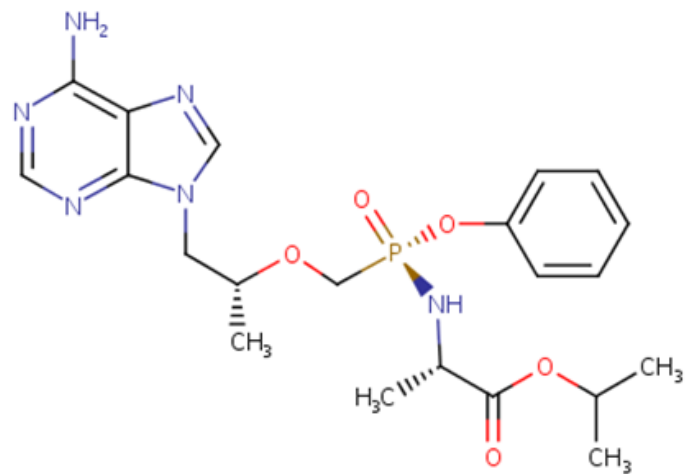
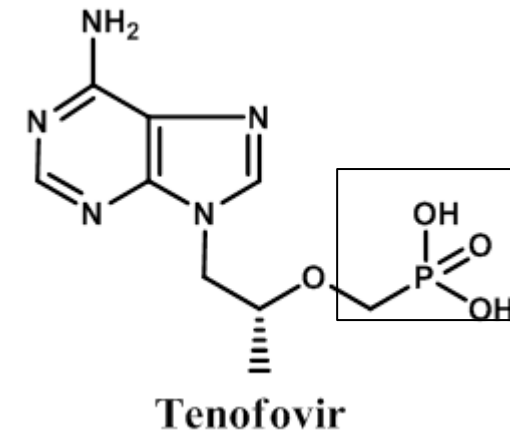
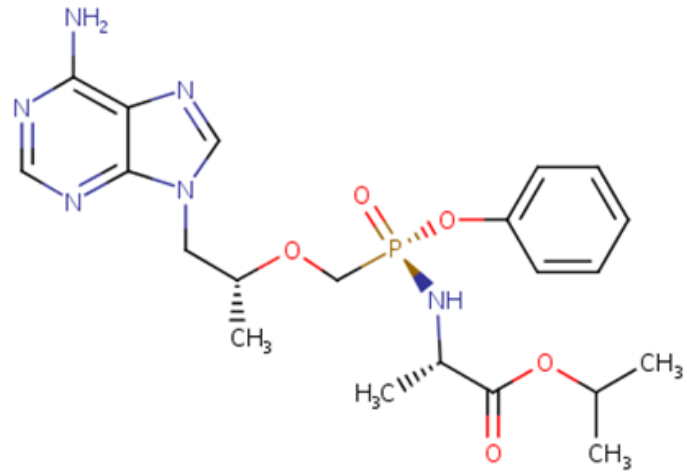




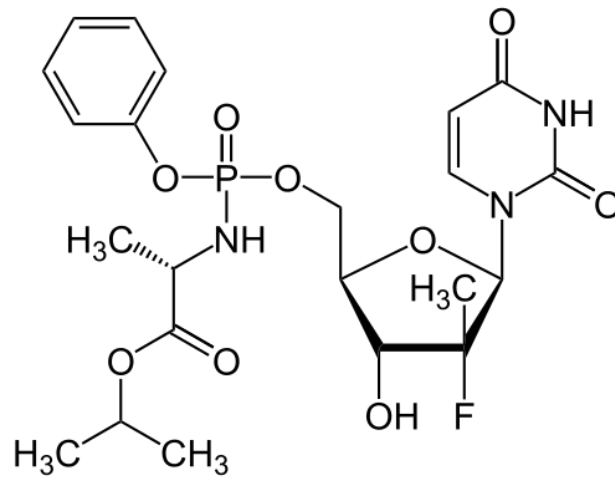
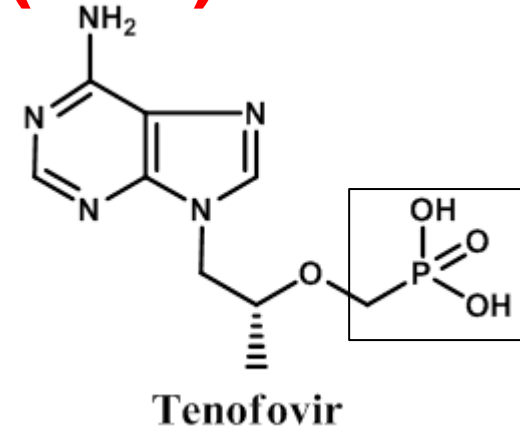
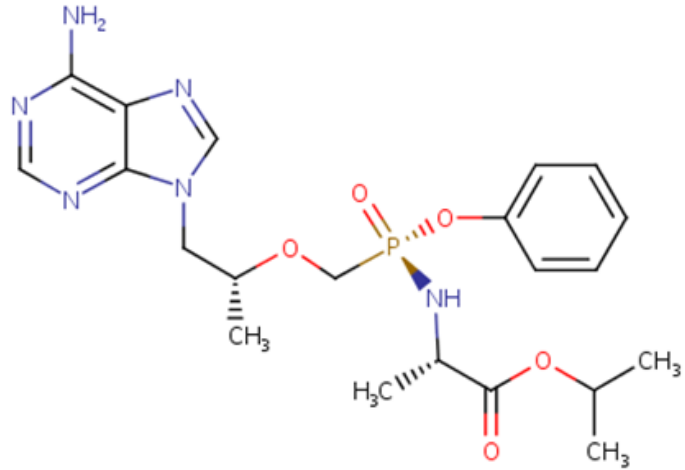
# Tenofovir alafenamide



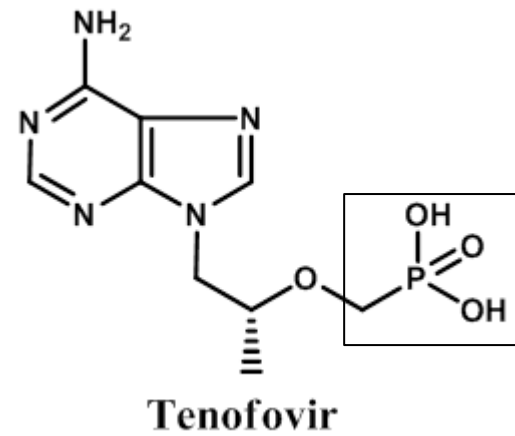
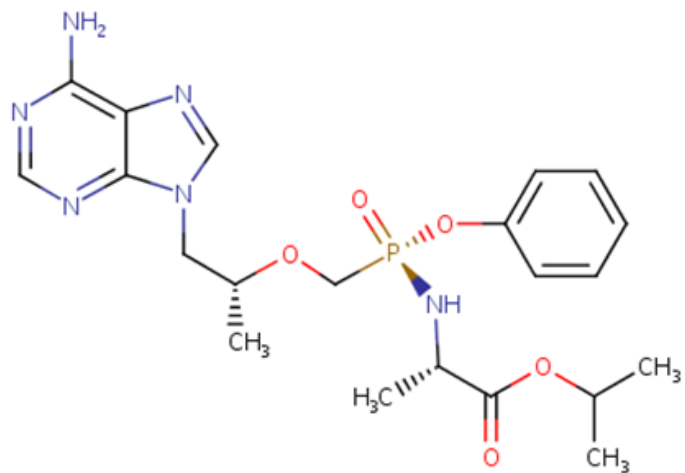
# Tenofovir alafenamide



