Lamuvudin) sabit doz kombinasyonu kullanılmıştır
- TDF(Tenofovir)-FTC(Emtrisitabin) sabit doz kombinasyonu kullanılmıştır

FLAMINGO Çalışması

Dolutegravir ile Daha Hızlı ve Etkin Virolojik Supresyon

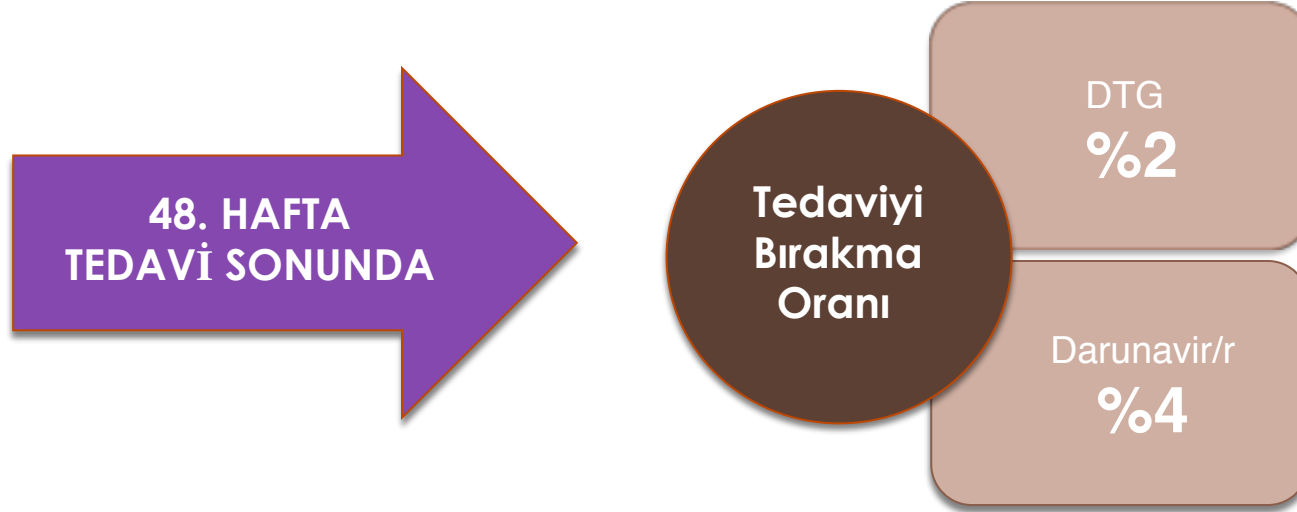
Dolutegravir > Darunavir/r*



FLAMINGO Çalışması

Dolutegravir ile İyi Tolere Edilebilen Tedavi

Dolutegravir > Darunavir/r*



48 hafta tedavi sonunda DTG grubunda LDL kolesterol, Darunavir/r grubuna göre anlamlı derecede daha düşük bulunmuştur (p<0.0001)

DTG + (ABC/3TC veya TDF+FTC) (n=242) ile DRV/r + (ABC/3TC veya TDF+FTC) (n=242) karşılaştıran açık etiketli çalışma- 48. hafta

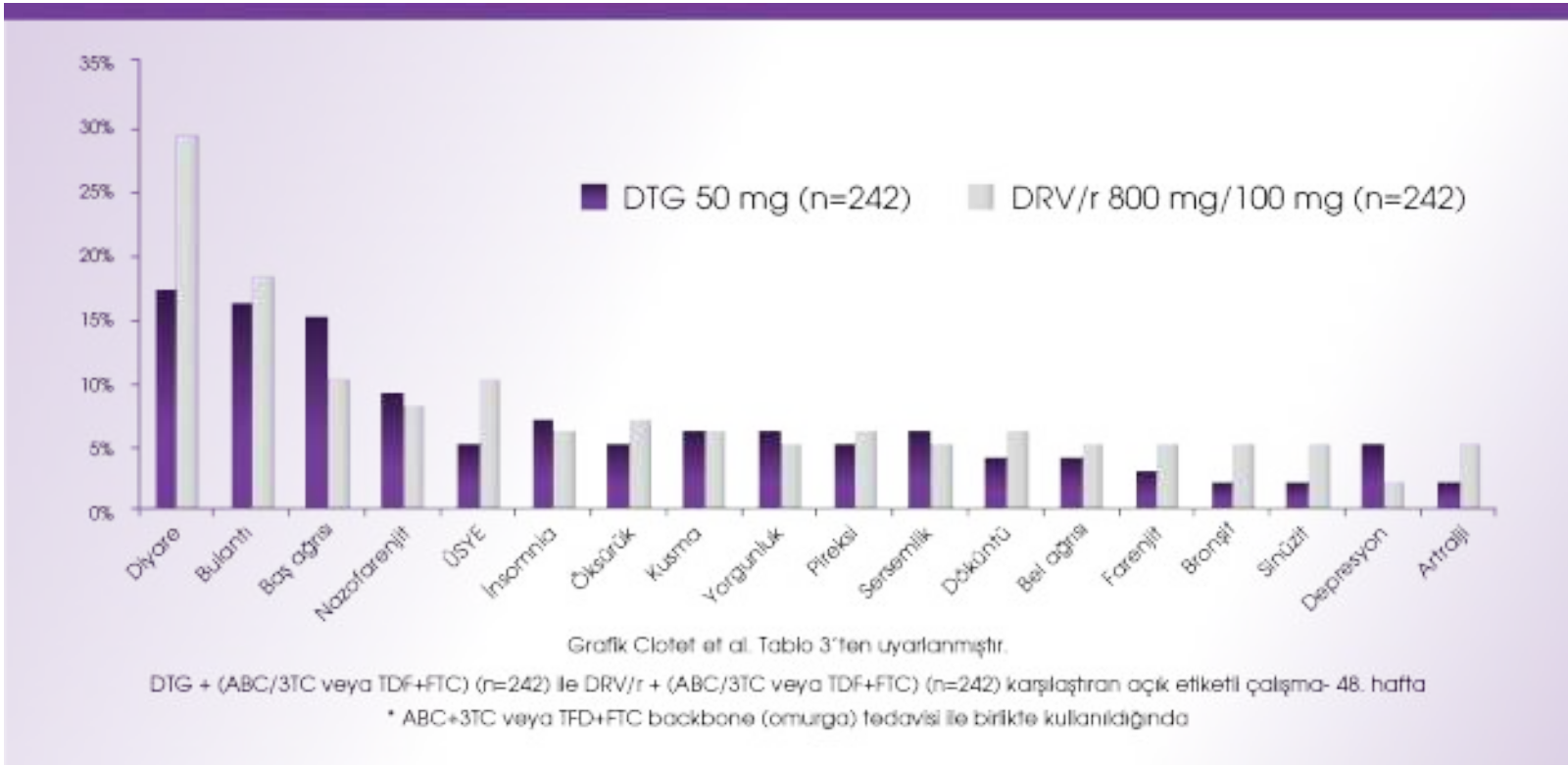
* ABC+3TC veya TDF+FTC backbone (omurga) tedavisi ile birlikte kullanıldığında

