

X^{ème} Edition des Journées régionales d'Actualités sur les Résistances liées au VIH



Dr Gilles PEYTAVIN PharmD PhD
Service de Pharmacologie
CHU X Bichat-CI Bernard
Paris - France

Déclaration Publique d'intérêts pour 2022

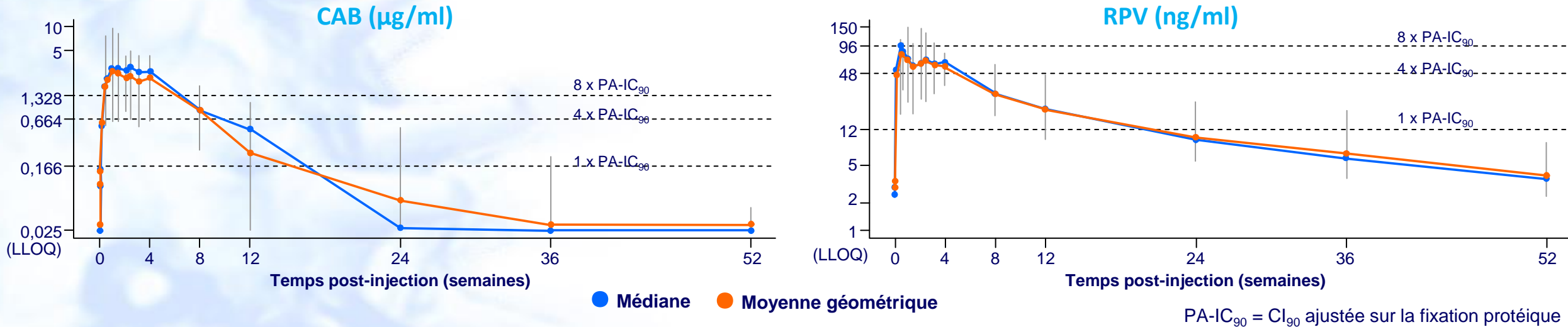
L'auteur de cette présentation a reçu des subventions pour participations à des conférences scientifiques, des formations continues, des honoraires pour des travaux d'expertise et bourses de recherches de différentes firmes pharmaceutiques : Gilead Sciences, MSD, Theratechnologies France et ViiV Healthcare.

Retours des congrès récents : *AIDS Montréal, IWCPHT Barcelone 2022, HIV Glasgow 2022 (1)*

- **CAB/RPV LAIM dans le vaste externe** (*Han K, IAC 2022, Abs. EPB176*)
 - ⇒ Tolérance acceptable
 - ⇒ Expositions PK plasmatiques superposables vs fessiers
- **Monothérapie de CAB LAIM OLI + Q8W dans la PrEP chez des femmes HPTN084** (*Delany-Moretlwe S, IAC 2022, Abs. OALBX0107*)
 - ⇒ Echecs associés à des difficultés d'observance
 - ⇒ 63 grossesses sous CAB LAIM (dont 31 naissances vivantes et aucune malformation congénitale)
 - ⇒ Parenté structurale avec DTG
 - ⇒ MAJ des résultats de TSEPAMO (*Zash R, IAC 2022, Abs. PELBB02*)
 - ⇒ Intérêt d'une co-formulation parentérale LA CAB + contraceptifs (*Young I, CROI 2022, Abs. 80*)
- **Formulation galénique plus dosée de CAB LAIM (400 mg/mL)** (*Benn P, IAC 2022, Abs. PESUB24*)
 - ⇒ $t_{1/2}$ terminale de CAB était 62 % plus courte
 - ⇒ Constante d'absorption de CAB 160 % plus élevée
 - ⇒ Paramètres PK normalisés par la dose de CAB étaient identiques selon les voies d'administration (IM fessier, IM cuisse et SC abdominaux) et pour toutes les doses testées
 - ⇒ Scores moyens de tolérance comparables entre les voies d'administration

CAB + RPV im dans le vaste externe : PK et tolérance (2)

Profils PK Plasma médians (\pm extrêmes) de CAB et RPV après dose unique im chez 15 sujets sains



Paramètres* PK Plasma de CAB et RPV après dose unique im chez 15 sujets sains

	C_{max}	T_{max}	ASC_{last}	C_{min} à S4
CAB (n = 13)	3,38 µg/ml (66,0) [1,02-9,60]	7 jours (7-55)	3,61 h.mg/ml (23,0) [3,15-4,14]	2,56 µg/ml (38,9) (1,17-4,39)
RPV (n = 14)	93,47 ng/ml (37,7) [35,40-155]	5 jours (3-27)	143,89 h.µg/ml (33,0) [84,14-283,23]	56,7 ng/ml (28,5) [47,47-67,74]

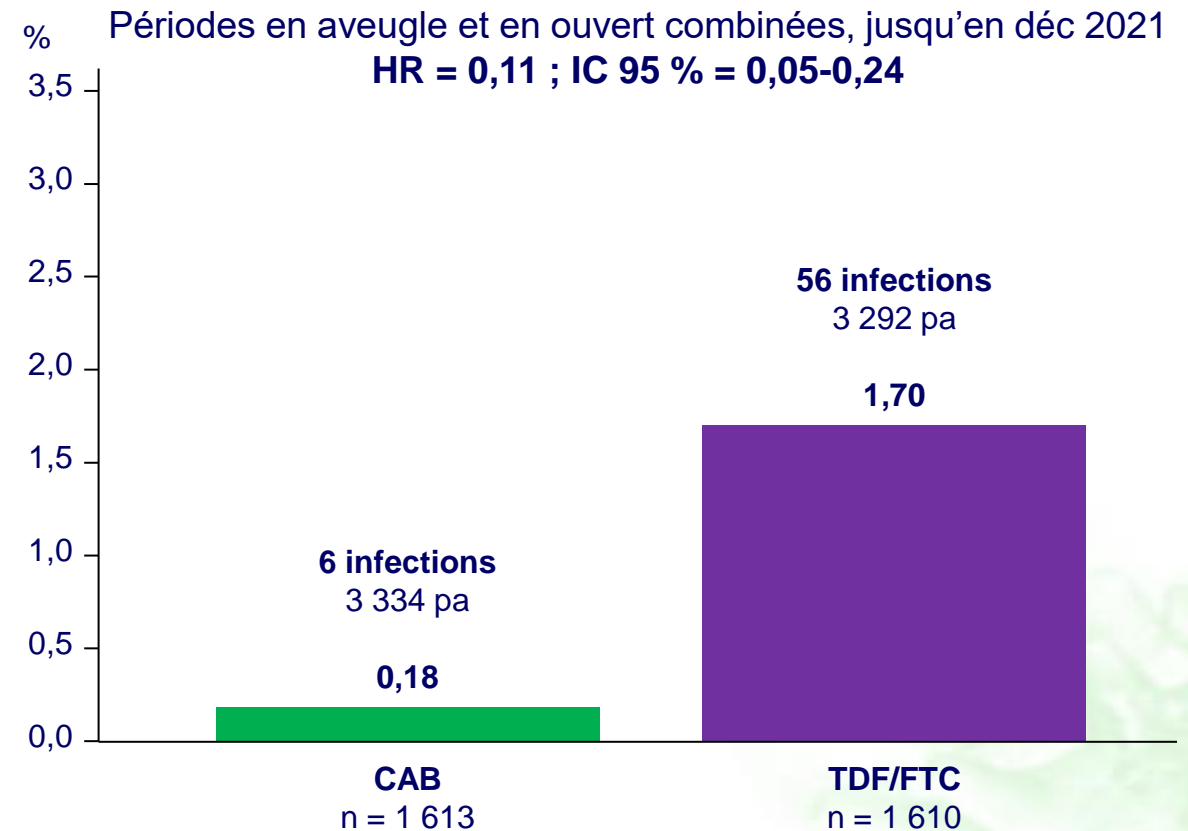
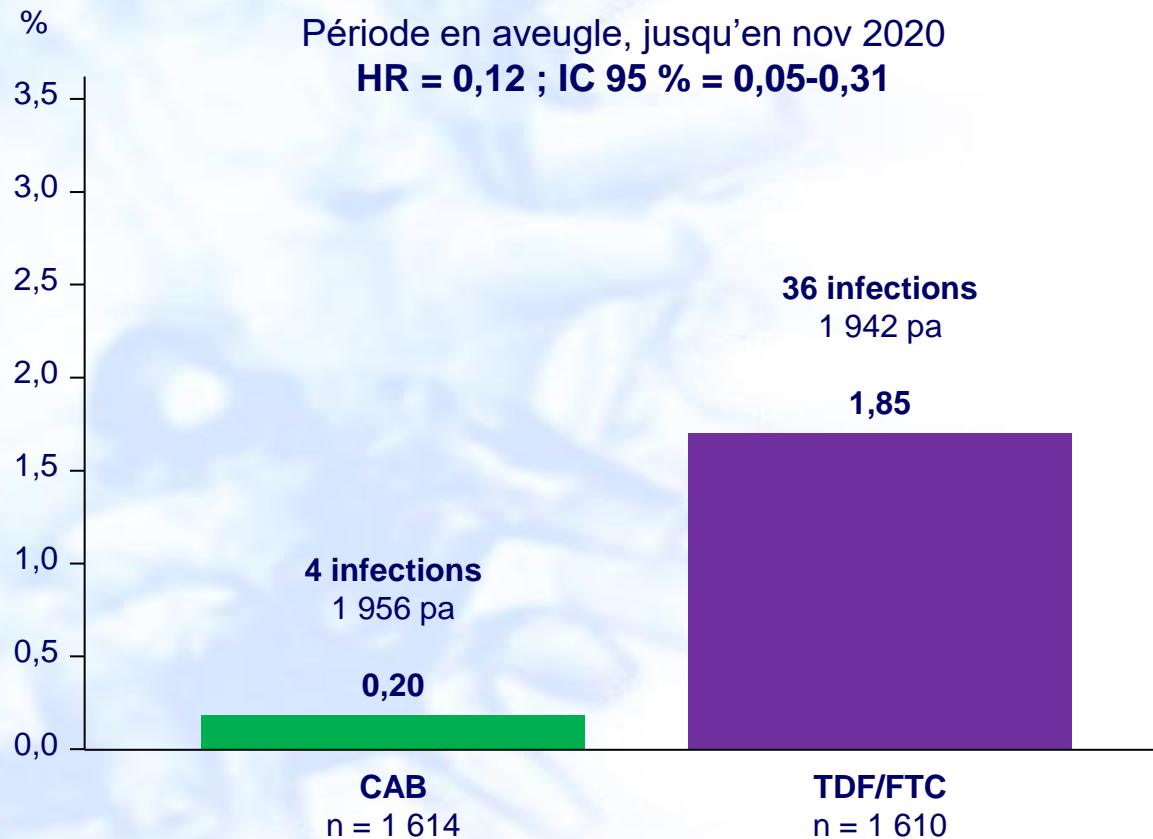
* Moyenne géométrique (CV %) [extrêmes], sauf pour T_{max} médiane (extrêmes)