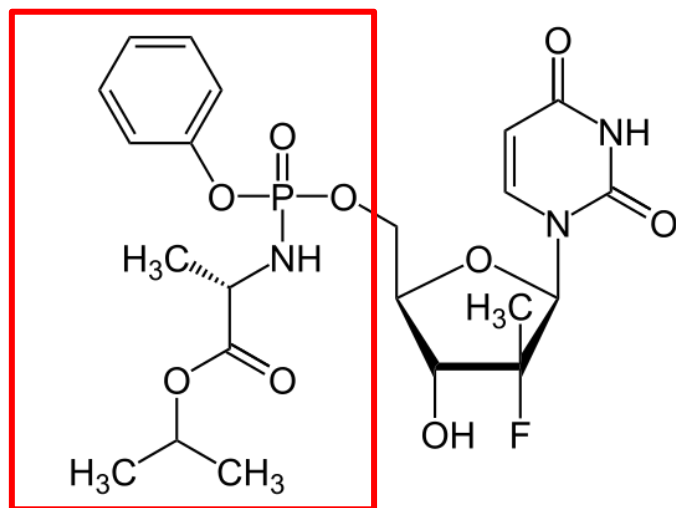
# Tenofovir alafenamide (TAF)



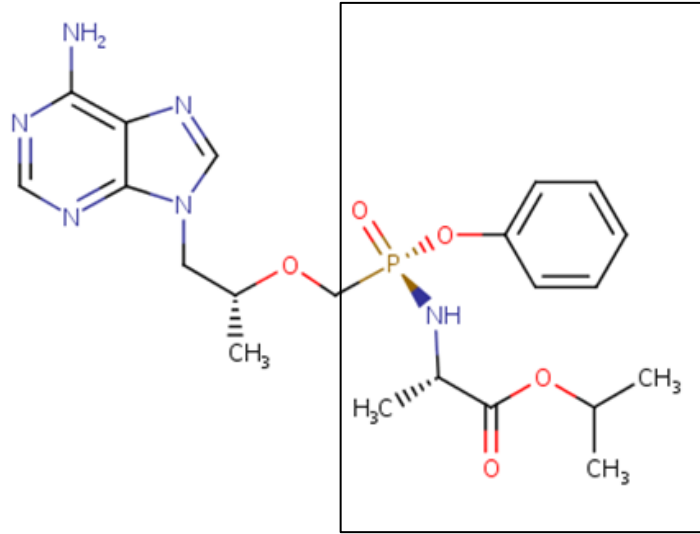
**sofosbuvir**



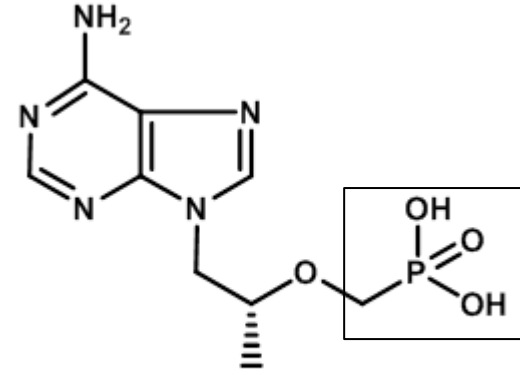
**Tenofovir alafenamide**



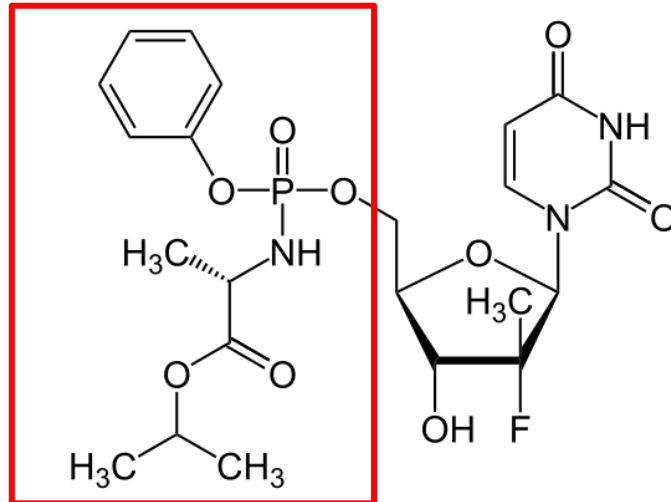
**sofosbuvir**



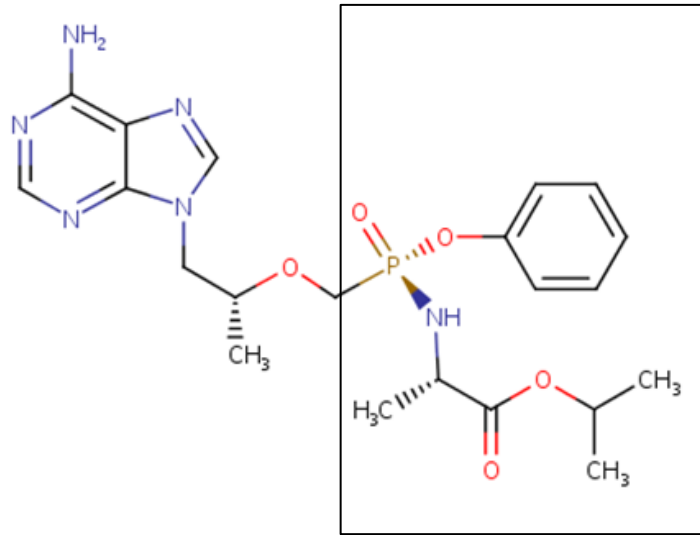
**Tenofovir alafenamide**



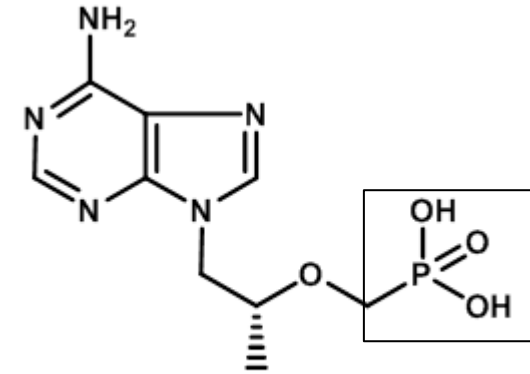
**Tenofovir**



**sofosbuvir**

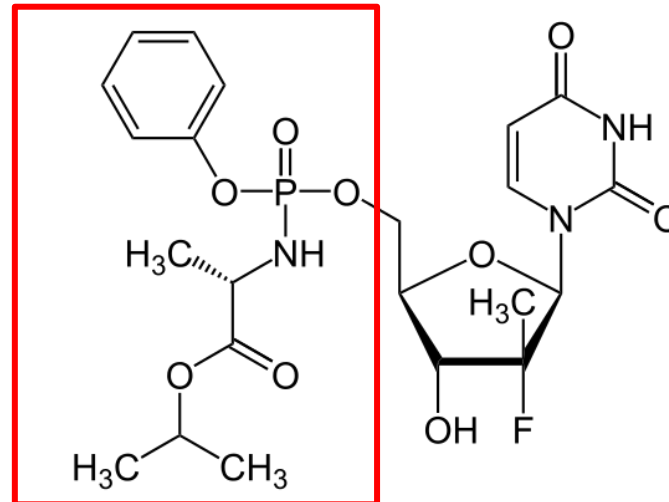


**Tenofovir alafenamide**



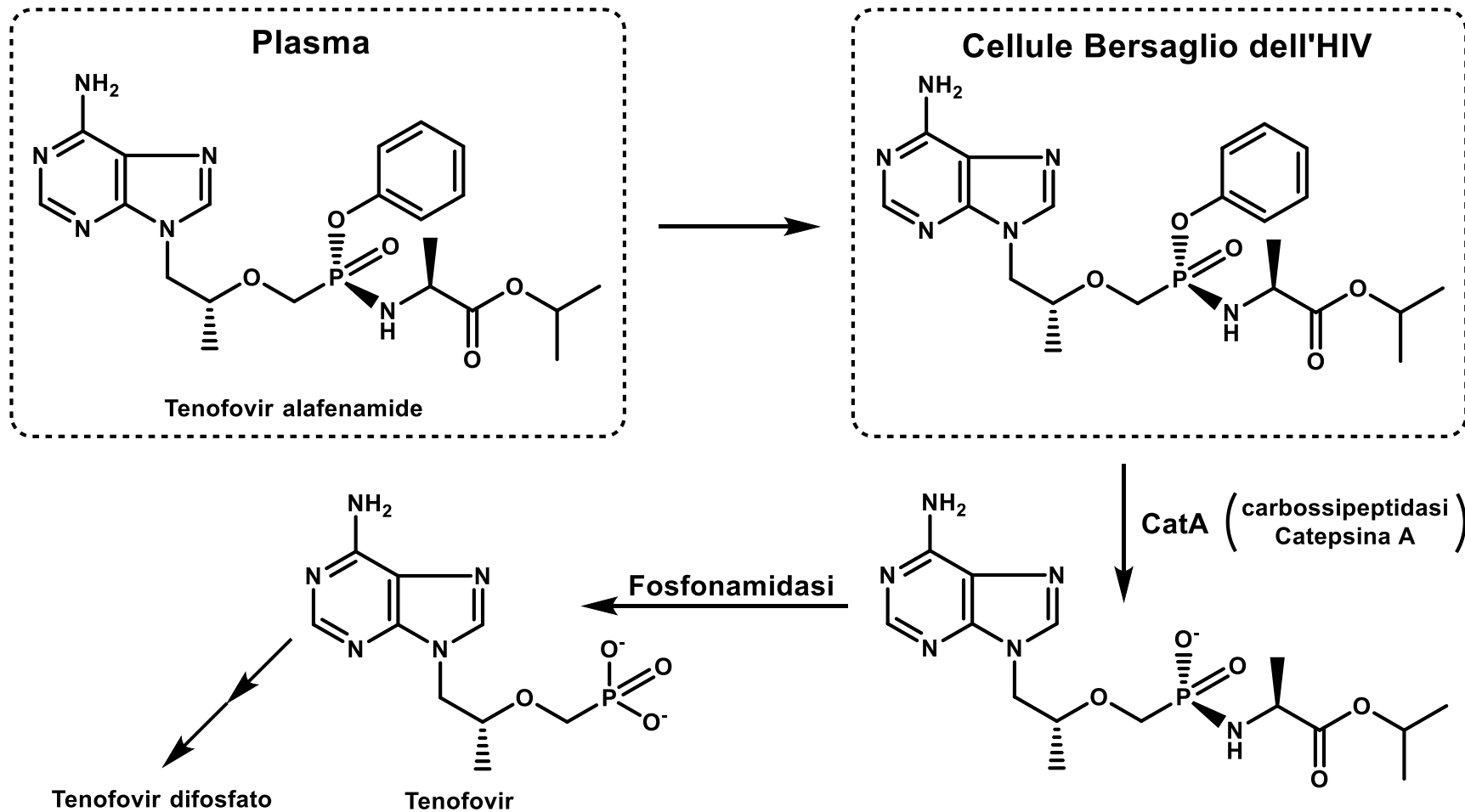