FLAMINGO Çalışması

Dolutegravir ile İyi Tolere Edilebilen Tedavi

Dolutegravir > Darunavir/r*

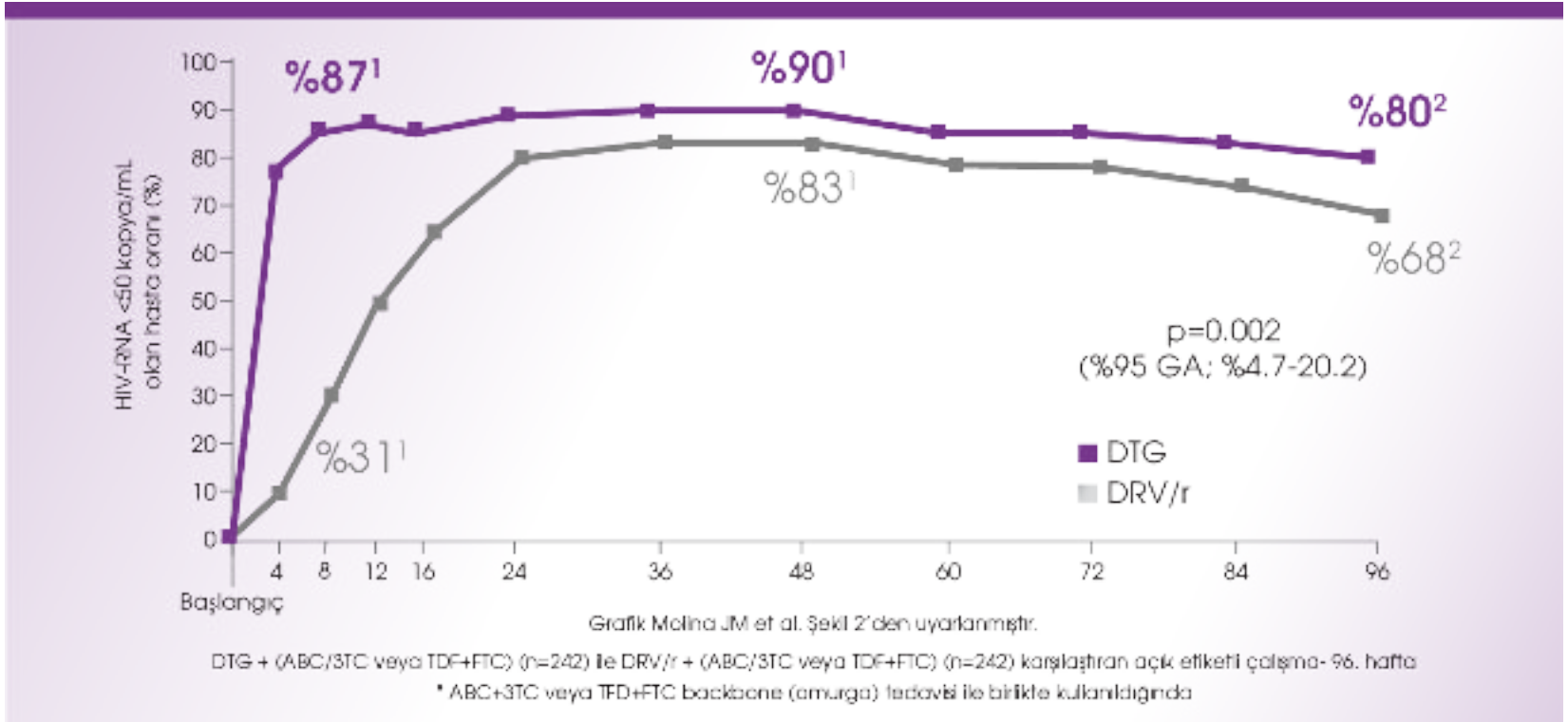
≥%5 Oranında Görülen Advers Olaylar



FLAMINGO Çalışması

Dolutegravir ile 96. Haftada Sürdürülebilir Üstünlük

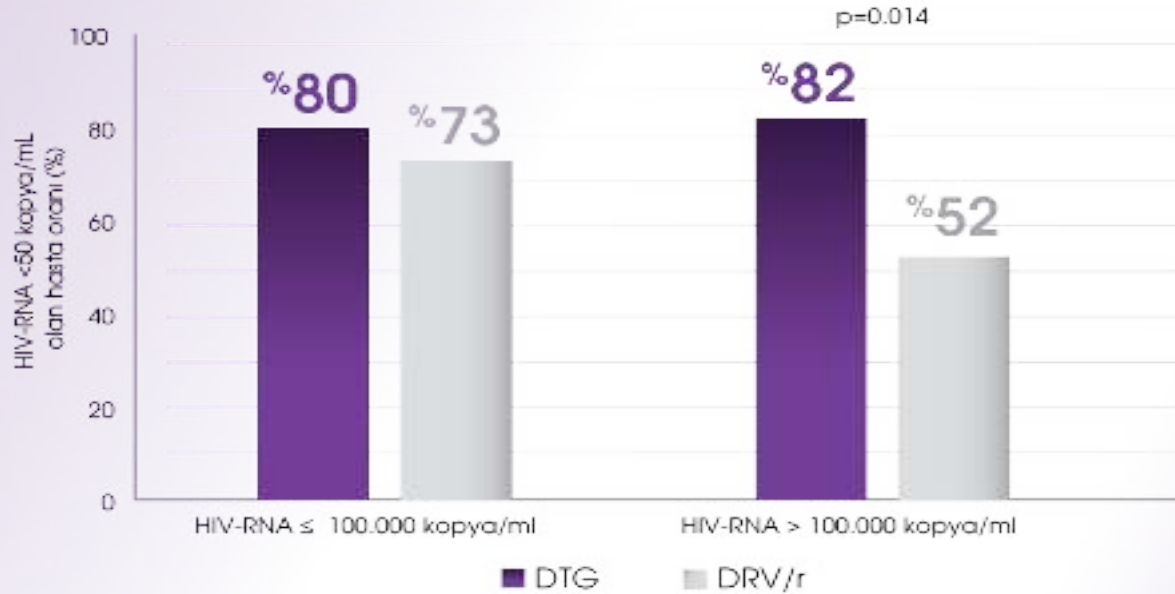
Dolutegravir > Darunavir/r*



FLAMINGO Çalışması

Dolutegravir ile 96. Haftada Başlangıç Viral Yükünden Bağımsız Yüksek Virolojik Supresyon

Dolutegravir > Darunavir/r*



Grafik Molina JM et al. Şekil 2'den uyarlanmıştır.

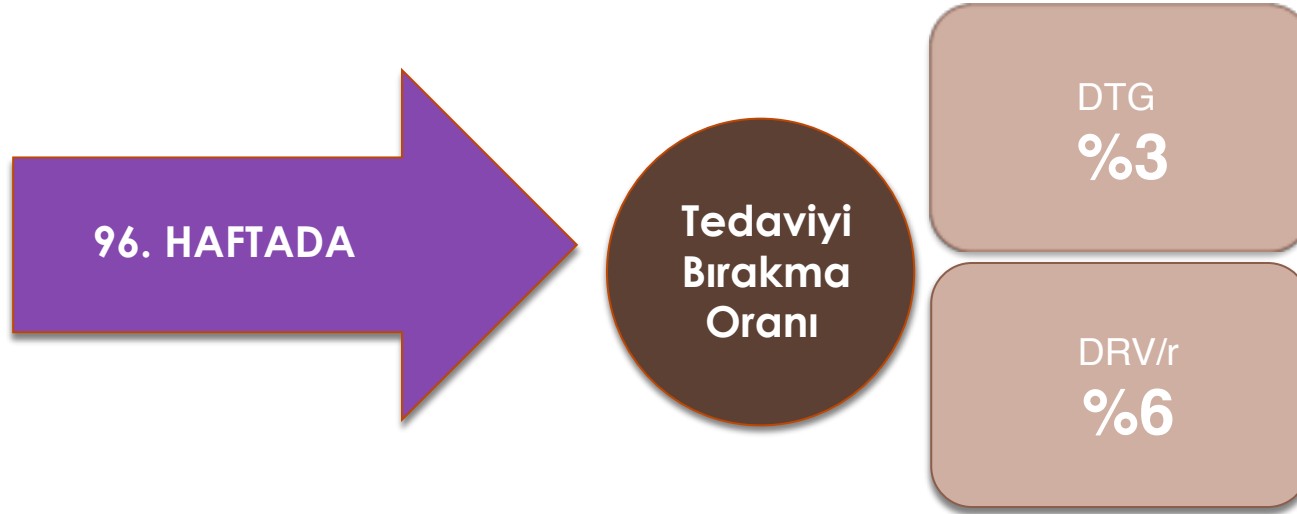
DTG + (ABC/3TC veya TDF+FTC) (n=242) ile DRV/r + (ABC/3TC veya TDF+FTC) (n=242) karşılaştıran açık etiketli çalışma- 96. hafta

