

# TDM-protocol (fos)amprenavir

## 1. Beschreven relaties tussen spiegel en antiviraal effect

- PI-naïeve patiënten: een farmacokinetisch-dynamisch model is ontwikkeld om de relatie te evalueren tussen amprenavirplasmaspiegels en virologische respons in 56 HIV-geïnfecteerde patiënten die werden behandeld met amprenavirmonotherapie gedurende vier weken. Maximale virale suppressie werd bereikt met een gemiddelde *steady-state* amprenavirdalspiegel van 0,40 mg/l ( $EC_{90}$  0,228 mg/l,  $EC_{95}$  0,318 mg/l,  $EC_{99}$  0,658 mg/l). De dalspiegel en de gemiddelde plasmaspiegel waren betere predictoren dan de piekspiegel.<sup>1</sup>
- PI-voorbehandelde patiënten: bij een prospectief onderzoek met 49 HIV-geïnfecteerde patiënten die PI-resistent waren, werd 2 dd amprenavir/ritonavir 600/100 mg gegeven met twee of meer NRTI's. De amprenavirdalspiegel in week 8 was een sterke predictor van virologische respons in week 12. De amprenavir  $C_{min}$ -grenswaarde die de beste virologische respons voorspelde was 1,25 mg/l ( $p=0,02$ ).<sup>2</sup> Deze concentratie resulteerde in een gemiddelde daling van 1,0  $\log_{10}$  in virale *load*. Hogere concentraties resulteerden niet in betere virologische respons.<sup>3</sup>
- Een aantal onderzoeken heeft een relatie aangetoond tussen virologische respons en amprenavir *inhibitory quotient* (IQ), virtueel IQ, genotypisch IQ, of genormaliseerd IQ.<sup>3-7</sup> Deze onderzoeken waren echter beperkt van omvang; er werd gebruikgemaakt van amprenavir en niet van fosamprenavir, en de gebruikte lijst van PI-mutaties is inmiddels enigszins achterhaald.
- Zoals kan worden verwacht geldt ook bij gebruik van fosamprenavir (prodrug van amprenavir) bij patiënten met PI-mutaties dat er relaties tussen amprenavirspiegels en (G)IQ en virologische respons kunnen worden gevonden. Pellegrin *et al.* hebben in het Zephironderzoek 121 patiënten geïncludeerd die werden behandeld met fosamprenavir/ritonavir 2 dd 700/100 mg naast eventueel andere HIV-medicatie.<sup>8</sup> Het GIQ werd berekend aan de hand van de lijst: L10I/R/V/F, L33/F, M36I, 46I/L, I54M/L/T/V, I62V, L63P, A71I/L/V/T, G73A/C/F/T, V82A/F/T/S, I84V en L90M. De afkapwaarde voor spiegels was 1,6 mg/l waarbij 79% van de patiënten met een spiegel boven deze waarde een virologische respons hadden vs. 31% van de patiënten met een amprenavirdalspiegel beneden deze waarde. Voor GIQ bleek het afkappunt 0,30 mg/l per mutatie te zijn: hierboven had 90% een respons vs. slechts 10% met een  $GIQ < 0,30$ .

- In de praktijk lijkt het genotypisch IQ goed te werken. Hierbij wordt de amprenavirdalspiegel (uitgedrukt in mg /l per mutatie) gedeeld door het aantal PI-mutaties uit de reeks L10I/R/V/F, L33/F, M36I, 46I/L, I54M/L/T/V, I62V, L63P, A71I/L/V/T, G73A/C/F/T, V82A/F/T/S, I84V en L90M. Bij een gemiddelde dalspiegel van 1,4 mg/l bij fosamprenavir/ritonavir 2 dd 700/100 mg zoals gevonden door Pellegrin *et al.*<sup>8</sup>, zal het GIQ > 0,30 mg/l per mutatie zijn als er maximaal vier PI-mutaties zijn uit bovenstaande lijst. Bij bijvoorbeeld vijf tot zeven PI-mutaties kan worden overwogen fosamprenavir hoger te doseren. Bij meer dan zeven PI-mutaties is er weinig effect meer van (fos)amprenavir te verwachten, omdat dan zulke hoge amprenavirconcentraties moeten worden nagestreefd dat er waarschijnlijk te veel bijwerkingen zullen optreden. In alle gevallen is het belangrijk de amprenavirdalspiegel goed te monitoren en zo nodig de dosering aan te passen.