**Tenofovir**

Presenta un miglior profilo di sicurezza rispetto al TDF con una ridotta tossicità renale ed ossea. Ciò è dovuto ad una maggiore stabilità in circolo del TAF rispetto al TDF, ad un accumulo selettivo e ad una rapida attivazione nelle cellule bersaglio dell'HIV con livelli plasmatici di tenofovir inferiori di circa il 90%.

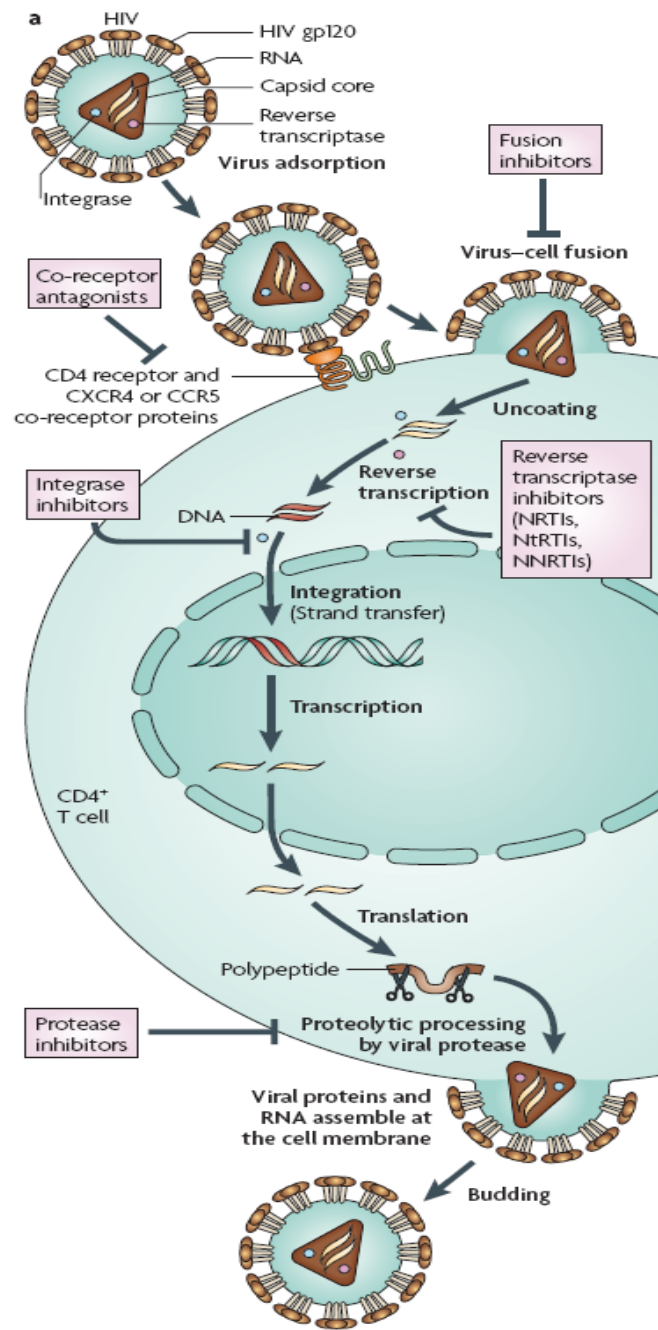


**sofosbuvir**

La sequenza di accumulo e di attivazione intracellulari del TAF è mostrata nella Figura seguente.