Retours des congrès récents : *AIDS Montréal, IWCPHT Barcelone 2022, HIV Glasgow 2022 (2)*

- CAB/RPV LAIM dans le vaste externe (*Han K, IAC 2022, Abs. EPB176*)
 - ⇒ Tolérance acceptable
 - ⇒ Expositions PK plasmatiques superposables vs fessiers
- Monothérapie de CAB LAIM OLI + Q8W dans la PrEP chez des femmes HPTN084 (*Delany-Moretlwe S, IAC 2022, Abs. OALBX0107*)
 - ⇒ Echecs associés à des difficultés d'observance
 - ⇒ 63 grossesses sous CAB LAIM (dont 31 naissances vivantes et aucune malformation congénitale)
 - ⇒ Parenté structurale avec DTG
 - ⇒ MAJ des résultats de TSEPAMO (*Zash R, IAC 2022, Abs. PELBB02*)
 - ⇒ Intérêt d'une co-formulation parentérale LA CAB + contraceptifs (*Young I, CROI 2022, Abs. 80*)
- Formulation galénique plus dosée de CAB LAIM (400 mg/mL) (*Benn P, IAC 2022, Abs. PESUB24*)
 - ⇒ $t_{1/2}$ terminale de CAB était 62 % plus courte
 - ⇒ Constante d'absorption de CAB 160 % plus élevée
 - ⇒ Paramètres PK normalisés par la dose de CAB étaient identiques selon les voies d'administration (IM fessier, IM cuisse et SC abdominaux) et pour toutes les doses testées
 - ⇒ Scores moyens de tolérance comparables entre les voies d'administration

Essai HPTN 084 : mise à jour des résultats d'efficacité et de tolérance de CAB im en PrEP chez des femmes (2)

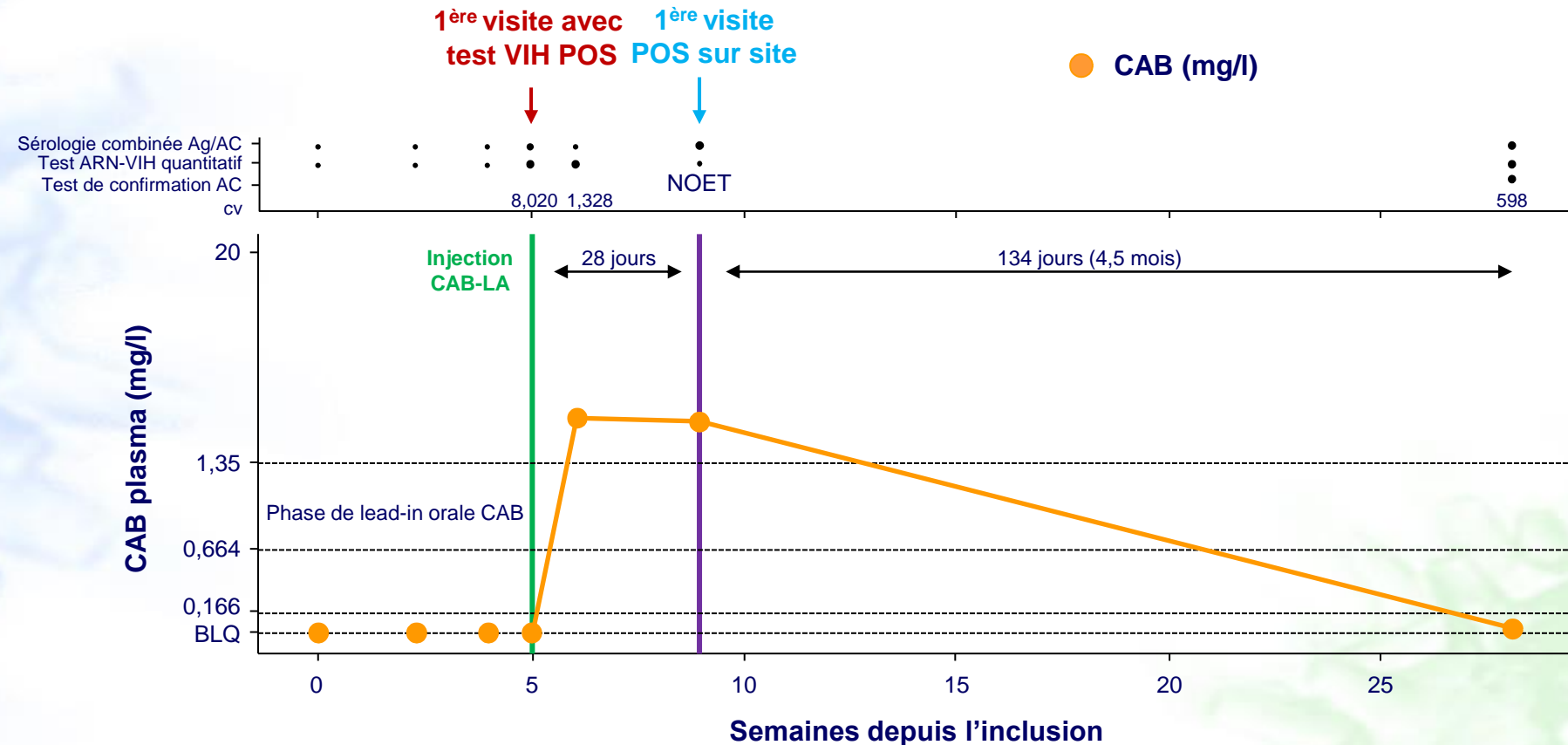
Incidence du VIH : CAB vs TDF/FTC



Essai HPTN 084 : mise à jour des résultats d'efficacité et de tolérance de CAB im en PrEP chez des femmes (5)

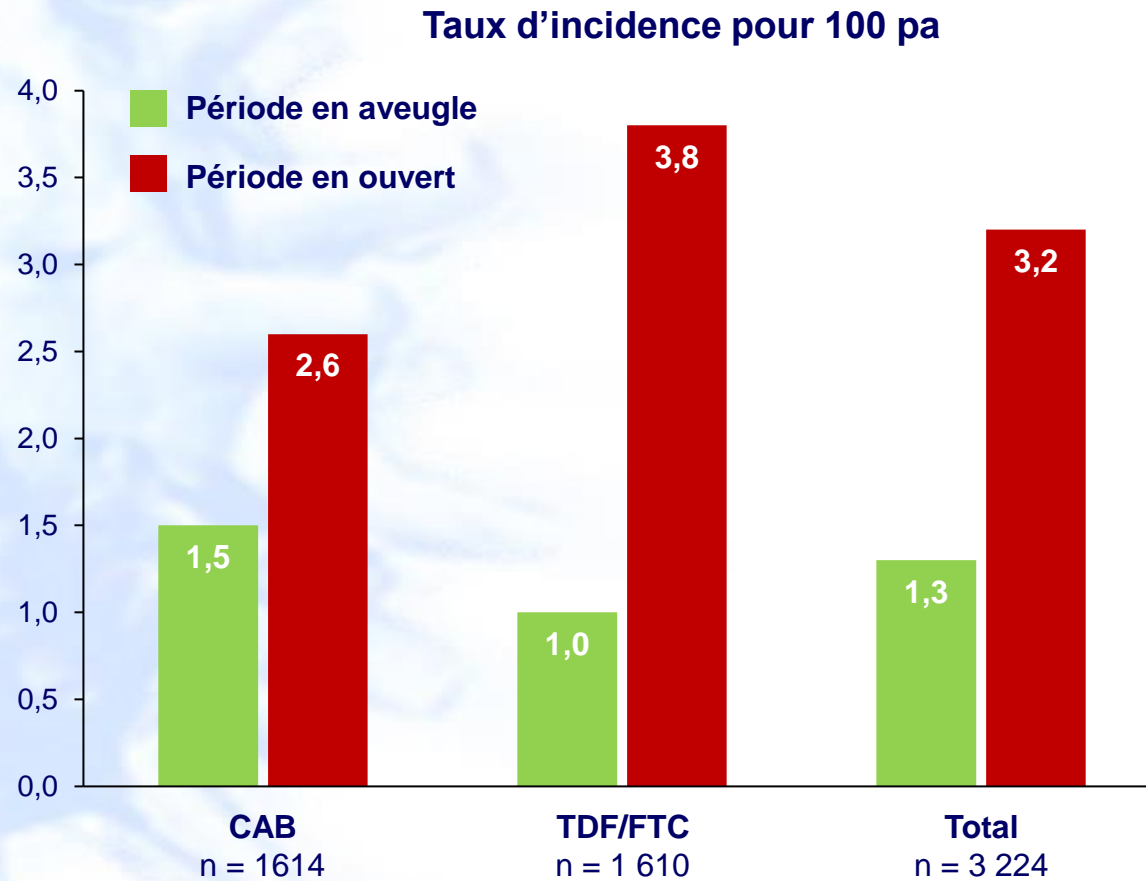
Infections VIH sous CAB : participante C1