* ABC+3TC veya TDF+FTC backbone (omurga) tedavisi ile birlikte kullanıldığında

FLAMINGO Çalışması

Dolutegravir ile 96. Haftada Daha Düşük Tedaviyi Bırakma Oranı

Dolutegravir > Darunavir/r*



96 hafta tedavi sonunda DTG grubunda LDL kolesterol, Darunavir/r grubuna göre anlamlı derecede daha düşük bulunmuştur (p<0.0001)

DTG + (ABC/3TC veya TDF+FTC) (n=242) ile DRV/r + (ABC/3TC veya TDF+FTC) (n=242) karşılaştıran açık etiketli çalışma- 96. hafta

* ABC+3TC veya TDF+FTC backbone (omurga) tedavisi ile birlikte kullanıldığında

Gözlemsel çalışmalara genel bakış

- D:A:D çalışması, ABC ve artmış MI riski arasında bir ilişki olduğunu ortaya çıkarmıştır; ancak, KBH ve yasa dışı ilaç kullanımı gibi ilave risk faktörleri için kontrol edilen diğer çalışmalar aradaki ilişkiyi tanımlamamıştır.

Çalışma	Tasarım	MI olayları	ABC Etkisi (MI üzerinde)?
D:A:D kohortu ¹ (N = 33,308)	Gözlemsel kohort	Prospektif, ön tanımlı	Var
FHVT ² (N = 1173)	Küme olgu – kontrol çalışması	Prospektif, MI varlığı retrospektif olarak valide edilmiştir	Yok ⁴
GSM kohortu ³ (N = 19,424)	Gözlemsel kohort	Prospektif, ön tanımlı	Yok ¹
AKÇG kohortu (A5001/ALLRT) ⁴ (N = 5056)	Gözlemsel kohort	Prospektif, ön tanımlı	Yok

ABC başlangıcında ARV ile tedavi edilen hastaların hepsi ya da büyük bir çoğunluğu

*Kısa – süreli/yakın zamandaki ABC maruziyeti (halen veya son 6 ay içinde) artmış MI riski ile ilişkilendirilmiştir; ancak, analiz kokain ve intravenöz ilaçlar kullanmayan kişilerle sınırlandırıldığında söz konusu ilişki ortadan kalkmıştır.

¹Hastalar KBH, hiperkolesterolemi, yaş, hipertansiyon, tip 2 diyabet, sigara kullanımı vb. faktörler için dengelendiğinde hiçbir ilişki bulunmamıştır.

FHVT: Fransız Hastanesi Veri Tabanı. GSM: Gazi Sağlık Merkezleri. AKÇG: AIDS Klinik Çalışma Grubu. ABC: Abakavir.

KBH – Kronik Böbrek Hastalığı. MI – Miyokard infarktüsü□.

RKÇ'lardan yapılan meta-analizlere genel bakış

- ABC ve KV riski arasındaki ilişki, RKÇ'lardan yapılan bazı meta-analizlere de konu olmuştur.¹⁻³
- Aşağıdaki meta-analizlerde, ABC kullanımı ile MI gibi KV olaylar arasında herhangi bir bağlantı tespit edilmemiştir.¹⁻³

Çalışma	Tasarım	CV olayları	ABC'nin MI etkisi?
Brothers ve ark. (GSK analizi) ¹ (N=14,174)	52 çalışma*	Retrospektif veritabanı araştırması	Yok
Cruciani ve ark. ² (N=9233)	28 randomize kontrollü çalışma	Retrospektif	Yok
Ding ve ark. (FDA analizi) ³ (N=9868)	26 randomize kontrollü çalışma	Retrospektif	Yok

* Dahil edilen 52 çalışmanın 36'sı RKÇ, 16'sı tek kollu çalışmaydı.

ABC – Abakavir
RKÇ – Randomize Kontrollü
Çalışma
MI – Miyokard infarktüsü
KV - Kardiyovasküler

HIV ve KVH Hastalıklar – Kılavuzların Yaklaşımı

• DHHS

- Hastada ART seçimi yapılırken, ko-mobidite değerlendirmeleri arasında kardiyovasküler hastalıklar da göz önünde bulundurulmalıdır.¹
- Yüksek kardiyovasküler riskli hastalarda abakavir kullanılmasından kaçınılması önerilmektedir.¹

• EACS

- HIV tedavisinde kardiyovasküler hastalıklar da dahil ko-morbidite yönetimi genel tedavinin bir parçası olarak ele alınmalıdır.²
- KVH risk değerlendirmesi Framingham denklemi kullanılarak yapılabilir.²
- 10 yıllık KVH riski \geq %20 olan kişilerde abakavir yerine alternatif tedaviler kullanılması önerilir.²

• IAS

- Abakavir ile miyokard enfarktüsü arasındaki ilişki tartışmalıdır.³
- Şu an için kardiyovasküler hastalığı olanlarda ve kardiyovasküler hastalık riski yüksek olan hastalarda abakavir dikkatli kullanılmalıdır.³



NEAT 022 Çalışması

- 6 Avrupa ülkesi, 32 merkez, 415 hasta
- Yüksek KV riskli HIV-RNA suprese hastalarda PI/r den DTV bazlı rejime geçiş
- Median 5 yıl süreyle viral supresyonu olanlar
- %74 Framingham skoru >10
- Yan etkiler ciddi/G3,4 bakımından fark yok

205 hasta DTV
210 hasta PI/r ile devam

DTV
4 VY-%93.1 virol cevap
Lipid profillerinde bariz düzelme + ($p < 0.001$)



PI/r
1 VY-%95.2 virol cevap



Dolutegravir Klinik Çalışmalar

Genel Özet

Naif hastalarda hızlı ve yüksek virolojik yanıt

- Raltegravire non-inferioritesini kanıtlamıştır.¹
- Efavirenz ve Darunavir/r'e ise üstünlüğünü kanıtlamıştır.¹
- Dolutegravire karşı direnç gösterilmemiştir.²

Tedavi deneyimli hastalarda hızlı ve yüksek virolojik yanıt

- Raltegravire üstünlüğü kanıtlamıştır.³

INI direnci olan hastalarda hızlı ve yüksek virolojik yanıt

- INI direnci olan hastalarda 8. günde plazma HIV-RNA düşüşü sağlar.^{4,5}
($> 1 \log_{10}$)

Direnç gelişimi minimal veya gösterilememiş

- Naif hastalarda direnç gelişimi gösterilmemiştir.^{2,6}
- Tedavi deneyimli hastalarda dolutegravire karşı direnç Raltegravire göre 5 kat daha düşük olarak bildirilmiştir. (%1'e karşılık %5)³

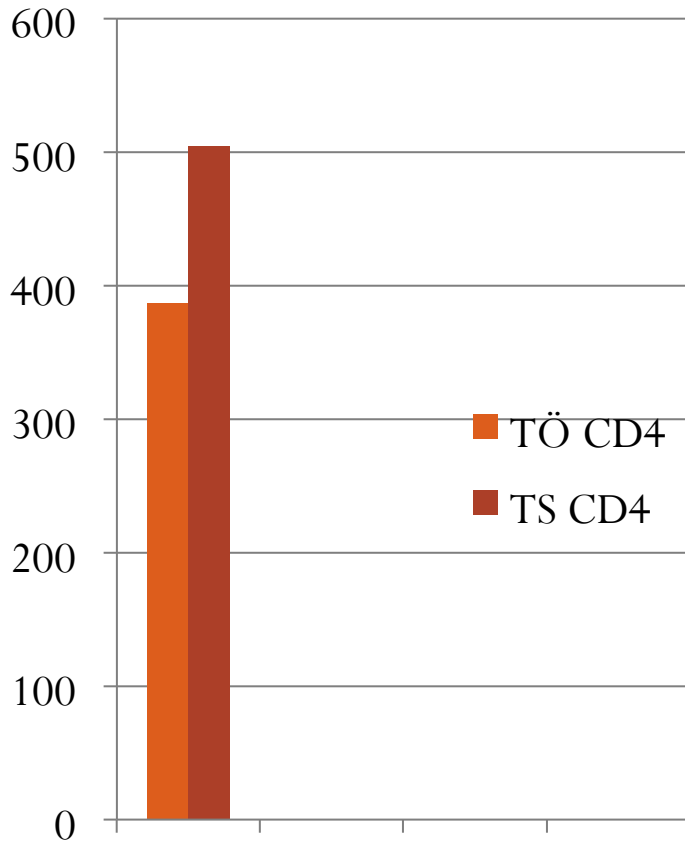
Advers etki sebebiyle tedaviyi bırakma oranı düşüktür.