## 2. Beschreven relaties tussen spiegel en toxiciteit

- Een dosisescalatieonderzoek (amprenavir 2 dd 150 mg tot 1200 mg) toonde een toegenomen risico op het optreden van misselijkheid met oplopende dosering en amprenavirplasmaspiegels (de gemiddelde piekspiegel voor amprenavir 2 dd 150 mg en 1200 mg was respectievelijk 2,00 mg/l en 9,1 mg/l.<sup>9</sup>)
- Een farmacokinetisch onderzoek waarin amprenavir 2 dd 1200 mg en fosamprenavir 2 dd 1395 tot 1860 mg werden vergeleken, liet een toegenomen incidentie zien van misselijkheid, buikpijn en diarree in de amprenavirformulering. De piekspiegel voor amprenavir was in de amprenavirgroep 30% hoger dan in de fosamprenavirgroep. Het was echter onduidelijk of deze toxiciteit een relatie had met de amprenavirspiegels in de verschillende formuleringen.<sup>10</sup>
- Hoewel de amprenavirpiekspiegel in Sadler's onderzoek was gerelateerd aan een toegenomen kans op hoofdpijn ( $p=0,01$ ) en orale paresthesieën ( $p=0,02$ ), toonde een logistisch regressiemodel geen significante associatie tussen amprenavir-exposure en toxiciteit.<sup>1</sup>

## 3. Overige relevante informatie

- De populatiefarmacokinetiekcurve van 2 dd fosamprenavir/ritonavir 700/100 mg is verkregen uit een onderzoek met 24 patiënten.<sup>11</sup> De hieronder beschreven therapeutische ranges zijn gebaseerd op een concentratieratio van 0,22 voor PI-naïeve patiënten (streefwaarde is 0,40 mg/l gedeeld door dalspiegel in de populatie van 1,8 mg/l) en 0,89 voor PI-voorbehandelde

patiënten (streefwaarde 1,6 mg/l gedeeld door dalspiegel in de populatie van 1,8 mg/l). Men dient op te passen bij het interpreteren van spiegels afgenomen binnen twee uur na inname van fosamprenavir omdat het onzeker is of de spiegels tijdens deze absorptiefase goed corresponderen met de dalspiegel 12 uur na inname.

- De amprenavirdalconcentratie wordt niet sterk beïnvloed door de hoogte van de ritonavirconcentratie of de ritonavirdosering.<sup>12</sup> Bij dosisverhoging is het derhalve het meest zinvol om de dosering fosamprenavir te verhogen.