- Concentration plasma CAB indétectable pendant la phase de lead-in
- 1^{ère} injection faite le jour du 1^{er} test VIH positif (rétrospectif)
- Le dépistage sur site n'a pas détecté l'infection lors de cette visite
- L'infection a été détectée sur site 28 jours plus tard, et le médicament a été arrêté
- L'infection a été confirmée 4,5 mois plus tard



Essai HPTN 084 : mise à jour des résultats d'efficacité et de tolérance de CAB im en PrEP chez des femmes (6)

Incidence des grossesses : CAB vs TDF/FTC



Issues des grossesses : CAB vs TDF/FTC

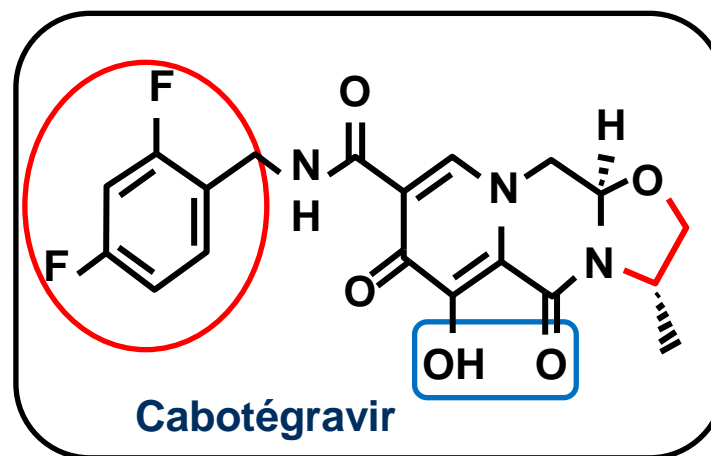
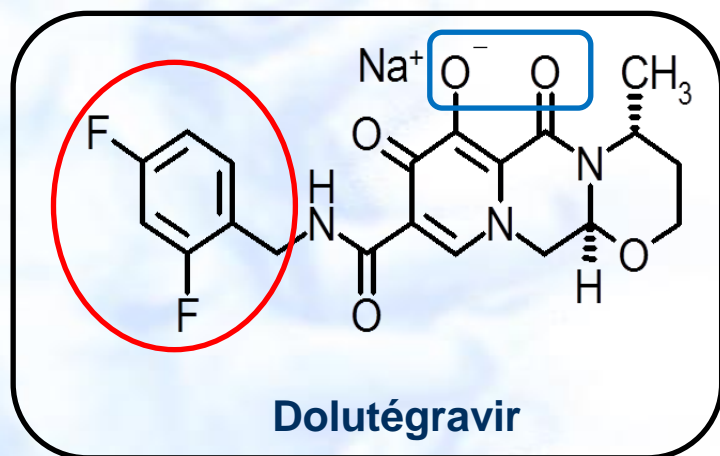
	Total n = 132	CAB n = 63	TDF/FTC n = 69
En cours	57	23	34
Issue de grossesse connue*			
Naissance vivante	61	31	30
Fausse couche			
≥ 37 semaines	0	0	0
20-36 semaines	3	1	2
< 20 semaines**	13	9	4
Malformations congénitales	0	0	0

*incluant les grossesses multiples

**incluant GEU, fausses-couches spontanées et IVG

Grossesses confirmées cumulées	63	69	132
Personne-années cumulées	3 239,1	3 238,3	6 477,3

Structures chimiques développées des anti-intégrases : parenté structurale entre DTG et CAB



Poche de l'intégrase

Ions Mg⁺⁺

CAB is an analog of DTG, and as such has properties in common with it.

CAB and DTG differ by a single carbon atom.

The molecular formulas are $C_{20}H_{19}F_2N_3O_5$ for DTG and $C_{19}H_{17}F_2N_3O_5$ for CAB. The molecular weights are 419.38 and 405.36 g/mol, respectively

Etude TSEPAMO : anomalies de fermeture du tube neural et exposition aux ARV, actualisation 2022 (3)

Différence de prévalence d'AFTN selon l'exposition aux ARV et au VIH, 2014-2022

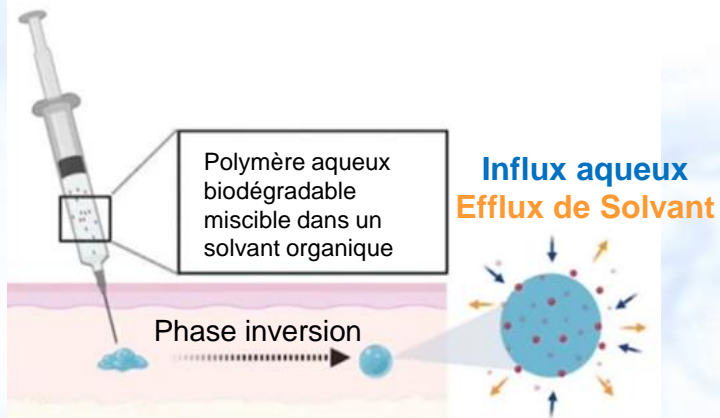
Groupe "Exposé" vs groupe "comparateur"	Différence de prévalence, % (IC 95 %)
DTG à la conception vs traitement ARV sans DTG à la conception	0,00 (-0,07 ; 0,10)
DTG à la conception vs EFV à la conception	0,03 (-0,05 ; 0,12)
DTG à la conception vs DTG instauré au cours de la grossesse	0,04 (-0,06 ; 0,14)
DTG à la conception vs femmes VIH-	0,04 (-0,01 ; 0,13)

- **Conclusions**

- La prévalence des AFTN chez les enfants dont la mère a reçu DTG au moment de la conception a légèrement diminué pour atteindre 0,11% et n'est pas différente de celle observée dans les autres groupes exposés
- Ce résultat conforte les recommandations de l'OMS qui préconisent l'utilisation d'un traitement ARV à base de DTG en 1^{ère} ligne, quel que soit le potentiel de procréation

Co-formulation Long Acting Injectable d'ARV et contraceptif (2)

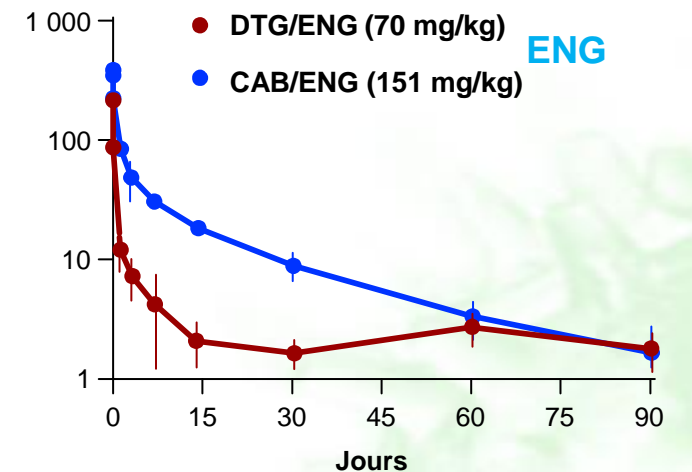
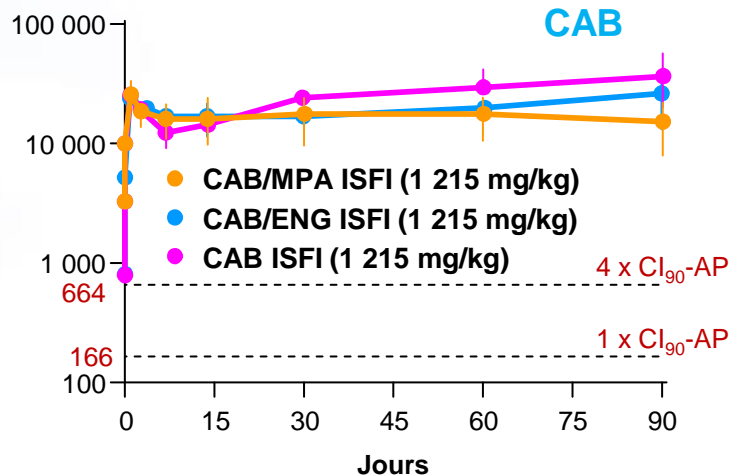
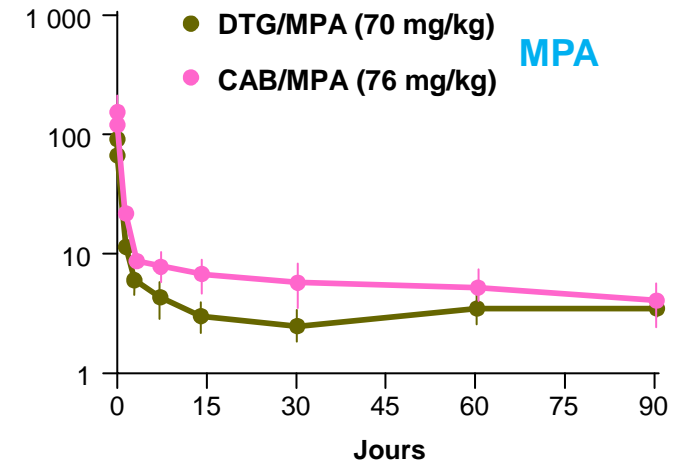
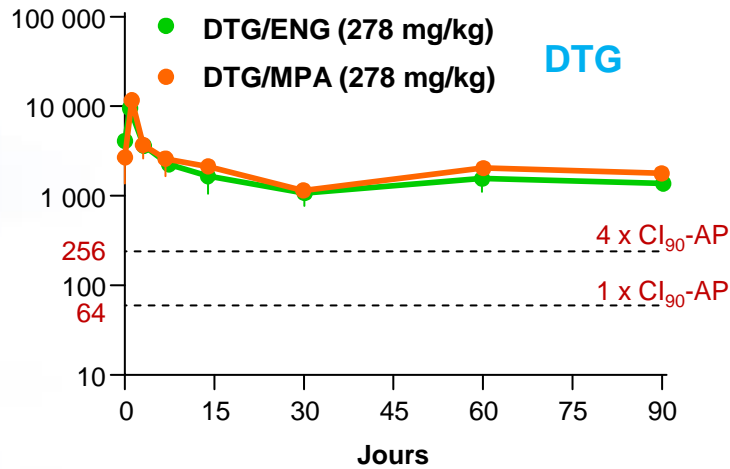
ISFI (*in situ forming implant*)
 Injection sc, effet dépôt et libération lente du principe actif