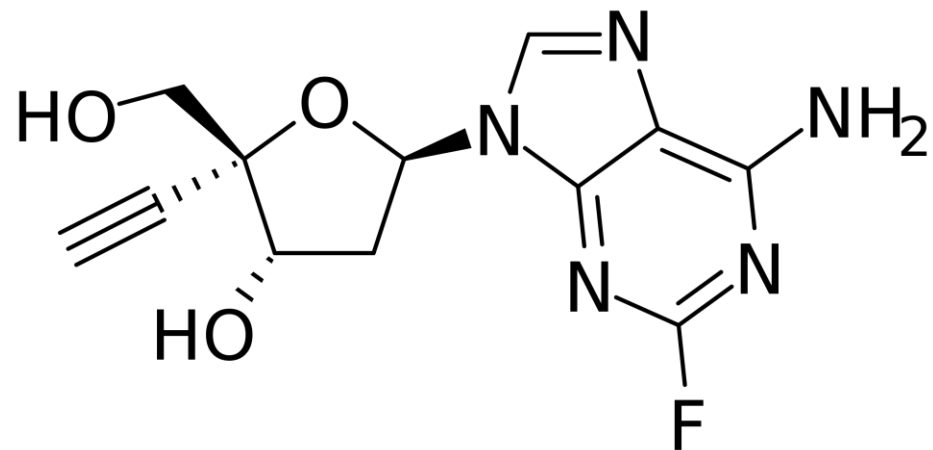


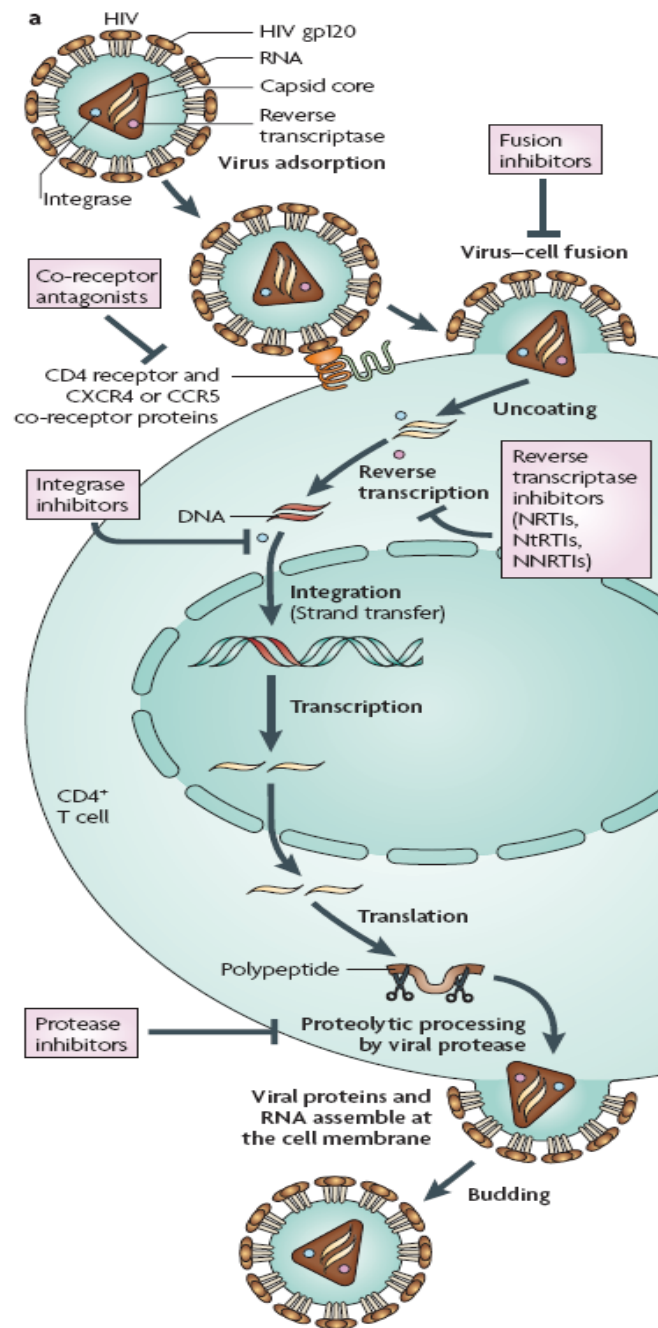




# ISLATRAVIR

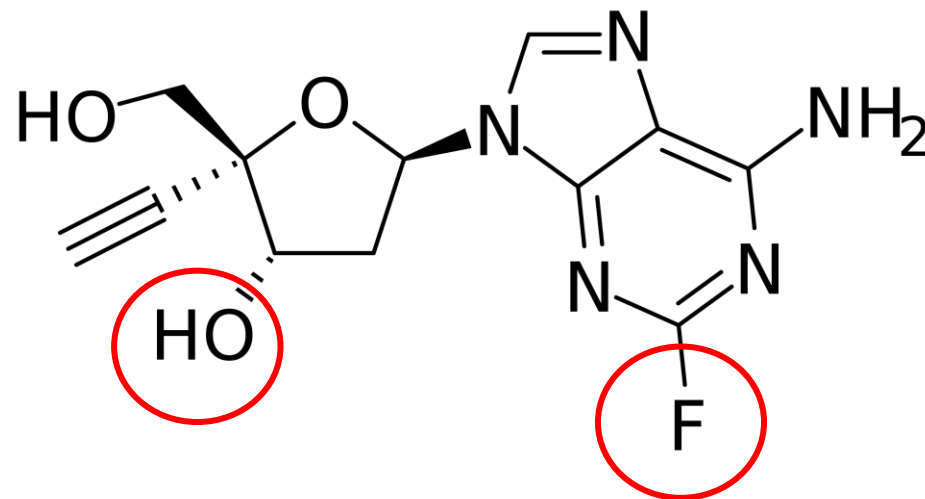
Forti interazioni di RT con Islatravir impediscono la traslocazione dell'enzima, inibendo così la sintesi del DNA.



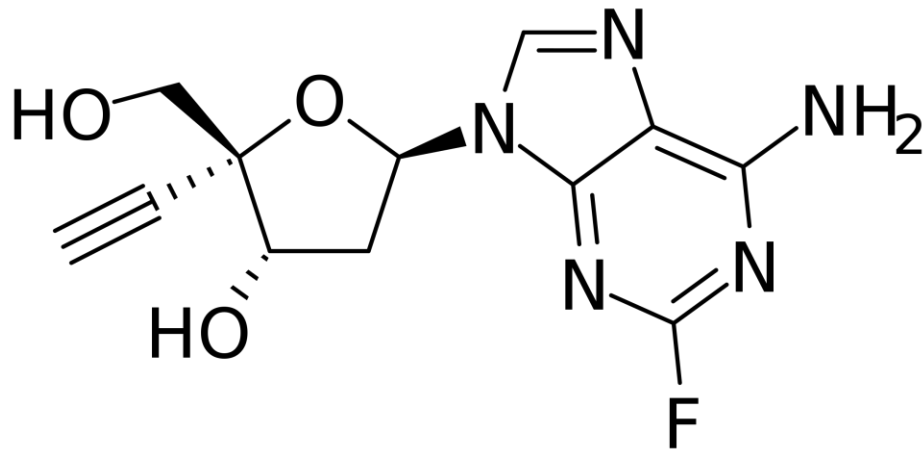


## ISLATRAVIR

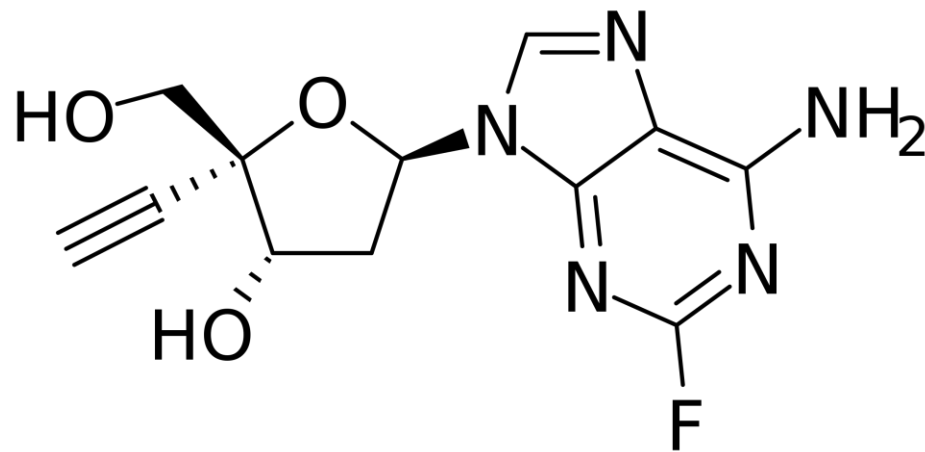
Forti interazioni di RT con Islatravir impediscono la traslocazione dell'enzima, inibendo così la sintesi del DNA: dopo incorporazione nella catena di DNA, viene soppressa la percentuale di replicazione impedendo la traslocazione della TI sull'acido nucleico.