- 144 hafta sonuçları yayınlanan SINGLE çalışmasının sonuçlarına göre Tivicay ile advers etkiye bağlı tedaviyi bırakma oranı sadece %3'dür.⁶

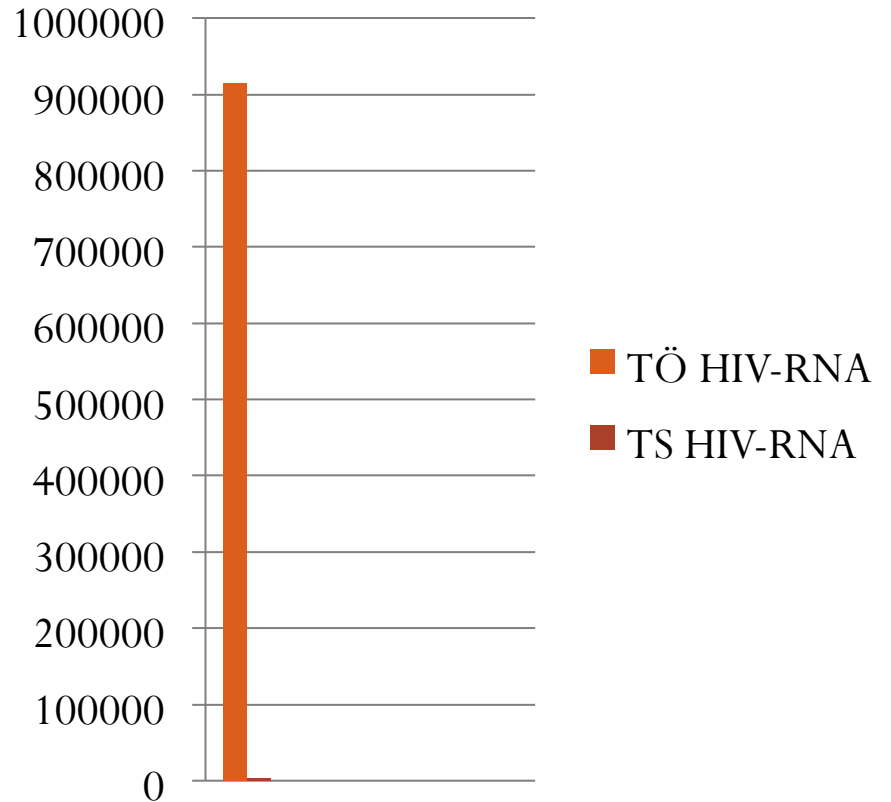
KTÜ TRIMUEQ

- Yaş Ort: 33,6 (21-58)
- %86'sı naif hasta
- HLA-B 5701 çalışılan 91 hasta: 3 pozitif (%3)