Mécanismes de libération du principe actif



Profils PK plasmatiques de DTG, CAB, MPA et ENG* (ng/ml)



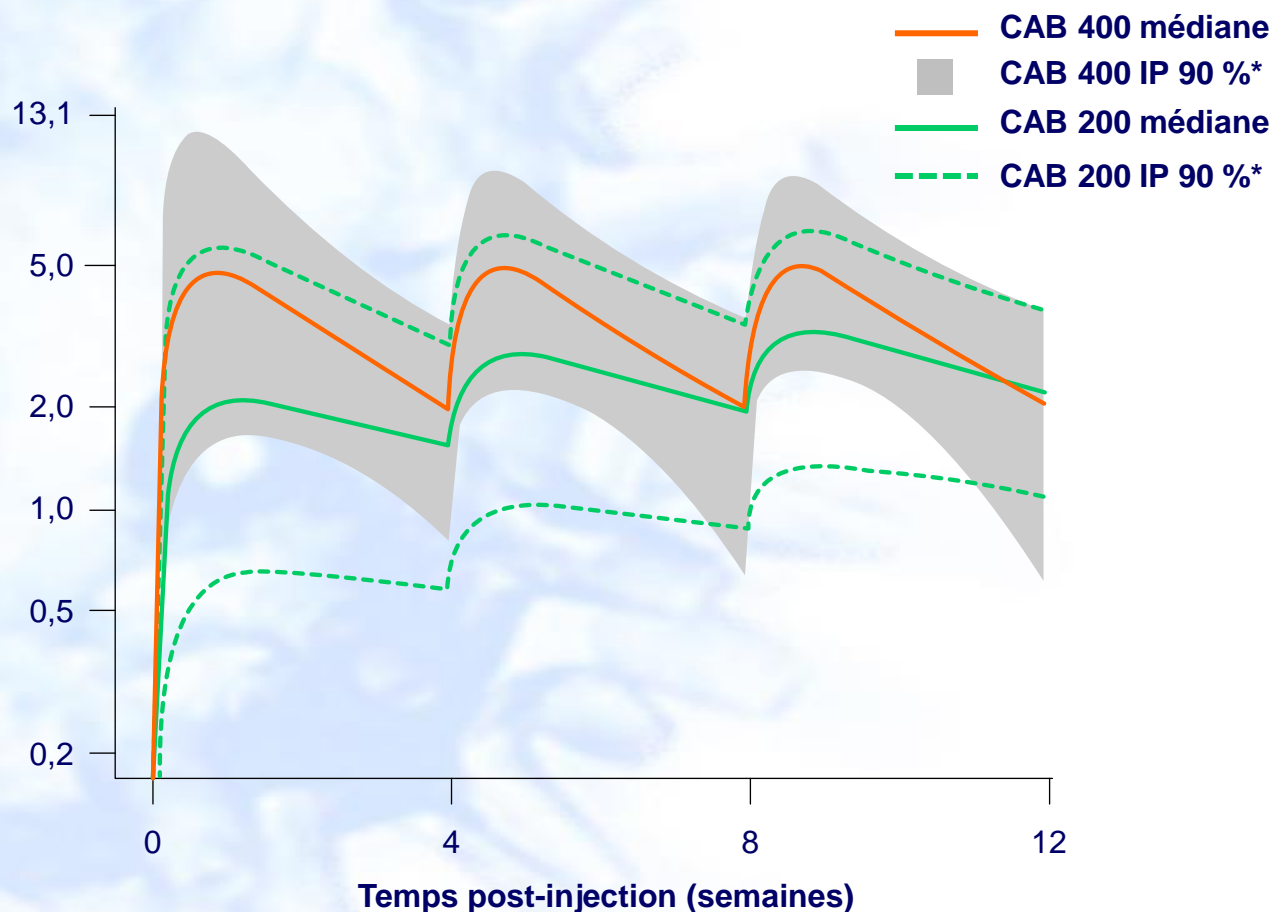
*MPA (acétate de médroxyprogestérone Depo Provera®) ou ENG (etonorgestrel Nexplanon®)

Retours des congrès récents : *AIDS Montréal, IWCPHT Barcelone 2022, HIV Glasgow 2022 (3)*

- CAB/RPV LAIM dans le vaste externe (*Han K, IAC 2022, Abs. EPB176*)
 - ⇒ Tolérance acceptable
 - ⇒ Expositions PK plasmatiques superposables vs fessiers
- Monothérapie de CAB LAIM OLI + Q8W dans la PrEP chez des femmes HPTN084 (*Delany-Moretlwe S, IAC 2022, Abs. OALBX0107*)
 - ⇒ Echecs associés à des difficultés d'observance
 - ⇒ 63 grossesses sous CAB LAIM (dont 31 naissances vivantes et aucune malformation congénitale)
 - ⇒ Parenté structurale avec DTG
 - ⇒ MAJ des résultats de TSEPAMO (*Zash R, IAC 2022, Abs. PELBB02*)
 - ⇒ Intérêt d'une co-formulation parentérale LA CAB + contraceptifs (*Young I, CROI 2022, Abs. 80*)
- Formulation galénique plus dosée de CAB LAIM (400 mg/mL) (*Benn P, IAC 2022, Abs. PESUB24*)
 - ⇒ $t_{1/2}$ terminale de CAB était 62 % plus courte
 - ⇒ Constante d'absorption de CAB 160 % plus élevée
 - ⇒ Paramètres PK normalisés par la dose de CAB étaient identiques selon les voies d'administration (IM fessier, IM cuisse et SC abdominaux) et pour toutes les doses testées
 - ⇒ Scores moyens de tolérance comparables entre les voies d'administration

Nouvelle formulation plus dosée de CAB (400 mg/ml) im ou sc : PK et tolérance (4)

Profils PK plasma prédits de CAB (q4S)



- La $t_{1/2}$ terminale de CAB 400 mg/ml était 62 % plus courte (CAB 200 mg/ml 6,4 semaines) et la constante d'absorption 160 % plus élevée (CAB 200 mg/ml 0,000642 h^{-1}) que celles de CAB 200 mg/ml
- Les paramètres PK normalisés par la dose de CAB pour CAB 400 mg/ml étaient identiques selon les voies d'administration (im fessier, im cuisse et sc abdominaux) et pour toutes les doses testées
- Les concentrations plasma de CAB mesurées après 400 mg/ml q4S sont de l'ordre de celles obtenues pour la dose approuvée de 200 mg/ml (im fessier)
- Les concentrations plasma de CAB simulées après 400 mg/ml q4S sont de l'ordre de celles obtenues pour la dose approuvée de 200 mg/ml, quelle que soit la voie d'administration
- Un intervalle > 4 semaines entre 2 administrations nécessiterait un volume plus important jugé impraticable

* IP 90 % : intervalle de prédiction à 90 %

Retours des congrès récents : *AIDS Montréal, IWCPHT Barcelone 2022, HIV Glasgow 2022* (4)