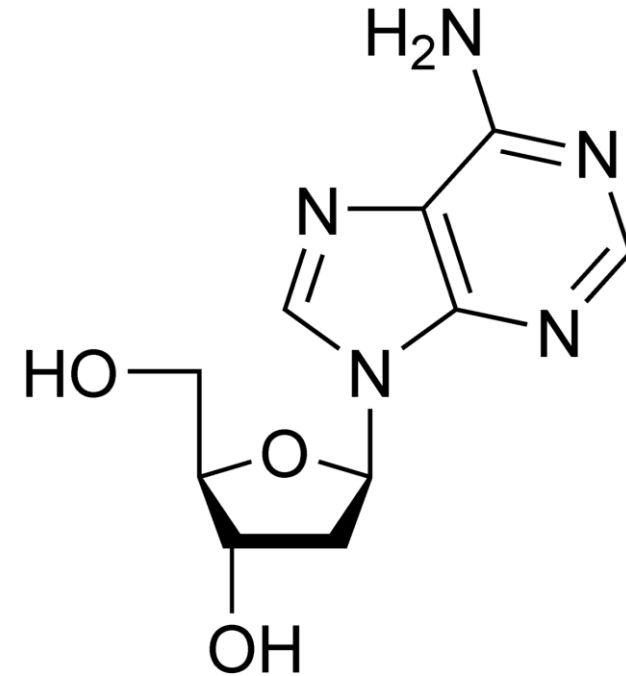
Interagisce con un residuo aminoacidico conservato **di un sito attivo della tasca idrofobica**. E' il primo farmaco antivirale nucleosidico ad effettuare questa interazione e, dunque, a possedere un **meccanismo d'azione differente dagli altri inibitori nucleosidici**. Questo altera **la capacità di traslocazione del farmaco e la sua capacità di legarsi al DNA**.



Interagisce con un residuo aminoacidico conservato **di un sito attivo della tasca idrofobica**. E' il primo farmaco antivirale nucleosidico ad effettuare questa interazione e, dunque, a possedere un **meccanismo d'azione differente dagli altri inibitori nucleosidici**. Questo altera **la capacità di traslocazione del farmaco e la sua capacità di legarsi al DNA**.

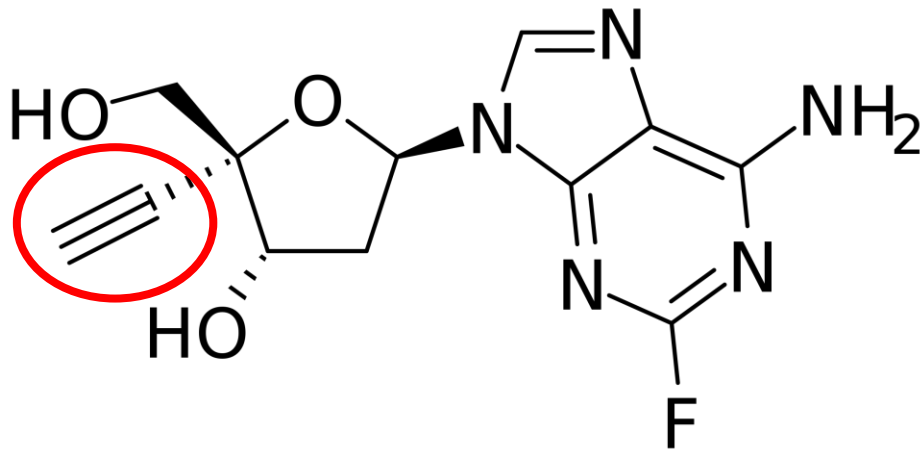


ISLATRAVIR

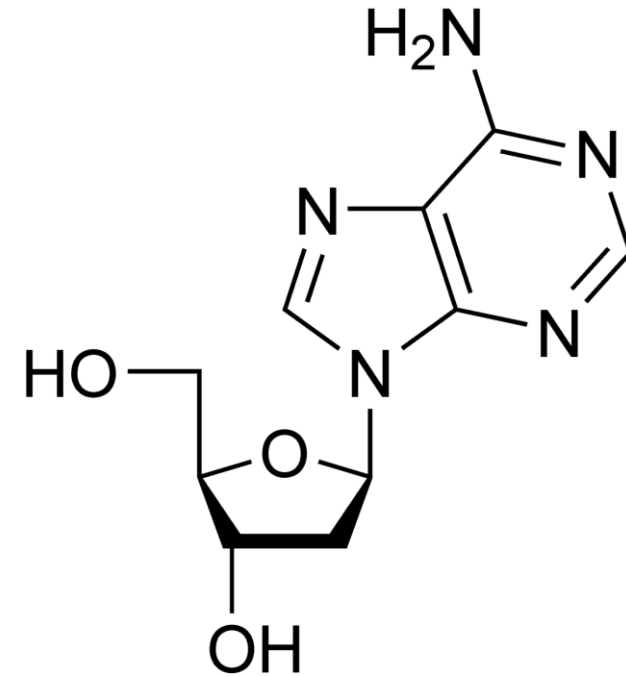


DEOSSIADENOSINA

Interagisce con un residuo aminoacidico conservato **di un sito attivo della tasca idrofobica**. E' il primo farmaco antivirale nucleosidico ad effettuare questa interazione e, dunque, a possedere un **meccanismo d'azione differente dagli altri inibitori nucleosidici**. Questo altera **la capacità di traslocazione del farmaco e la sua capacità di legarsi al DNA**.