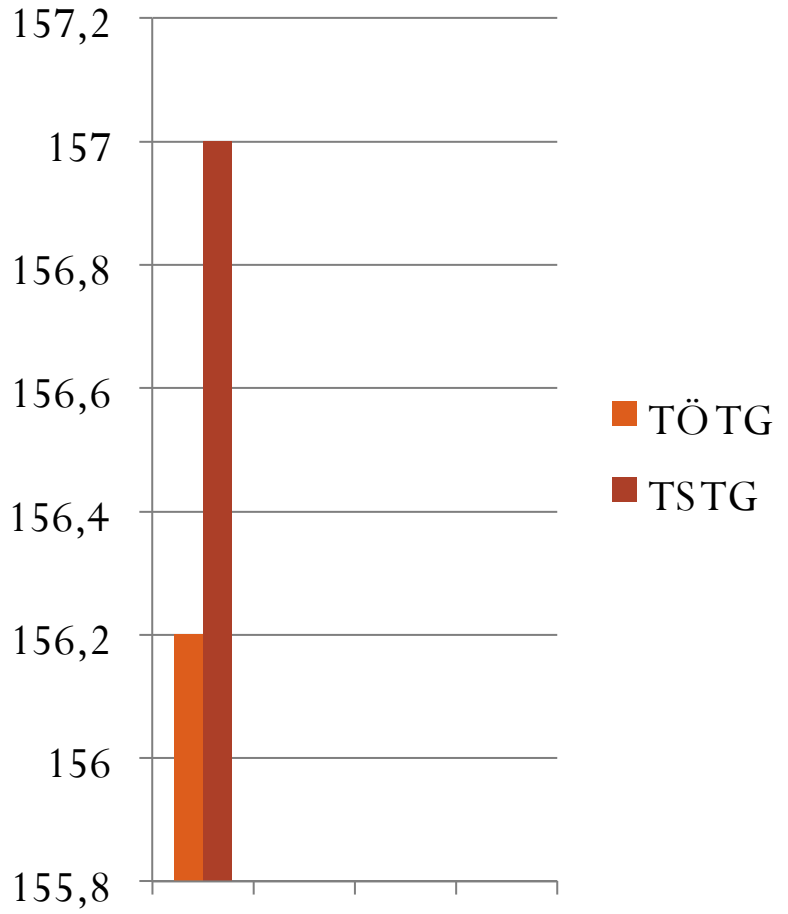
CD4/mm3



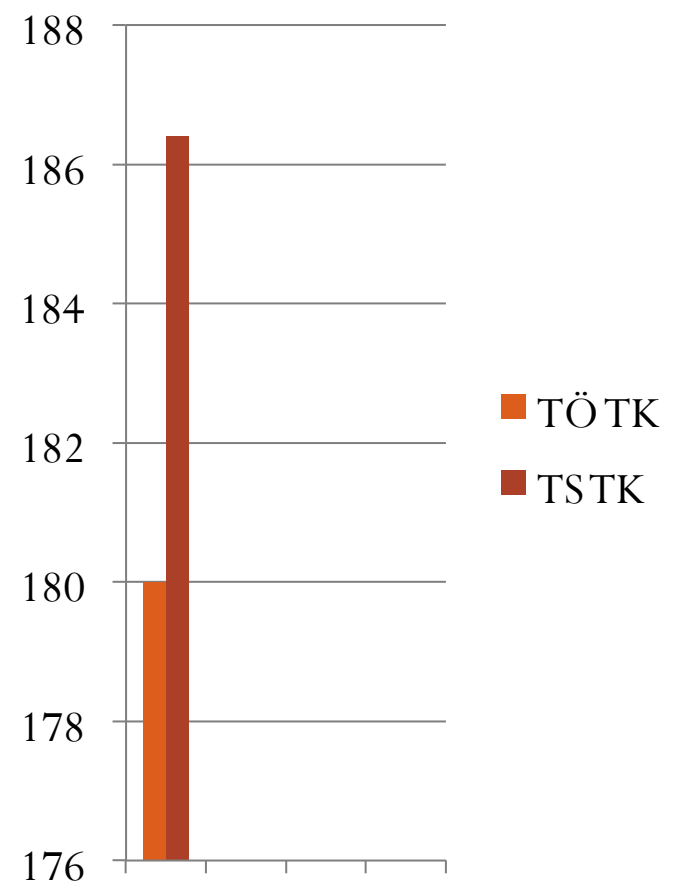
HIV-RNA



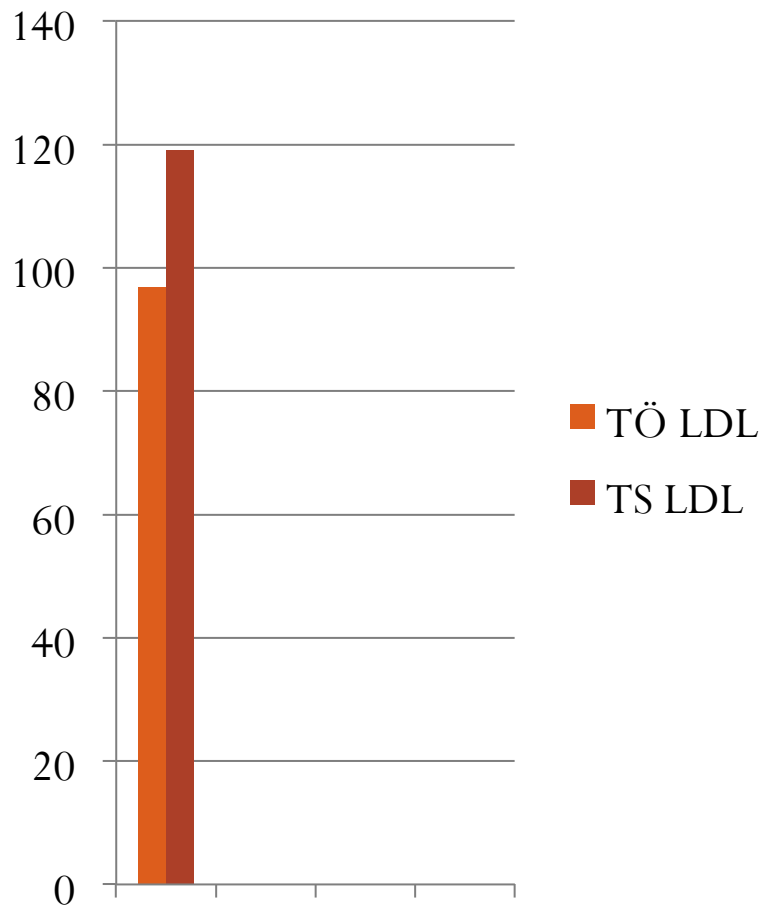
TG



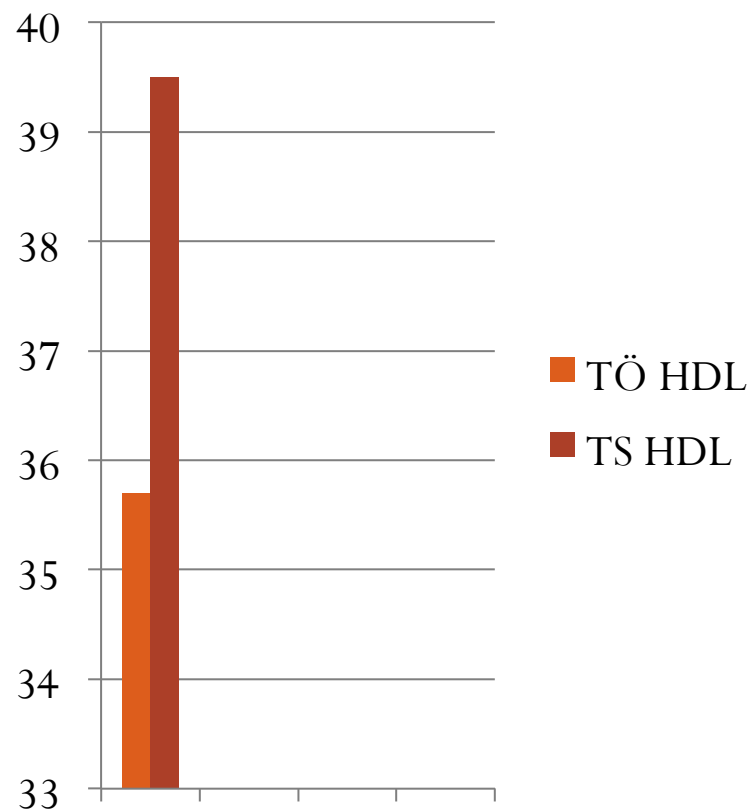
T.Kolesterol



LDL



HDL



OLGU

R.M.

52 yaşında

Erkek

Bekar

Emekli muhasebeci

Trabzon / Çaykara

2005'ten beri HIV+

2008'te Yunanistan'da ART (Efavirenz +
Tenofovir disoproksil fumarat +
Emtristabin) başlanmış

2011'den beri kliniđimizce takip ve tedavi
altında

Özgeçmiş



Kronik hepatit C → 1990'dan beri tedavisiz takip edilmiş.



Lomber disk hernisinden opere → 1998'de



Gastrik ülser → 1980'den beri

- ✓ Hasta düzenli olarak takipli
- ✓ Ancak zaman zaman ilaçlarını almayı unuttuğu oluyormuş



- HIV RNA: Negatif ve CD4>200 ile takipte iken;
- 30.03.2015 tarihinde;
 - HIV RNA: 242 kopya/ml
 - CD4: 995

- HIV direnç testi viral yük düşük olması nedeni ile gönderilemedi
- İlaç uyumsuzluğu, unutkanlık nedeni ile Mart 2015'teki viral yükte pozitifleşme dikkate de alınarak;
 - Elvitegravir + Cobisistat + Emtristabin + Tenofovir olarak tek tabletli rejime geçildi