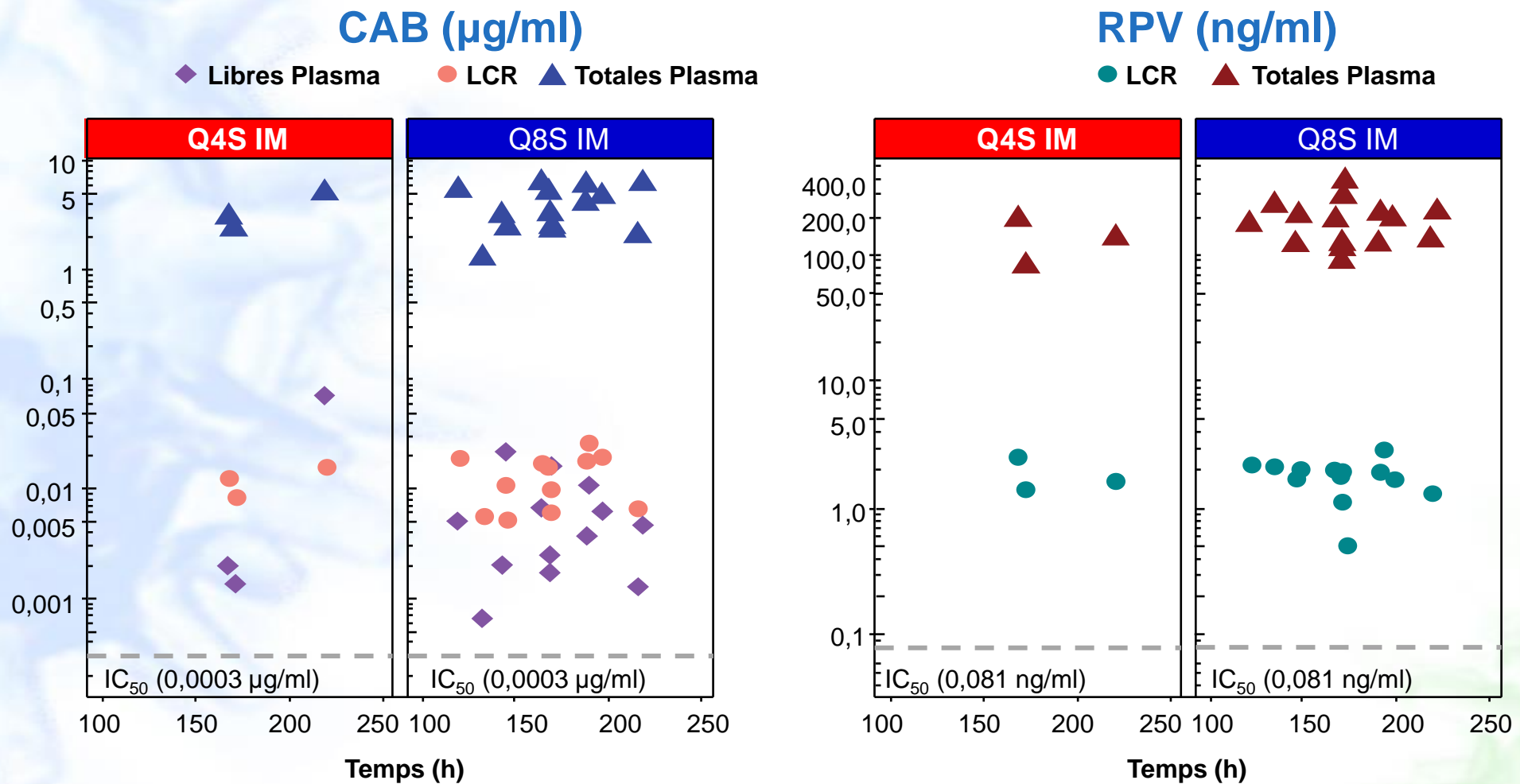
- **Echec de CAB/RPV LAIM Q8W malgré bonne observance** (*Castillo-Mancilla J, invited lecture-1 IWCPHT 2022*)
⇒ Facteurs prédictifs (*Cutrell AG, AIDS 2021*)
- **Indications de CAB/RPV LAIM chez les non-observants de VO ?** (*Castillo-Mancilla J, invited lecture-2 IWCPHT 2022*)
= **Bithérapie CAB/RPV LAIM sur ARN VIH plasma détectable mais avec VIH-1 sensibles à CAB et RPV ?**
⇒ Données du « Compassionate use » (*D'Amico R, HIV Med 2022*)
⇒ Données de Case Report (*Barnett SK, AIDS 2022; Christopoulos KA, CID 2022*)
⇒ Pardonnance des « Long Acting » parentérales vs « Immediate Release » orales ?
- **Concentrations cibles de CAB LAIM « protectrices » en PrEP**
⇒ Chez l'animal, aucune infection VIH après 59 challenges rectal/vaginal pour des concentrations plasmatiques de CAB > 3 x PA-IC90 (498 ng/mL) (*Andrews CD, CROI 2014, Abs 39*)
⇒ Chez l'homme, dans HPTN077 (CAB LAIM Q8W), les concentrations plasmatiques de CAB > 4 x PA-IC90 (664 ng/mL) dans 80 % des cas sur tout le suivi jusqu'à S36 (*Landovitz RJ, PLoS Med 2018*)
⇒ Chez l'homme (sans OLI, dans FLAIR) et après la 1^{ère} injection IM, les concentrations plasmatiques de CAB > 4 x PA-IC90 (664 ng/mL) dans 69 % des cas à J1, 90 % à J3 et 95 % à J7 (*Han K, IWCPHT 2022*)

Retours des congrès récents : *AIDS Montréal, IWCPHT Barcelone 2022, HIV Glasgow 2022 (5)*

- **Diffusion dans les compartiments post CAB/RPV LAIM** (*Flexner C, invited lecture IWCPHT 2022*)
 - ⇒ LCR CAB et RPV (Etude LATTE-2) (*Letendre S, JAC 2019*)
 - ⇒ Tractus génital masculin et féminin : CAB (Etude Phase I) (*Shaik JS, BJCP 2021*)
 - ⇒ Tractus génital masculin et féminin : RPV (Etude SSAT040) (*Else L, IWCPHT 2013, Abs 01*)
- **Influence des coVariables sur la PK plasma de CAB** (*Han K, BJCP 2022*)
 - ⇒ Impact global modeste (+/- 32 %) sur les Cmin et Cmax de CAB (Cf Forest Plot *Figure 5*)
 - ⇒ Impact négligeable de l'ethnie et âge
 - ⇒ Vitesse d'absorption :
 - < 50,9 % chez les femmes
 - > 47,8 % si la dose totale est séparée en 2 IM
 - ↓ avec ↑ IMC et ↓ longueur de l'aiguille
 - ⇒ Clairance > 17,4 % chez les fumeurs
- **Influence des coVariables sur la PK de RPV** (*Neyens M, JAC 2021*)
 - ⇒ Cf Forest Plot *Figure 4*
 - ⇒ Aucun impact significatif sur le plan clinique (*conclusion des auteurs...*)
- **PK DDI** (*Boffito M, invited lecture IWCPHT 2022*)

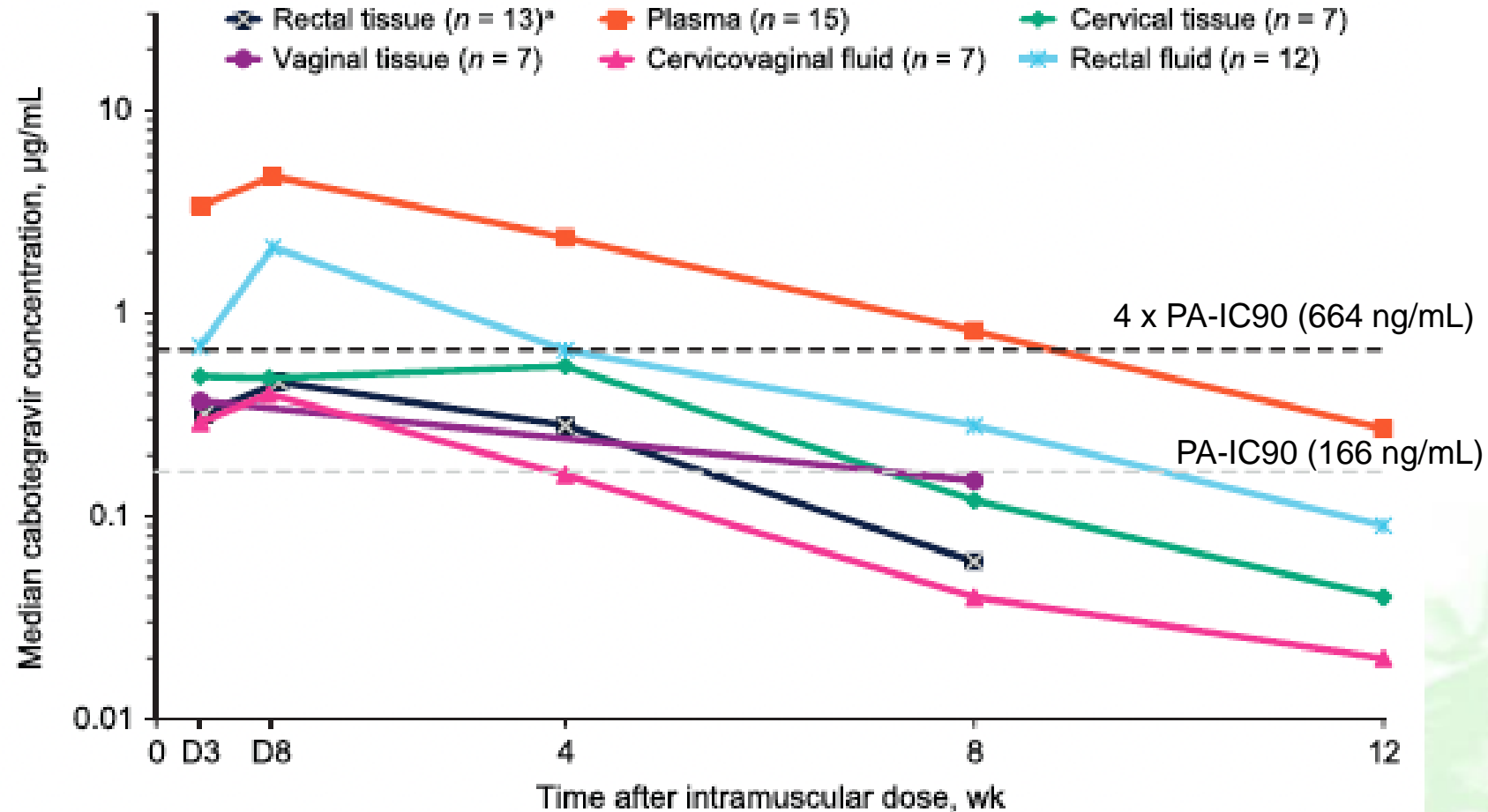
Distribution de CAB et RPV dans le LCR : essai LATTE-2 (3)

Relations entre concentrations dans le Plasma & LCR de CAB & RPV
(J7 +/-3 post-IM)



Distribution de CAB dans le tractus génital masculin et féminin

FIGURE 1 Median cabotegravir concentration–time profiles presented by matrix following a single, ultrasound-guided cabotegravir LA 600-mg intramuscular gluteal injection. Black and grey dashed lines indicate $4 \times$ PA-IC₉₀ = 0.664 $\mu\text{g}/\text{mL}$ and PA-IC₉₀ = 0.166 $\mu\text{g}/\text{mL}$, respectively. Plasma LLOQ = 0.025 $\mu\text{g}/\text{mL}$; fluid LLOQ = 0.0000625 $\mu\text{g}/\text{mL}$; tissue LLOQ = 0.00005 $\mu\text{g}/\text{mL}$. D, day; LA, long-acting; LLOQ, lower limit of quantification; PA-IC₉₀, in vitro protein-adjusted 90% maximal inhibitory concentration.^a Median rectal tissue concentration at Week 12 was less than tissue LLOQ



Distribution de RPV dans le tractus génital masculin et féminin étude SSAT (St Stephen's AIDS Trust) (1)

Objectives:

- **Provide an overview of RPV-LA pharmacokinetics after administration of a single IM dose of 300, 600 & 1200 mg in healthy male (n=6) and female (n=60) subjects (SSAT040)**
- **To determine the effects of subject demographics (gender, race, age, bodyweight, BMI, RPV concentrations) on the pharmacokinetics of RPV-LA in:**
 - plasma (males and females; n=66)
 - female genital tract (cervicovaginal fluid and vaginal tissue; n=60)



Methods:

SSAT040 study population & design

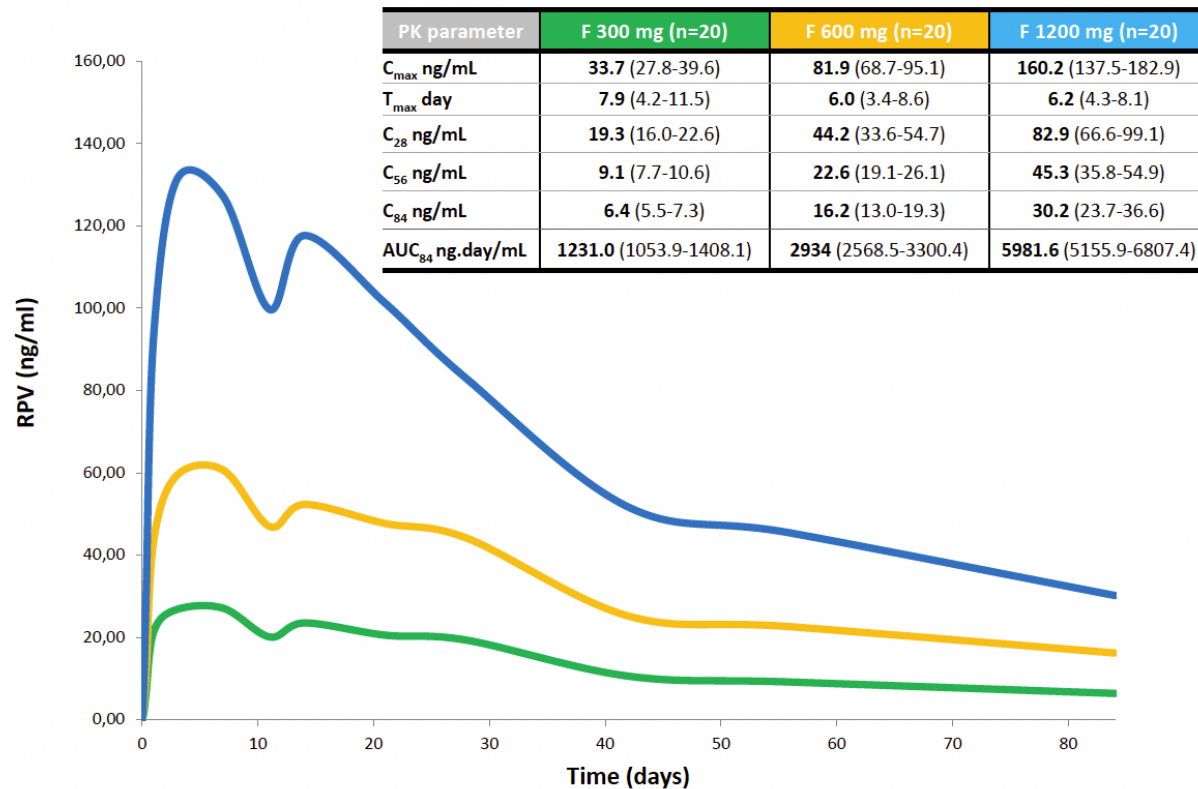
- Prospective, open-label, stratified-dose exploratory study investigating RPV-LA PK in HIV negative volunteers (60 female, 6 male)
 - Female: > 50% of enrolled; self-identified African or African-Caribbean ancestry
- **Females (n=20; per arm):** administered 300, 600 & 1200 mg IM RPV-LA single dose
- **Males (n=6):** administered 600 mg IM RPV-LA single dose
- PK sampling performed over day 0-84 post-dose, in the following matrices:
 - plasma
 - cervicovaginal fluid (CVF; females)
 - rectal fluid (RF; males)
- Tissue biopsies taken at two timepoints (either day 7, 14, 28 or 56)
 - Vaginal tissue (VT; females)
 - Rectal tissue (RT; males)



Distribution de RPV dans le tractus génital masculin et féminin étude SSAT (St Stephen's AIDS Trust) (3)

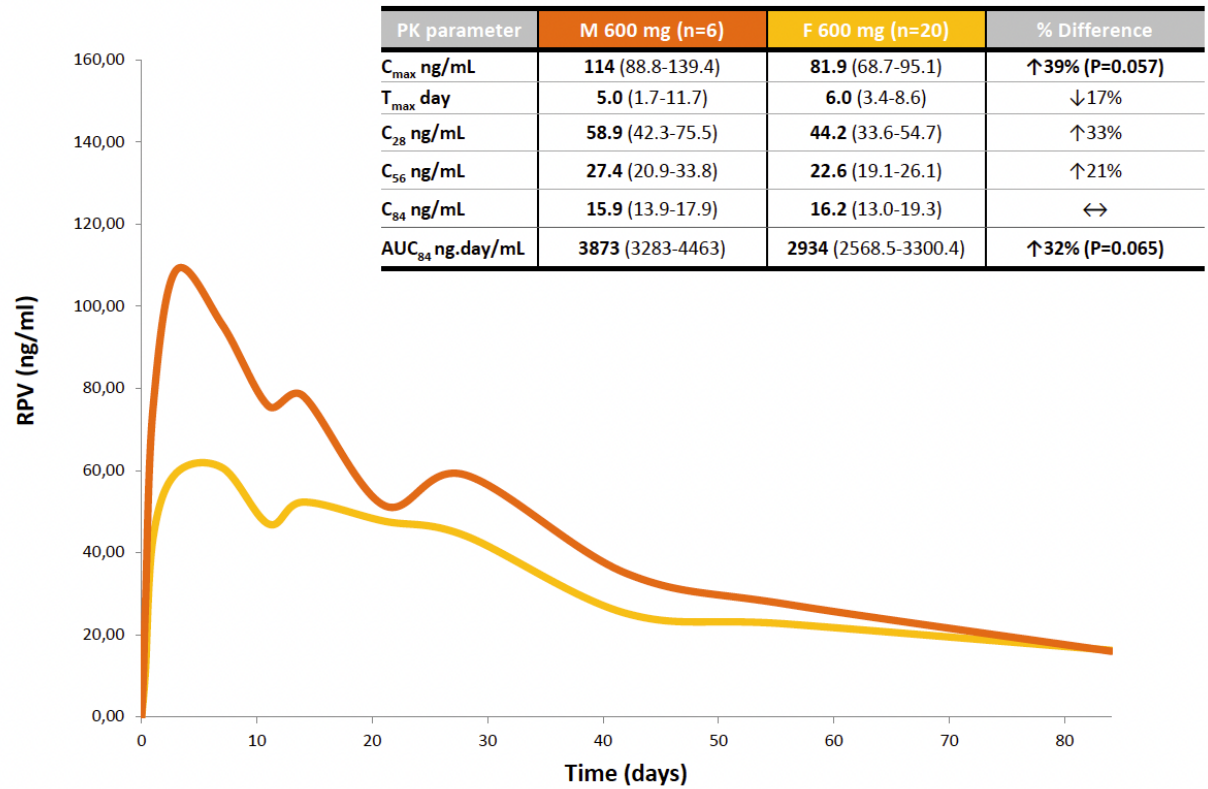
Plasma (female) 300, 600 & 1200 mg doses:

Dose proportionality: geometric mean (90% CI)



Plasma 600 mg doses:

Males vs. females: geometric mean (90% CI)



Distribution de RPV dans le tractus génital masculin et féminin étude SSAT (St Stephen's AIDS Trust) (4)

Results:

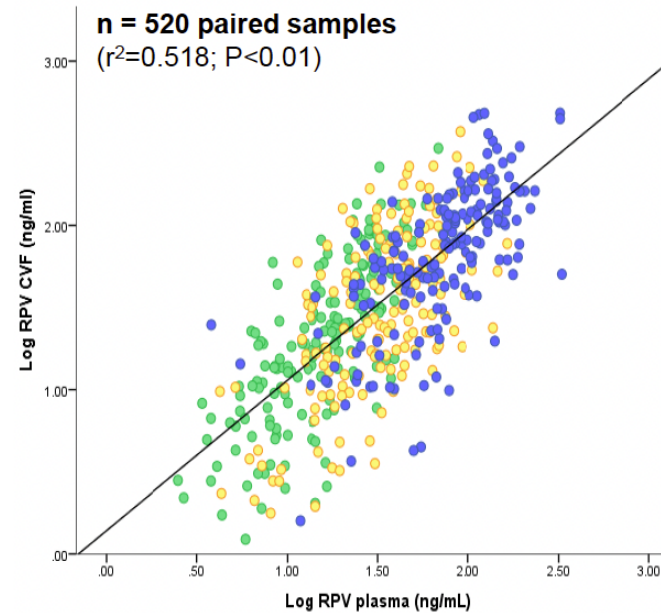
Statistical analysis (systemic; males and females; n=66)

- There was a significant effect of gender and BMI on RPV plasma C_{max}
- female sex and high BMI = \downarrow RPV C_{max}
- Gender (but not BMI) was associated with overall RPV exposure (AUC_{84d})
- No effect of gender and BMI with RPV [plasma] at day 28, 56 & 84
- influence on absorption?
- No effect of age, bodyweight or ethnicity on RPV [plasma] PK