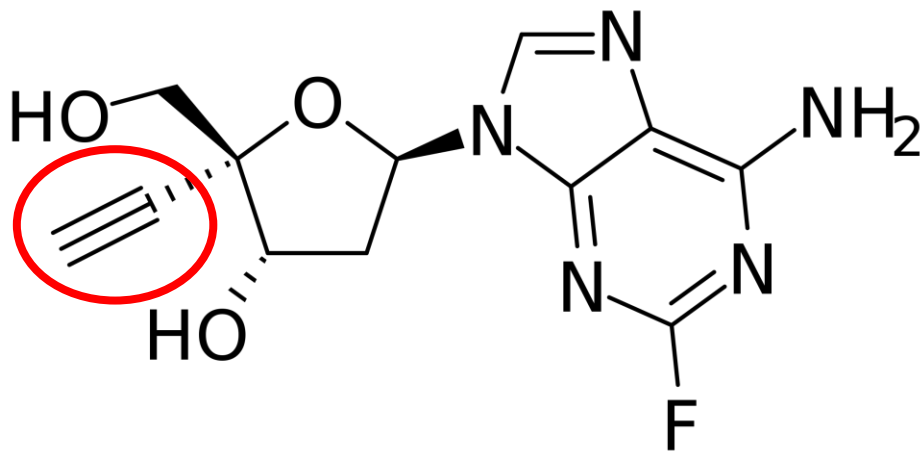


ISLATRAVIR

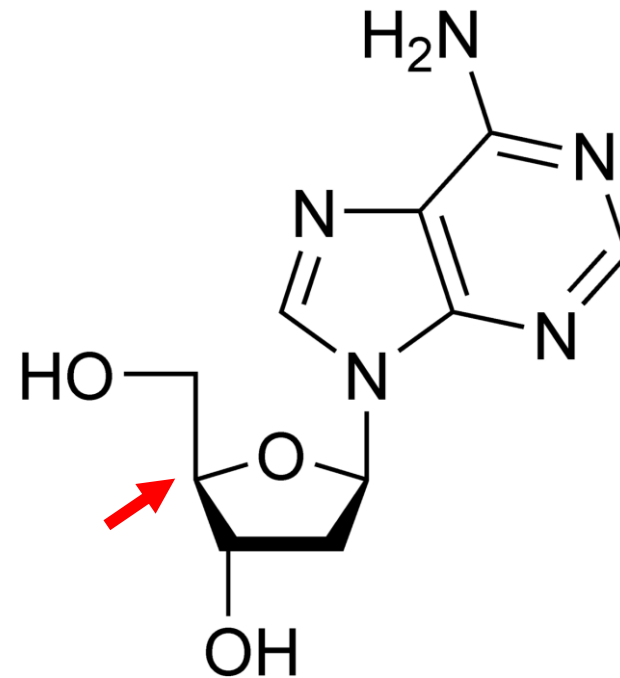


DEOSSIADENOSINA

Interagisce con un residuo aminoacidico conservato **di un sito attivo della tasca idrofobica**. E' il primo farmaco antivirale nucleosidico ad effettuare questa interazione e, dunque, a possedere un **meccanismo d'azione differente dagli altri inibitori nucleosidici**. Questo altera **la capacità di traslocazione del farmaco e la sua capacità di legarsi al DNA**.

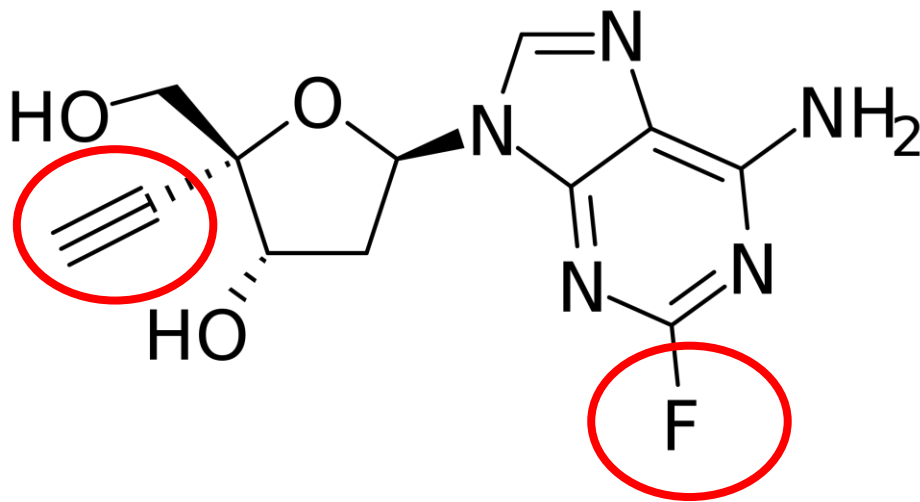


ISLATRAVIR

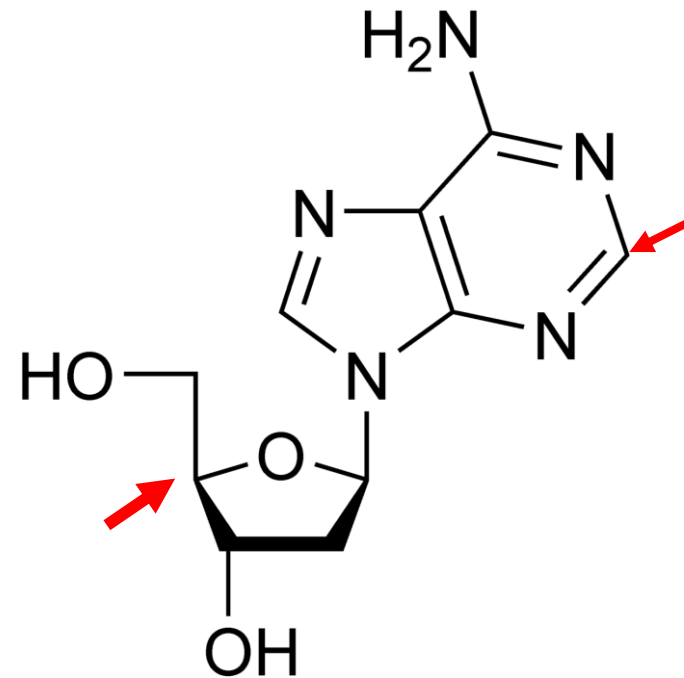


DEOSSIADENOSINA

Interagisce con un residuo aminoacidico conservato **di un sito attivo della tasca idrofobica**. E' il primo farmaco antivirale nucleosidico ad effettuare questa interazione e, dunque, a possedere un **meccanismo d'azione differente dagli altri inibitori nucleosidici**. Questo altera **la capacità di traslocazione del farmaco e la sua capacità di legarsi al DNA**.

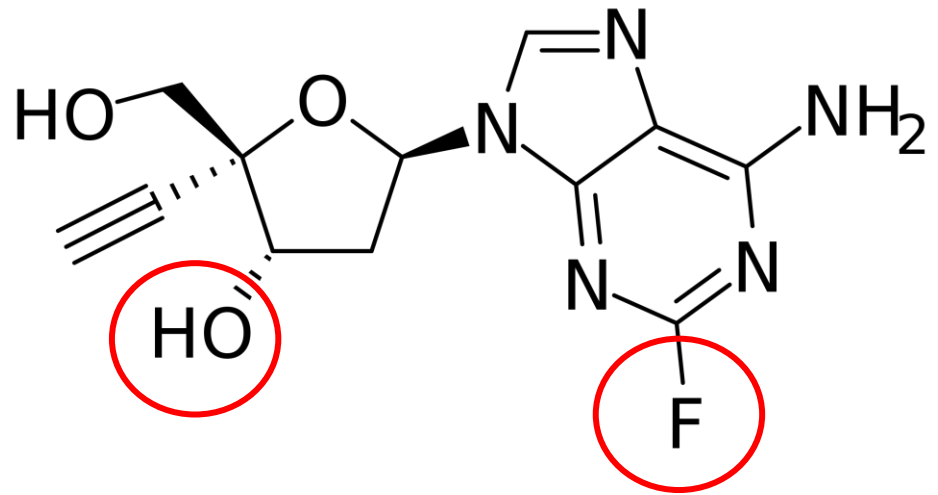


ISLATRAVIR



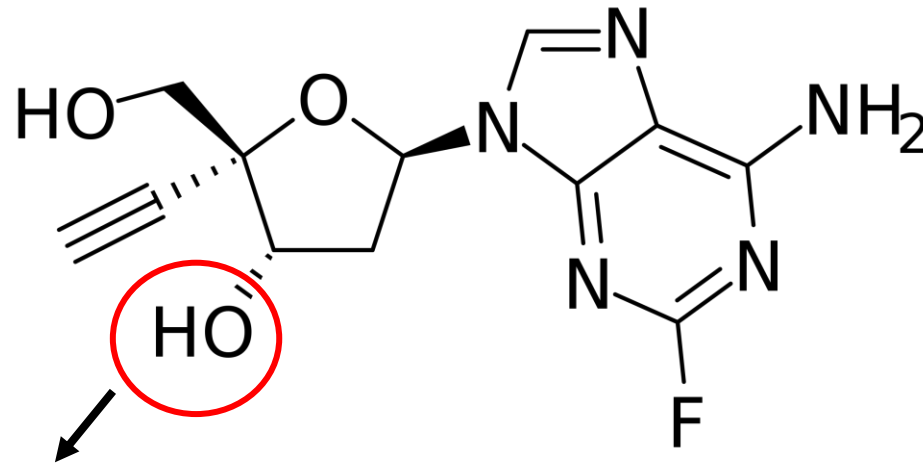
DEOSSIADENOSINA

Interagisce con un residuo aminoacidico conservato **di un sito attivo della tasca idrofobica**. E' il primo farmaco antivirale nucleosidico ad effettuare questa interazione e, dunque, a possedere un **meccanismo d'azione differente dagli altri inibitori nucleosidici**. Questo altera **la capacità di traslocazione del farmaco e la sua capacità di legarsi al DNA**.