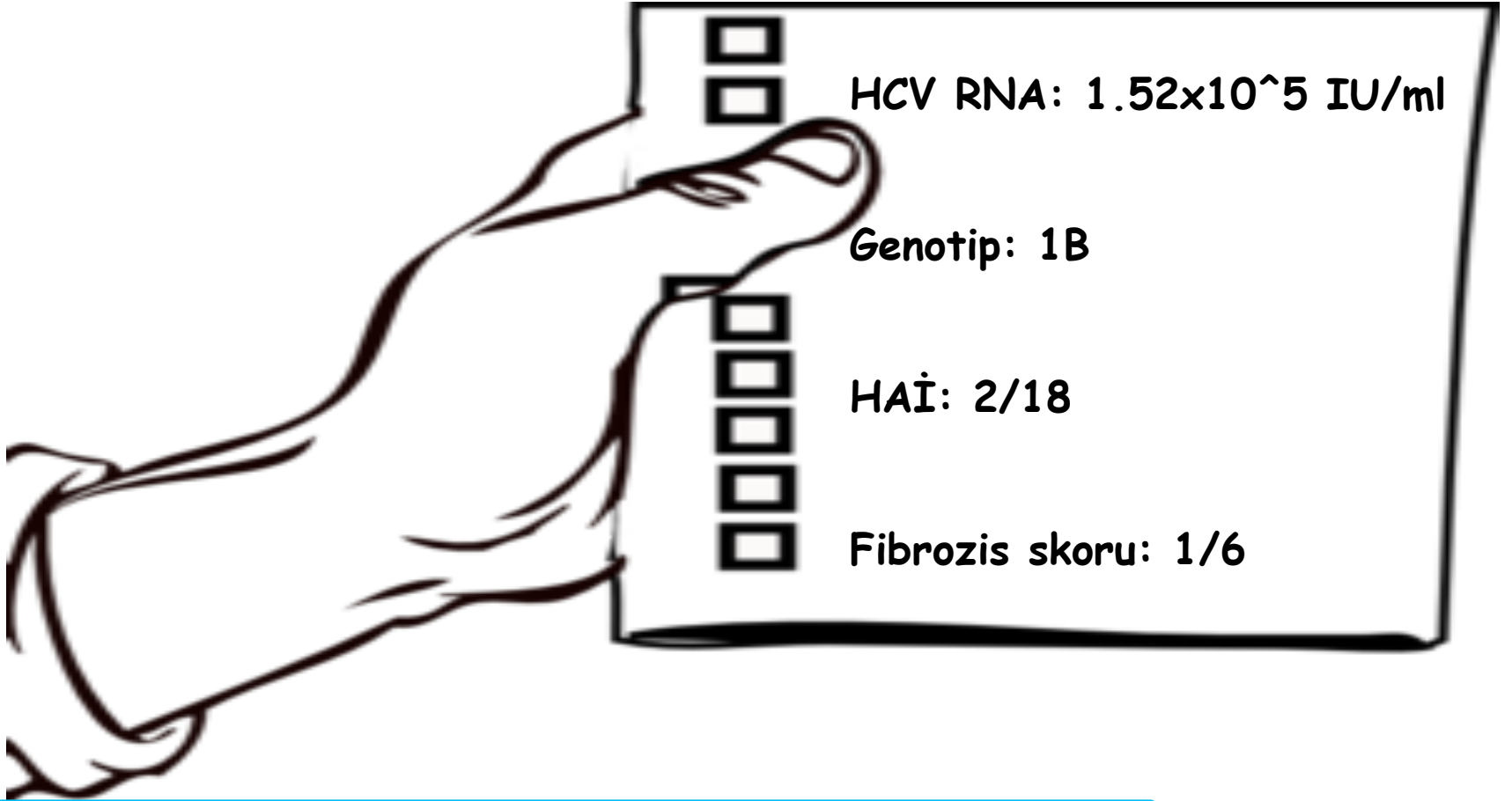
➤ **Tedavi deęiřiklięi sonrasında;**

- **1.ayda HIV RNA: Negatif**
- **3.ayda HIV RNA: Negatif**
- **6.ayda HIV RNA: Negatif, CD4: 717**

co-infection



- HIV+HCV koenfeksiyonu
- Yeni nesil Direkt Etkili Antiviraller SUT ile geri ödeme kapsamına girdi
- Kronik Hepatit C tedavisi açısından değerlendirildi



- ✓ Hastaya ProD rejimi başlanması planlandı
- ✓ ART alan hastanın ilaç-ilaç etkileşimine bakıldı

25 Mart 2017

Genotip 1

		Non-sirotik		Kompanse Sirotik CPA	Dekompanse siroz CPB-CPC
		ISHAK F0	ISHAK F1- F3		
Tedavi naif (P ve P/R tedavisi komplikeasyon nedeniyle 12 haftadan önce kesilmiş)	Viekirax/Exviera		GT1b: 12 hafta GT1a: 12 hafta+RBV	GT1b: 12 hafta GT1a: 24 hafta+RBV	
	Sofosbuvir/Ledipasvir			GT1: 12 hafta +RBV veya 24 hafta	GT1: 12 hafta +RBV veya 24 hafta
PegINF veya PegINF/RBV deneyimli	Viekirax/Exviera	GT1b: 12 hafta GT1a: 12 hafta+RBV			
	Sofosbuvir/Ledipasvir	GT1: 12 hafta+RBV veya 24 hafta			
TLV/BOC deneyimli	Viekirax/Exviera				
	Sofosbuvir/Ledipasvir	GT1: 12 hafta+RBV veya 24 hafta			
Post-transplant	Viekirax/Exviera	GT1: 24 hafta + RBV			
	Sofosbuvir/Ledipasvir	GT1: 12 hafta veya 12 hafta+RBV		GT1: 12 hafta+RBV veya 24 hafta	

SUT koşulları ile linca bilgiler arasında farklılıklar olabilir. Detaylı bilgi için Orta bilgilere basınız.

EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016

Table 4A. Drug-drug interactions between HCV DAAs and HIV antiretrovirals.

	SOF	SOF/LDV	SOF/VEL	3D	GZR/EBR	DCV	SIM
NRTIs	Abacavir	◆	◆	◆	◆	◆	◆
	Emtricitabine	◆	◆	◆	◆	◆	◆
	Lamivudine	◆	◆	◆	◆	◆	◆
	Tenofovir	◆	◆	◆	◆	◆	◆
NNRTIs	Efavirenz	◆	■	●	●	■	●
	Etravirine	◆	◆	●	●	■	●
	Nevirapine	◆	◆	●	●	■	●
	Rilpivirine	◆	◆	◆	■	◆	◆
Protease inhibitors	Atazanavir; atazanavir/r; atazanavir/cobicistat	◆	◆	◆	●	■	●
	Darunavir/r; darunavir/cobicistat	◆	◆	◆	●	◆	●
	Lopinavir/r	◆	◆	◆	●	◆	●
Entry/Integrase inhibitors	Dolutegravir	◆	◆	◆	◆	◆	◆
	Elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate	◆	■	■	●	■	●
	Elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide	◆	◆	◆	●	■	●
	Maraviroc	◆	◆	◆	■	◆	◆
	Raltegravir	◆	◆	◆	◆	◆	◆

SOF, sofosbuvir; SOF/LDV, sofosbuvir plus ledipasvir; SOF/VEL, sofosbuvir plus velpatasvir; 3D, ritonavir-boosted paritaprevir, plus ombitasvir and dasabuvir; GZR/EBR, grazoprevir plus elbasvir; DCV, daclatasvir; SIM, simeprevir; r, ritonavir.

Colour legend

- ◆ No clinically significant interaction expected.
- Potential interaction which may require a dosage adjustment, altered timing of administration or additional monitoring.
- These drugs should not be co-administered.

Recommendations Related to HCV Medication Interactions With HIV Antiretroviral Medications

RECOMMENDED	RATING
Antiretroviral drug switches, when needed, should be done in collaboration with the HIV practitioner. For HIV antiretroviral and HCV direct-acting antiviral combinations not addressed below, expert consultation is recommended.	L, A
Daclatasvir when used in combination with other antivirals Daclatasvir requires dose adjustment with ritonavir-boosted atazanavir (decrease to 30 mg/d), cobicistat-boosted atazanavir (decrease to 30 mg/d), elvitegravir/cobicistat (decrease to 30 mg/d), and efavirenz or atavirine (increase to 30 mg/d)	IIa, B
Daily fixed-dose combination of elbasvir (50 mg)/grazoprevir (100 mg) Elbasvir/grazoprevir should be used with antiretroviral drugs with which it does not have clinically significant interactions: abacavir, emtricitabine, enfuvirtide, lamivudine, raltegravir, dolutegravir, rilpivirine, and tenofovir.	IIa, B
Daily fixed-dose combination of glecaprevir (300 mg)/pibrentasvir (120 mg)* Glecaprevir/pibrentasvir should be used with antiretroviral drugs with which it does not have clinically significant interactions: abacavir, emtricitabine, enfuvirtide, lamivudine, raltegravir, dolutegravir, rilpivirine, and tenofovir.	IIa, B
Given the limited data on the safety of elvitegravir/cobicistat with glecaprevir/pibrentasvir, monitoring for hepatic toxicity is recommended until additional safety data are available in HIV/HCV-coinfected patients.	
Simeprevir used in combination with other antivirals Simeprevir should be used with antiretroviral drugs with which it does not have clinically significant interactions: abacavir, emtricitabine, enfuvirtide, lamivudine, maraviroc, raltegravir, dolutegravir, rilpivirine, and tenofovir.	IIa, B
Daily fixed-dose combination of sofosbuvir (400 mg)/velpatasvir (100 mg) Sofosbuvir/velpatasvir can be used with most antiretrovirals, but not efavirenz, atavirine, or nevirapine. Because velpatasvir has the potential to increase tenofovir levels when given as tenofovir disoproxil fumarate, concomitant use mandates consideration of renal function and should be avoided in those with an eGFR <60 mL/min.	IIa, B
Due to limited experience with this drug combination, renal monitoring is recommended during the dosing period. Tenofovir alafenamide may be an alternative to tenofovir disoproxil fumarate during sofosbuvir/velpatasvir treatment for patients who take cobicistat or ritonavir as part of their antiretroviral therapy.	