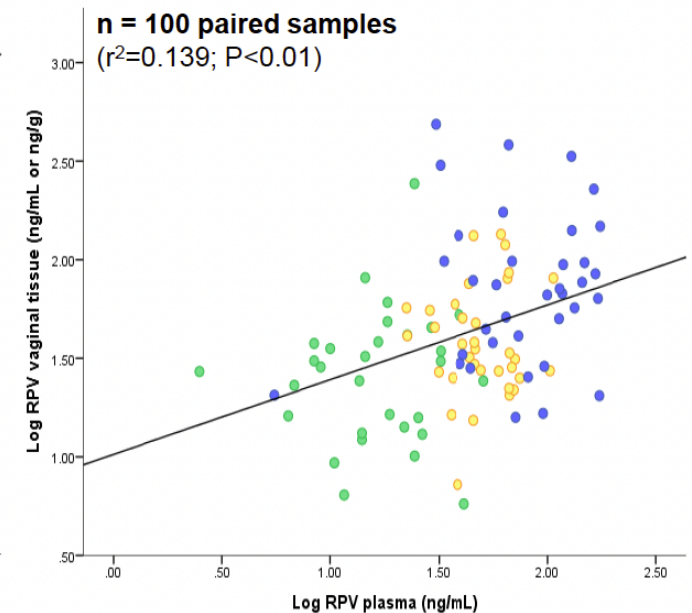


Results:

Correlation between [RPV] in plasma with CVF & VT; stratified by dose



300 mg: $r^2=0.559$; $P<0.01$; n=173
600 mg: $r^2=0.363$; $P<0.01$; n=173
1200 mg: $r^2=0.449$; $P<0.01$; n=174

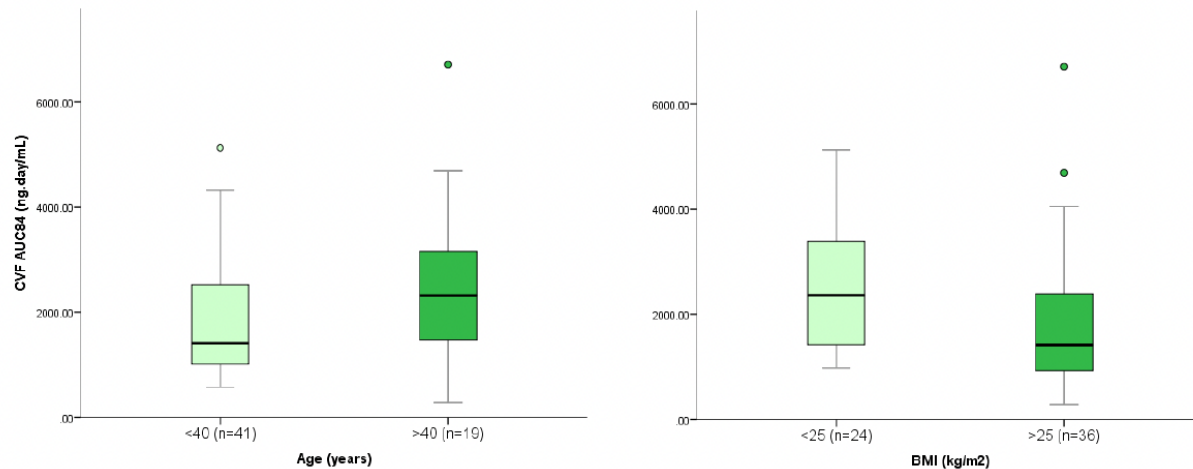


300 mg: not significant; n=30
600 mg: not significant; n=34
1200 mg: not significant; n=36

Distribution de RPV dans le tractus génital masculin et féminin étude SSAT (St Stephen's AIDS Trust) (5)

Predictors of CVF RPV AUC_{84d}

Univariate and multivariate analysis

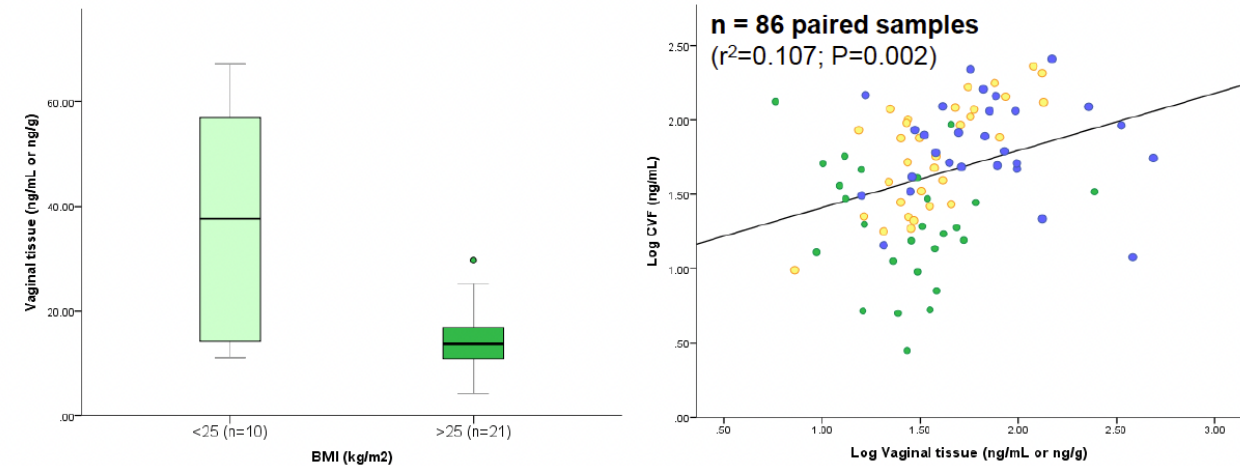


Factor	Univariate models [†]			Final multivariate model ^{††}		
	Estimated coefficient	%effect	P value	Estimated coefficient	%effect	P value
CVF AUC _{84d} (n=60)						
Plasma AUC, ng.day/mL	0.0002	0.04	0.007	0.0002	0.04	0.005
Weight, kg	-0.003	-0.66	0.313			
BMI, ≥25 vs. <25 kg/m ²	-0.178	-33.6	0.014	-0.190	-35.4	0.005
Age, <40 years vs. ≥40 years	-0.126	-25.2	0.105	-0.184	-34.4	0.010
Race, Black vs. Caucasian	0.011	2.64	0.796			

[†] Incorporation into full multivariate model based on P<0.1 ^{††}Final multivariate model based on backwards elimination (P<0.1)

Predictors of VT RPV (day 14)

Univariate and multivariate analysis



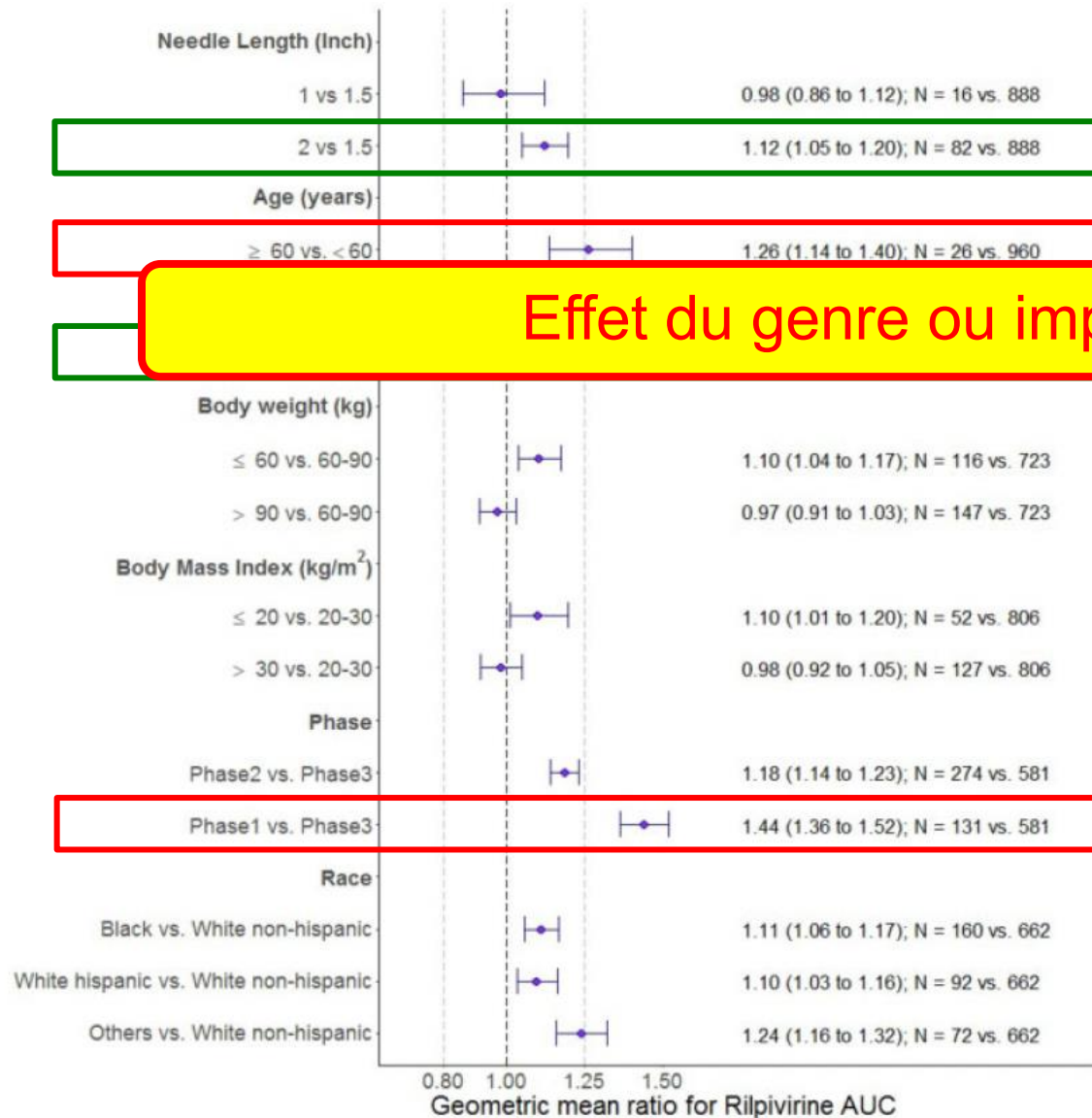
Factor	Univariate models [†]			Final multivariate model ^{††}		
	Estimated coefficient	%effect	P value	Estimated coefficient	%effect	P value
VT day 14 (n=31)						
CVF AUC, ng.day/mL	<0.0001	0.02	0.046			
Weight, kg	-0.006	-1.29	0.212			
BMI, ≥25 vs. <25 kg/m ²	-0.376	-57.3	<0.001	-0.376	-57.9	<0.001
Age, <40 years vs. ≥40 years	-0.005	-1.19	0.480			
Race, Black vs. Caucasian	0.069	17.8	0.348			