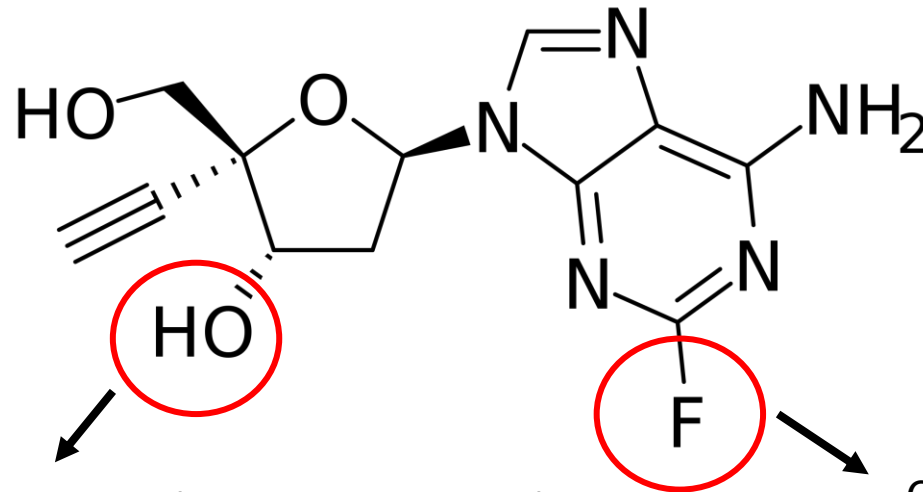


Interagisce con un residuo aminoacidico conservato di un sito attivo della tasca idrofobica. E' il primo farmaco antivirale nucleosidico ad effettuare questa interazione e, dunque, a possedere un meccanismo d'azione differente dagli altri inibitori nucleosidici. Questo altera la capacità di traslocazione del farmaco e la sua capacità di legarsi al DNA.



Aumenta enormemente la potenza antivirale rispetto al corrispondente farmaco che non possiede tale raggruppamento. Tale aumento della potenza sembra dovuto ad un aumentato legame ed attività catalitica relativa all'incorporazione nel DNA virale. Inoltre la sua presenza aumenta l'attività delle chinasi che lo attiveranno

Interagisce con un residuo aminoacidico conservato di un sito attivo della tasca idrofobica. E' il primo farmaco antivirale nucleosidico ad effettuare questa interazione e, dunque, a possedere un meccanismo d'azione differente dagli altri inibitori nucleosidici. Questo altera la capacità di traslocazione del farmaco e la sua capacità di legarsi al DNA.



Aumenta enormemente la potenza antivirale rispetto al corrispondente farmaco che non possiede tale raggruppamento. Tale aumento della potenza sembra dovuto ad un aumentato legame ed attività catalitica relativa all'incorporazione nel DNA virale. Inoltre la sua presenza aumenta l'attività delle chinasi

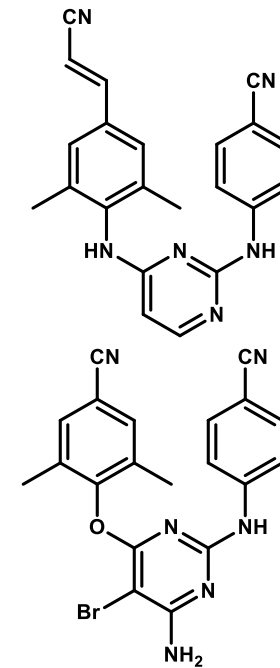
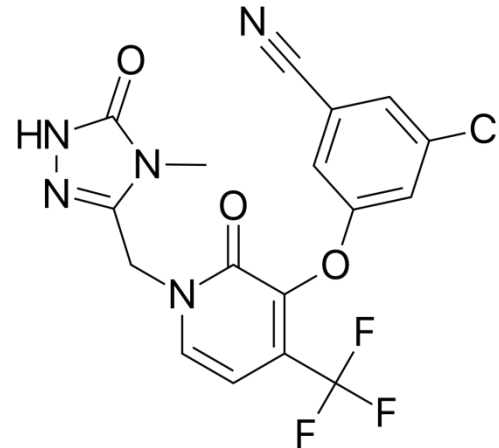
Contribuisce a migliorare il legame con il sito attivo della polimerasi e aumenta la resistenza alla deaminazione della adenosine dovuta alla adenosine deaminasi, nelle cellule

La combinazione di islatravir (ISL) e doravirina (DOR) crea il potenziale per un regime potente, semplice, a 2 farmaci con efficacia comparabile con i regimi approvati che possono essere gravati da alcuni problemi di sicurezza e tossicità a lungo termine.

Islatravir è il primo inibitore nucleosidico della traslocazione della trascrittasi inversa (NRTTI) in sviluppo per il trattamento dell'infezione da HIV-1 con elevata barriera allo sviluppo di resistenza; ha una potenza pari o superiore fino a 10 volte rispetto ad altri farmaci antivirali approvati.

# Doravirina

3-cloro-5-[1-[(4-metil-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)metil]-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-3-il]oxibenzonitrile

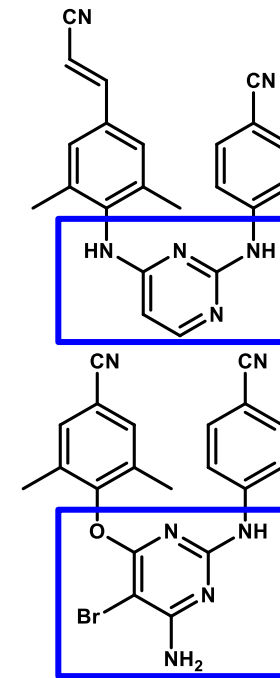
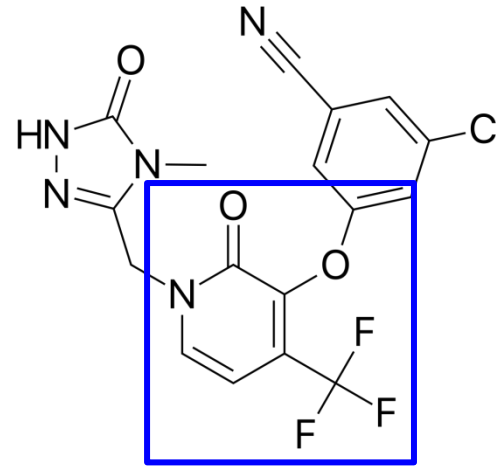


L'Agenzia Europea del Farmaco ha autorizzato l'immissione in commercio di due nuovi farmaci per il trattamento dell' HIV-1: **Delstrigo (doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxil fumarato)**, combinazione a dose fissa in una singola compressa, in monosomministrazione giornaliera, e **Pifeltro (doravirina), un nuovo inibitore non nucleosidico della trascrittasi inversa (NNRTI) da assumere sempre in monosomministrazione giornaliera, in combinazione con altri farmaci antiretrovirali.**