Daily fixed-dose combination of ledipasvir (90 mg)/sofosbuvir (400 mg) Ledipasvir/sofosbuvir can be used with most antiretrovirals. Because this therapy increases tenofovir levels when given as tenofovir disoproxil fumarate, concomitant use mandates consideration of renal function and should be avoided in those with an eGFR <60 mL/min.	IIa, C
The absolute tenofovir levels are highest, and may exceed exposures for which there are established renal safety data, when tenofovir disoproxil fumarate is administered with ritonavir- or cobicistat-containing regimens. Due to lack of sufficient safety data with this drug combination, consideration should be given to changing the antiretroviral regimen. If the combination is used, renal monitoring is recommended during the dosing period. Tenofovir alafenamide may be an alternative to tenofovir disoproxil fumarate during ledipasvir/sofosbuvir treatment for patients who take cobicistat or ritonavir as part of their antiretroviral therapy.	
For combinations expected to increase tenofovir levels, baseline and ongoing assessment for tenofovir nephrotoxicity is recommended.	IIa, C
Daily fixed-dose combination of paritaprevir (150 mg)/ritonavir (100 mg)/ombitasvir (25 mg) with dasabuvir (600 mg) as part of an extended-release regimen or plus twice-daily dosed dasabuvir (250 mg) Paritaprevir/ritonavir/ombitasvir plus dasabuvir should be used with antiretroviral drugs with which they do not have substantial interactions: atazanavir, dolutegravir, emtricitabine, enfuvirtide, lamivudine, raltegravir, and tenofovir.	IIa, C
The dose of ritonavir used for boosting atazanavir should be held when administered with paritaprevir/ritonavir/ombitasvir plus dasabuvir and then restored when HCV treatment is completed. Atazanavir (300 mg) should be administered at the same time as the fixed-dose HCV combination.	
Daily fixed-dose combination of sofosbuvir (400 mg)/velpatasvir (100 mg)/voxilaprevir (100 mg) Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir should be used with antiretroviral drugs with which they do not have substantial interactions: dolutegravir, emtricitabine, enfuvirtide, lamivudine, rilpivirine, and raltegravir.	
Given increases in voxilaprevir AUC with darunavir/ritonavir or elvitegravir/cobicistat coadministration and lack of clinical safety data, monitoring for hepatic toxicity is recommended until additional safety data are available in HIV/HCV-coinfected patients.	IIa, B
Because this therapy has the potential to increase tenofovir levels when given as tenofovir disoproxil fumarate, concomitant use mandates consideration of renal function and should be avoided in those with an eGFR <60 mL/min. In patients receiving sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir and tenofovir disoproxil fumarate concomitantly, renal monitoring is recommended during the dosing period.	

* This is a 3-tablet formulation. Please refer to the prescribing information.

- Kullanmakta olduğu ART ilaç etkileşiminden dolayı değiştirildi

➤ **Abakavir + Dolutegravir + Lamivudin** başlandı

➤ Abakavir Hipersensitivite testi (HLA B 5701) gönderildi

- HLA B 5701 : Negatif



- PrOD 12 hafta aldı
- İlaçlar ile ilgili yan etki bildirilmedi
- HIV RNA negatif takipli
- HCV RNA; tedavinin 1. ayında 23 IU/ml ,tedavi sonu negatifti
 - Kalıcı virolojik yanıt 12.hafta negatif olup hasta takiplerine devam etmekte

Advers Etki Profili

- Dolutegravir ve abakavir/lamivudin ile ilişkili olma olasılığı bulunan veya mümkün olduğu düşünölen en sık bildirilen advers reaksiyonlar:
 - Bulantı (%12)
 - Uykusuzluk (%7)
 - Sersemlik (%6)
 - Baş ağrısı (%6)
- Abakavir aşırı duyarlılık reaksiyonu gelişen hastalarda bulantı, kusma, diyare, ateş, letarji ve döküntü sıkça görülür
 - Bu belirtilerin göröldüğü hastaların tümü □ aşırı duyarlılık reaksiyonu varlığı açısından dikkatlice değerlendirilmelidir.

Teşekkürler..



▼ TRIUMEQ 50 mg/600 mg/300 mg Film Kaplı Tablet Kısa Ürün Bilgisi Özeti:

Her bir film kaplı tablet: 50 mg dolutegravir (dolutegravir sodyum olarak), 600 mg abakavir (abakavir sülfat olarak) ve 300 mg lamivudin içermektedir. **Endikasyonları:** TRIUMEQ İnsan Bağışıklık Yetmezliği Virüsü (HIV) enfeksiyonu tedavisinde erişkinler ve 40 kg ve üzerindeki 12 yaş üzeri adölesanların tedavisinde endikedir. **Kullanım Şekli ve Dozu:** TRIUMEQ'in erişkin ve adölesan popülasyonunda önerilen dozu, günde bir kere bir tablettir. TRIUMEQ, sabit doz kombinasyonu olduğu ve dozun düşürülmesi mümkün olmadığı için, vücut ağırlığı <40 kg olan erişkin ve adölesanlarda kullanılmamalıdır. **Kontrendikasyonları:** Dolutegravir, abakavir veya lamivudin veya içeriğindeki yardımcı maddelerin herhangi birine aşırı duyarlılığı olan hastalarda kontrendikedir. HLA-B*5701 allel taşıyıcısı olanlarda kontrendikedir. Dofetilid ile eş zamanlı kullanımı kontrendikedir. Orta ve şiddetli karaciğer yetmezliği bulunan hastalarda kullanımı kontrendikedir. **Uyarılar/Önlemler:** Hem abakavir hem de dolutegravir aşırı duyarlılık reaksiyonları (ADR) riskine neden olur. HLA-B*5701 alel testi pozitif çıkan hastalarda abakavirle ADR görülme riski yüksektir. Tedaviye başlamadan önce mutlaka HLA-B*5701 durumunun belgelenmesi gerekir. TRIUMEQ, HLA-B*5701 durumu pozitif olan hastalarda veya daha önce abakavir içeren bir tedavi programı almış olan, abakavir ADR'sinden şüphe edilen ve HLA-B*5701 durumu negatif hastalarda asla başlanmamalıdır. ADR'den şüphe edilmesi durumunda HLA-B*5701 alelinin yokluğunda bile TRIUMEQ tedavisi gecikmeden kesilmelidir. ADR şüphesiyle TRIUMEQ tedavisi durdurulduktan sonra TRIUMEQ veya abakavir veya dolutegravir içeren başka herhangi bir tıbbi ürüne asla yeniden başlanmamalıdır. Aşırı duyarlılık reaksiyonları klinik çalışmalarda dolutegravir ile tedavi edilen hastaların <1%'inde bildirilmiş olup, döküntü, yapısal bulgular, bazen de ciddi karaciğer reaksiyonları dahil organ fonksiyon bozukluğu özelliği göstermiştir. Abakavirle oluşan ADR'lerin neredeyse hepsinde ateş ve/veya döküntü yer alır. ADR'nin parçası olarak solunum yolu ve gastrointestinal semptomlar gözlenebilir. Bu ADR ile ilişkili semptomlar, tedavinin devam etmesiyle kötüleşerek yaşamı tehdit eder hale gelebilir. Bu semptomlar genellikle abakavirin kesilmesiyle kendiliğinden geçer. Nükleozid analoglarının kullanımı ile genellikle hepatomegali ve hepatik steatozun eşlik ettiği laktik asidoz bildirilmiştir. Kombine antiretroviral tedavi (KART), HIV hastalarında vücut yağının yeniden dağılımı (lipodistrofi) ile ilişkilendirilmektedir. Abakavir ve lamivudin tedavisi ile pankreatit ilişkilendirilmektedir; ancak pankreatitin TRIUMEQ ile olan ilişkisi kesin olarak bilinmemektedir. TRIUMEQ'in güvenliliği ve etkililiği altta yatan önemli karaciğer bozuklukları olan hastalarda henüz belirlenmemiştir. TRIUMEQ orta ve şiddetli karaciğer yetmezliği bulunan hastalarda kullanılmamalıdır. Antiretroviral kombinasyon tedavisi uygulanan kronik hepatit B veya C hastalarında şiddetli ve ölümcül potansiyeli olan hepatik advers reaksiyon riski artmıştır. Nükleozid ve nükleotid analoglarının in vitro ve in vivo koşullarda değişik derecelerde mitokondriyal hasara yol açtığı gösterilmiştir. Ciddi bağışıklık yetmezliği olan HIV ile enfekte hastalarda, kombine antiretroviral tedaviye başlandığında, asemptomatik veya rezidüel fırsatçı patojenlere karşı inflamatuvar bir reaksiyon gelişerek, ağır klinik durumlara veya semptomların kötüleşmesine yol açabilir. Dolutegravir tedavisinin başlangıcında karaciğer kimya değerlerinde bazı hepatit B ve/veya C ortak enfeksiyonu bulunan bazı hastalarda immün rekonstitüsyon sendromuyla tutarlı yükselmeler gözlenmiştir. Hepatit B ve/veya C ortak-enfeksiyonu bulunan hastalarda karaciğer değerlerinin izlenmesi önerilir. Gözlemsel çalışmalar miyokard infarktüsü (MI) ve abakavir kullanımı arasında bir ilişki olduğunu göstermiştir. TRIUMEQ reçete edilenler, tüm değiştirilebilir risk faktörlerini (örn. sigara, hipertansiyon, hiperlipidemi) en aza indirmek için gerekli önlemler alınmalıdır. Etiyolojisinin çok faktörlü (kortikosteroid kullanımı, bifosfonat, alkol tüketimi, şiddetli immünoşüpresyon, artmış beden kitle indeksi) olduğu düşünülmekle birlikte, başta ileri HIV hastalığı olan ve/veya uzun süreli KART alan hastalarda olmak üzere, osteonekroz olguları bildirilmiştir. Hastalara eklem ağrısı ve acısı, eklem katılığı veya hareket güçlüğü geliştğinde hekime başvurmaları önerilmektedir. Hastalara TRIUMEQ veya başka bir antiretroviral tedavinin HIV enfeksiyonunu iyileştiremeyeceği ve bu hastalarda fırsatçı enfeksiyonlar ve HIV enfeksiyonunun başka komplikasyonlarının gelişmeye devam edebileceği anlatılmalıdır. Hastalar, TRIUMEQ dahil olmak üzere, mevcut antiretroviral tedavilerin, HIV'in cinsel temas ya da kan yolu ile başkalarına bulaşma riskini önlediğinin kanıtlanmadığı konusunda bilgilendirilmelidir. Uygun önlemlerin alınmasına devam edilmelidir. Dolutegravirin integraz inhibitörlerine direnci olan hastalarda önerilen dozu günde iki kez 50 mg olduğundan, integraz inhibitör direnci olan hastalarda TRIUMEQ kullanımı önerilmez. İlaç Etkileşimleri: Efavirenz, nevirapin, rifampisin ve tipranavir/ritonavir ile birlikte uygulandığında dolutegravirin önerilen dozu günde iki kez 50 mg olduğundan, bu ilaçları alan hastalarda TRIUMEQ kullanması önerilmez. Hasta ayrıca eşzamanlı atazanavir+ritonavir (ATV+RTV), lopinavir+ritonavir (LPV+RTV) veya darunavir+ritonavir (DRV+RTV) almadığı sürece, TRIUMEQ'in etravirin (ETR) ile birlikte alması önerilmez. TRIUMEQ polivalan katyon içeren antasitlerle birlikte alınmamalıdır. TRIUMEQ'in kalsiyum veya demir takviyelerinden 2 saat önce veya 6 saat sonra veya alternatif olarak yiyeceklerle birlikte alınması önerilmektedir. Dolutegravirle metformin konsantrasyonları artabilir. Lamivudinün kladrininle kombinasyonu önerilmez. TRIUMEQ dolutegravir, abakavir, lamivudin veya emtrisitabin içeren başka tıbbi ürünlerle birlikte alınmamalıdır. Bu tıbbi ürün her dozunda 140 mg sodyum nişasta glikolat ihtiva eder. Bu durum kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır. Bu tıbbi ürün D-mannitol içermektedir. Dozu nedeniyle uyarı gerektirmemektedir. **Yan Etkiler/Advers Etkiler:** TRIUMEQ ile elde edilen klinik güvenlilik verileri sınırlıdır. Dolutegravir ve abakavir/lamivudin ile ilişkili olma olasılığı bulunan veya mümkün olduğu düşünülen en sık bildirilen advers reaksiyonlar bulantı, uykusuzluk, sersemlik ve baş ağrısıdır. Bildirilen başlıca advers reaksiyonlar hematolojik bozukluklar (anemi, nötropeni) ve metabolik bozukluklardır (hiperlaktatemi, hiperlipasemi). Bu reaksiyonlar sıklıkla geçicidir. Geç ortaya çıkan bazı nörolojik bozukluklar (hipertoni, konvülsiyon, anormal davranış) bildirilmiştir. **Gebelik ve emzirme döneminde kullanımı:** Gebelik kategorisi C'dir. Lamivudin serumda bulunan konsantrasyonlarda anne sütüne geçer. **Araç ve Makine Kullanımı:** TRIUMEQ'in araç ve makine kullanımı üzerindeki etkilerine ilişkin herhangi bir çalışma yapılmamıştır. Ancak, dolutegravir tedavisi sırasında hastalara baş dönmesi yaşayabilecekleri anlatılmalıdır. **Doz aşımı ve tedavisi:** Advers reaksiyon olarak listelenenler dışında dolutegravir, abakavir veya lamivudinün akut doz aşımına ilişkin spesifik bir bulgu veya belirtisi tespit edilmemiştir. TRIUMEQ'in doz aşımına yönelik spesifik bir tedavi yoktur. Doz aşımı görülürse, hastaya gerektiğinde uygun takip ile destekleyici tedavi verilmelidir. Lamivudin diyalize olabildiği için, henüz çalışılmamış olsa da, doz aşımı tedavisinde sürekli hemodiyalizde yararlanılabilir. Abakavirin peritoneal diyaliz veya hemodiyaliz ile atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Dolutegravir plazma proteinlerine yüksek düzeyde bağlandıği için, diyaliz ile büyük ölçüde atılması muhtemel değildir. **Saklama koşulları:** 25 °C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır. Raf ömrü 24 aydır. **Ticari Takdim Şekli ve Ambalaj Muhtevası:** 30 tablet içeren HDPE (yüksek yoğunluklu polietilen) şişe. **Ruhsat Tarih ve Numarası:** 18.09.2015 ve 2015/793. **Ruhsat Sahibinin İsim ve Adresi:** Glaxosmithkline İlaçları Sanayi ve Ticaret A.Ş., Büyükdere Cad. 1, Levent Plaza, B Blok, No.173 1. Levent 34394 Levent/İstanbul Tel: 0 212 339 44 00 www.gsk.com.tr **Perakende satış fiyatı:** 2.448,76 TL. Reçete ile satılır. DAHA GENİŞ BİLGİ İÇİN FIRMAMIZA BAŞVURUNUZ. Güncelleme Tarihi: 20.02.2018 tarihi itibarıyla **KÜB Özeti Onay Kodu:** TK/TRIM/0004/16a