[†] Incorporation into full multivariate model based on P<0.1 ^{††}Final multivariate model based on backwards elimination (P<0.1)

Retours des congrès récents : *AIDS Montréal, IWCPHT Barcelone 2022, HIV Glasgow 2022 (6)*

- Diffusion dans les compartiments post CAB/RPV LAIM (*Flexner C, invited lecture IWCPHT 2022*)
 - ⇒ LCR CAB et RPV (Etude LATTE-2) (*Letendre S, JAC 2019*)
 - ⇒ Tractus génital masculin et féminin : CAB (Etude Phase I) (*Shaik JS, BJCP 2021*)
 - ⇒ Tractus génital masculin et féminin : RPV (Etude SSAT040) (*Else L, IWCPHT 2013, Abs 01*)
- Influence des coVariables sur la PK plasma de CAB (*Han K, BJCP 2022*)
 - ⇒ Impact global modeste (+/- 32 %) sur les Cmin et Cmax de CAB (*Cf Forest Plot Figure 5*)
 - ⇒ Impact négligeable de l'ethnie et âge
 - ⇒ Vitesse d'absorption :
 - < 50,9 % chez les femmes
 - > 47,8 % si la dose totale est séparée en 2 IM
 - ↓ avec ↑ IMC et ↓ longueur de l'aiguille
 - ⇒ Clairance > 17,4 % chez les fumeurs
- Influence des coVariables sur la PK de RPV (*Neyens M, JAC 2021*)
 - ⇒ *Cf Forest Plot Figure 4*
 - ⇒ Aucun impact significatif sur le plan clinique (*conclusion des auteurs...*)
- PK DDI (*Boffito M, invited lecture IWCPHT 2022*)

Figure 4. Forest plot for the covariate evaluation of the rilpivirine LA formulation after IM administration using the final model



Effet du genre ou impact de l'IMC ?

shows that rilpivirine AUC_{∞} was highly consistent across different subgroups of covariates evaluated; observed GMR differences fell within the 90% CI of 0.8–1.25 and were considered not clinically relevant. A larger difference was seen for Phase I studies relative to Phase III studies (AUC_{∞} GMR= 1.44, 90% CI= 1.36–1.52), but was considered not relevant as the target population for the rilpivirine LA formulation is people living with HIV, as evaluated in Phase III studies.

Retours des congrès récents : *AIDS Montréal, IWCPHT Barcelone 2022, HIV Glasgow 2022 (7)*

- **Diffusion dans les compartiments post CAB/RPV LAIM** (*Flexner C, invited lecture IWCPHT 2022*)
 - ⇒ LCR CAB et RPV (Etude LATTE-2) (*Letendre S, JAC 2019*)
 - ⇒ Tractus génital masculin et féminin : CAB (Etude Phase I) (*Shaik JS, BJCP 2021*)
 - ⇒ Tractus génital masculin et féminin : RPV (Etude SSAT040) (*Else L, IWCPHT 2013, Abs 01*)
- **Influence des coVariables sur la PK plasma de CAB** (*Han K, BJCP 2022*)
 - ⇒ Impact global modeste (+/- 32 %) sur les Cmin et Cmax de CAB (Cf Forest Plot *Figure 5*)
 - ⇒ Impact négligeable de l'ethnie et âge
 - ⇒ Vitesse d'absorption :
 - < 50,9 % chez les femmes
 - > 47,8 % si la dose totale est séparée en 2 IM
 - ↓ avec ↑ IMC et ↓ longueur de l'aiguille
 - ⇒ Clairance > 17,4 % chez les fumeurs
- **Influence des coVariables sur la PK de RPV** (*Neyens M, JAC 2021*)
 - ⇒ Cf Forest Plot *Figure 4*
 - ⇒ Aucun impact significatif sur le plan clinique (*conclusion des auteurs...*)
- **PK DDI** (*Boffito M, invited lecture IWCPHT 2022*)

PK DDI avec CAB RPV LA IM (1)

Drugs that should not be co-administered with CAB + RPV LA



Antibacterials

- Rifabutin
- Rifampicin
- Rifapentine

Anticonvulsants

- Carbamazepine
- Eslicarbazepine
- Oxcarbazepine
- Phenobarbital (phenobarbitone)
- Phenytoin
- Primidone

Antifungals

- Griseofulvin

Antipsychotics/ neuroleptics

- Thioridazine
- Ziprasidone

Cancer therapies

- Bexarotene
- Enzalutamide
- Ifosfamide
- Vinblastine

Herbals/supplements/vitamins

- Ginkgo biloba
- St John's Wort

Hypertension/heart failure agents

- Bosentan

Other

- Modafinil

Steroids

- Betamethasone
- Dexamethasone

Liverpool HIV Interactions Checker, CAB + RPV LA
Available at: https://www.hiv-druginteractions.org/view_all_interactions/611530 (accessed Nov 2021)

PK DDI avec CAB RPV LA IM (2)

● Do Not Coadminister
 ■ Potential Interaction
 ▲ Potential Weak Interaction
 ◆ No Interaction Expected



Results Key

	CAB LA, PrEP	CAB/RPV (LA)
African Potato	■	■
Artemisinin	◆	■
Astemizole	◆	■
Azithromycin	◆	■
Betamethasone	◆	●
Bexarotene	◆	●
Bosentan	◆	●
Carbamazepine	●	●
Chloroquine		
Chlorpromazine		
Ciprofloxacin		
Cisapride		
Citalopram		
Clarithromycin		
Clobazam		
Cocaine		
Dexamethasone (full dose)		
Dexamethasone (low dose)		
Docetaxel		
Domperidone		
Donepezil	◆	■
Doxorubicin	◆	■
Echinacea	◆	■
Enzalutamide	●	●
Erythromycin	◆	■
Escitalopram	◆	■
Eslicarbazepine	●	●
Flucloxacillin	■	●
Fluconazole	◆	■
Ginkgo biloba	◆	●
Griseofulvin	■	●
Guggulsterone	◆	■
Halofantrine	◆	■
Haloperidol	◆	■
Hops (Humulus lupulus)	◆	■

Hydroxychloroquine	◆	■
Ifosfamide	◆	●
Levofloxacin	◆	■
Levomepromazine	◆	■
Liquorice (Glycyrrhiza glabra)	◆	■
Malabar nut tree (Justicia adhatoda, Adhatoda vasica)	■	■
Meglumine antimoniate	◆	■
Methotrexate (Amethopterin)	■	■
Modafinil	◆	●
Moxifloxacin	◆	■
Rifapentine	●	●
Sodium stibogluconate	◆	■
Sotalol	◆	■
St John's Wort	●	●
Sulpiride	◆	■
Tamoxifen	◆	■
Terfenadine	◆	■
Terlipressin	◆	■
Thioridazine	◆	●
Topotecan	◆	■
Toremifene	◆	■
Ursodeoxycholic acid	◆	■
Vinblastine	◆	●
Ziprasidone	◆	●

Prudence !!

- 1- Anticoagulants et intramusculaire (3 mL)
- 2- Inducteurs enzymatiques
- 3- Co-médications favorisant les allongements QT (RPV)

CAB vs FTC/TDF en PrEP

	CAB	FTC/TDF
Stratégie	Monothérapie	Bithérapie
Activité(s)	VIH-1 et VIH-2	VIH-1, VIH-2 et VHB
Voie d'administration	VO puis IM (Fesses, Vaste externe)	VO
Schéma d'administration	OLI : 30 mg VO (M1) puis 600 mg IM Q4W puis 600 mg IM Q8W	1 cp (200/300 mg) QD en continu ou intermittent (2 cps à J-1 sexe, 1 cp J+1 sexe puis 1 cp à J2)
Début de protection/challenges rectal/vaginal	VO : dès la 1 ^{ère} dose (CAB > 4 x PA-IC₉₀) IM (sans OLI) : 69 % à J1, 90 % à J3 et 95 % à J7	Dès les 1 ^{ères} doses dans le plasma Dans le tissu rectal FTC à J1 puis TFV J2
Durée de protection	Après la 1 ^{ère} dose IM 2 mois Ensuite, 5 à 7 fois la T _{1/2SS} = 5,6 à 11,5 semaines	7-15 jours pour élimination complète
Métabolisme	UGT1A1 / UGT1A9	Intracellulaire en FTC-TriPhosphate et TFV-DiPhosphate
Élimination(s)	Biliaire	Rénales (transporteurs d'efflux)
DDI	Anticoagulants / Inducteurs enzymatiques	Néphrotoxiques (AINS, etc.)
Populations cibles	Inobservants de la PrEP orale, jeunes femmes vulnérables, précaires, problèmes de déglutition	A risque de contamination VIH
Questions	Surveillance virologique ? Coût ? Contraception associée ? Tolérance ? Femmes en âge de procréer ? Autres sites ou voies d'administration (Cf Transgenres), interactions, etc.	

Conclusion : données manquantes sur CARLA

- 1) *Femmes enceintes ?*
- 2) *Nécessité d'une contraception efficace ?*
- 3) *Stratégie Pédiatrique ?*
- 4) *Compartiments (liquide séminal) ?*
- 5) *Prises de poids sous INI 2G VO (Physiopathologie & Quid de CAB LAIM) ?*
- 6) *Autres galéniques (sc) ?*
- 7) *Auto-administration parentérale ?*

Merci de votre attention !