**Agosto 2018**  
**28 Novembre 2018**  
**18 Dicembre 2019 in Italia**

## **Doravirina**

3-cloro-5-[1-[(4-metil-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)metil]-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-3-il]oxibenzonitrile



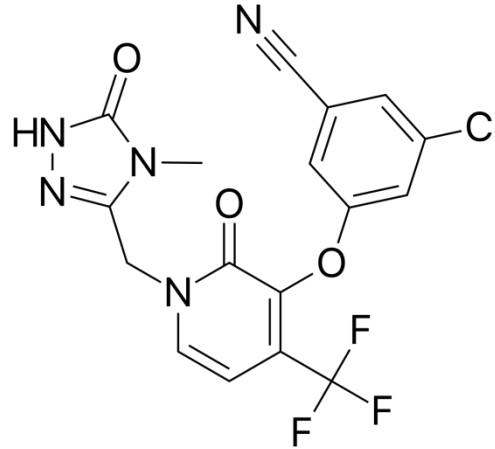
L'Agencia Europea del Farmaco ha autorizzato l'immissione in commercio di due nuovi farmaci per il trattamento dell' HIV-1: **Delstrigo (doravirina/lamivudina/tenofovir disoproxil fumarato)**, combinazione a dose fissa in una singola compressa, in monosomministrazione giornaliera, e **Pifeltro (doravirina), un nuovo inibitore non nucleosidico della trascrittasi inversa (NNRTI) da assumere sempre in monosomministrazione giornaliera, in combinazione con altri farmaci antiretrovirali.**

Nell'agosto 2018, la FDA ha approvato la doravirina con il nome di prodotto Pifeltro e in una compressa combinata doravirina / lamivudina / tenofovir disoproxil fumarato.

# Doravirina

## Doravirina

3-cloro-5-[1-[(4-metil-5-oxo-1H-1,2,4-triazol-3-il)metil]-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-3-il]oxibenzonitrile

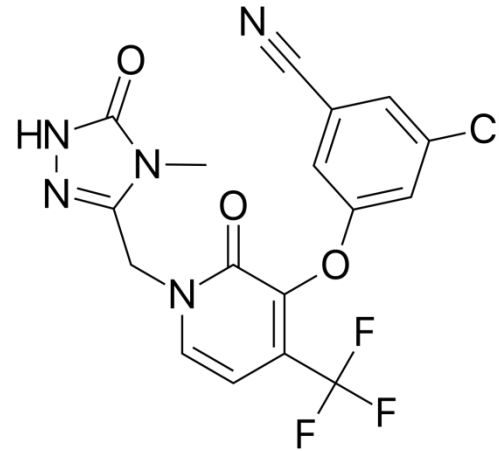


Destinata per il trattamento dell'HIV-1 in pazienti che **non abbiano mai mostrato resistenze agli NNRTI e NRTI, nel caso della terapia di combinazione**, i farmaci hanno dimostrato negli studi registrativi un **miglior profilo lipidico rispetto ad altre opzioni terapeutiche, e risultati promettenti per quanto riguarda il profilo neuropsichiatrico**, in particolare riguardo ai disturbi del sonno (un effetto collaterale comune ad alcune classi di farmaci antiretrovirali).

# Doravirina

## Doravirina

3-cloro-5-[1-[(4-metil-5-oxo-1H-1,2,4-triazol-3-il)metil]-2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-3-il]oxibenzonitrile



In particolare, Doravirina, NNRTI, ha dimostrato un miglior profilo lipidico e **un basso tasso di resistenza**.

La possibilità di essere assunto con o senza cibo e **l'assenza di interazioni clinicamente significative** ( può essere assunto insieme ad altre terapie come, ad esempio, gli anticoncezionali orali ) rende Doravirina **una terapia particolarmente maneggevole**.

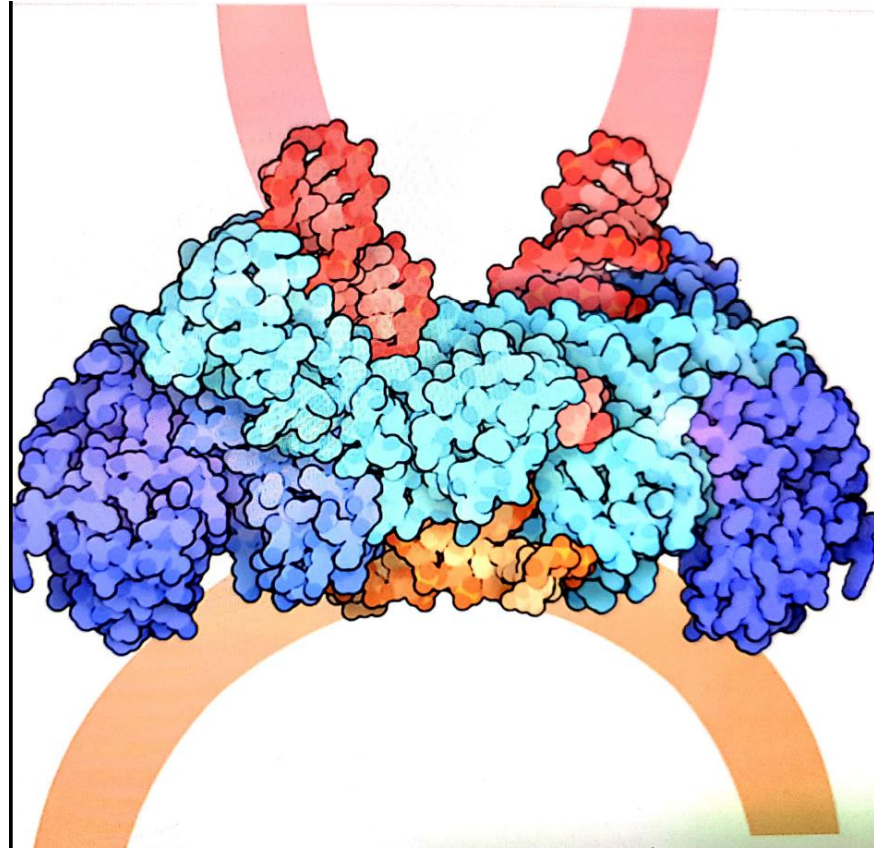
Il farmaco sarà disponibile sia **come compressa singola in monosomministrazione giornaliera**, che con **una compressa a dose fissa di combinazione** ( Doravirina / Tenofovir disoproxil fumarato generico / Lamivudina generico ).

La combinazione di islatravir (ISL) e doravirina (DOR) crea il potenziale per un regime potente, semplice, a 2 farmaci con efficacia comparabile con i regimi approvati che possono essere gravati da alcuni problemi di sicurezza e tossicità a lungo termine.

Islatravir è il primo inibitore nucleosidico della traslocazione della trascrittasi inversa (NRTTI) in sviluppo per il trattamento dell'infezione da HIV-1 con elevata barriera allo sviluppo di resistenza; ha una potenza pari o superiore fino a 10 volte rispetto ad altri farmaci antivirali approvati.



# INTEGRASI



quattro subunità di integrasi (due blu e due azzurre) e tre corti segmenti di DNA che corrispondono ai due capi del segmento di DNA virale (rossi) e al DNA cellulare (arancione) disposto perpendicolarmente. Le due subunità di integrasi nel centro (azzurre) contengono i siti attivi che tagliano e uniscono il DNA, mentre le due subunità di integrasi esterne (blu) hanno solo un ruolo strutturale.