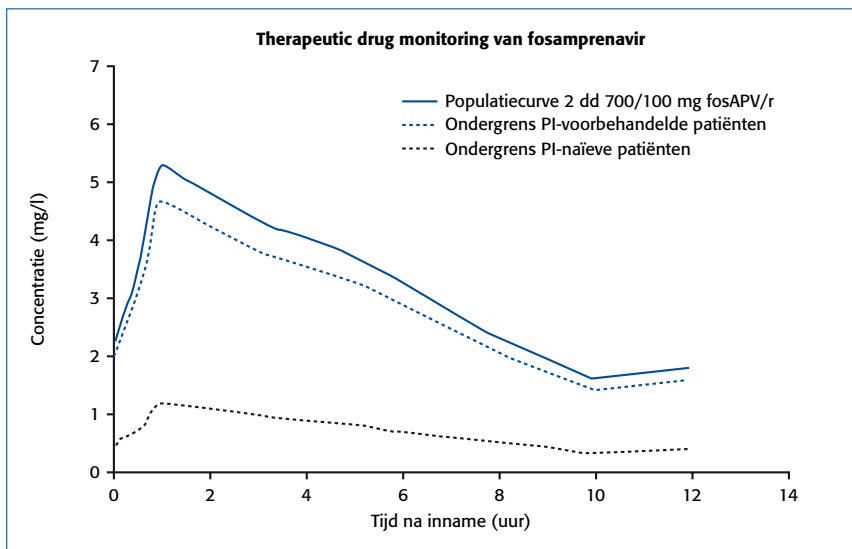
#### 4. Adviezen

- Wisselende spiegels: bespreek belang van geregelde inname van medicatie.
- Bij PI-voorbehandelde patiënten: vraag om resistentiegegevens (bij voorkeur als spiegelaanvraag binnenkomt).

##### *Fosamprenavir/ritonavir 2 dd 700/100 mg:*

- Indien afname minder dan twee uur na inname: geef advies, maar vraag of volgend sample meer dan twee uur na inname kan worden afgenomen voor betere interpretatie.
- Voor PI-naïeve patiënten, indicatiecontrole: bij dalspiegel  $< 0,4$  mg/l of CR  $< 0,22$ : bespreek belang therapietrouw en herhaal spiegelaanvraag.
- Alle PI-naïeve patiënten en vermoeden van subtherapie: als dalspiegel  $< 0,4$  mg/l of CR  $< 0,22$ : verhoog dosering naar 2 dd fosamprenavir/ritonavir 1400/100 mg en herhaal spiegelaanvraag.
- Voor PI-voorbehandelde patiënten en indicatiecontrole: als dalspiegel  $< 1,6$  mg/l of CR  $< 0,89$ : bespreek belang therapietrouw en herhaal spiegelaanvraag.
- Voor PI-voorbehandelde patiënten en vermoeden van subtherapie: als dalspiegel  $< 1,6$  mg/l of CR  $< 0,89$ : verhoog dosering naar 2 dd fosamprenavir/ritonavir 1400/100 mg en herhaal spiegelaanvraag.
- Alle patiënten en vermoeden van intoxicatie: hoewel geen duidelijke relaties tussen spiegels en bijwerkingen zijn bewezen, kan bij voldoende hoge spiegels (bijvoorbeeld dalspiegel  $> 1,8$  mg/l of CR  $> 1,0$ ) een dosisverlaging naar 2 dd amprenavir/ritonavir 450/100 mg worden overwogen; herhaal dan wel snel spiegelaanvraag om subtherapie te voorkomen. Doserende van fosamprenavir zonder ritonavir wordt niet aanbevolen. Eventueel zou fosamprenavir/ritonavir in een dergelijke situatie nog 1 dd kunnen worden gedoseerd (bijvoorbeeld 1 dd 700/100 mg).

## 5. Populatiecurves/therapeutische range



| Tijd | Populatie fosAPV/r<br>2 dd 700/100 mg | CR 0,22 | CR 0,89 |
|------|---------------------------------------|---------|---------|
| 0,0  | 2,2                                   | 0,48    | 1,96    |
| 0,5  | 3,5                                   | 0,77    | 3,12    |
| 0,8  | 5,0                                   | 1,10    | 4,45    |
| 1,0  | 5,3                                   | 1,17    | 4,72    |
| 1,5  | 5,0                                   | 1,10    | 4,45    |
| 2,0  | 4,8                                   | 1,06    | 4,23    |
| 2,5  | 4,5                                   | 0,99    | 4,01    |
| 3,0  | 4,3                                   | 0,95    | 3,83    |
| 4,0  | 4,0                                   | 0,88    | 3,56    |
| 5,0  | 3,7                                   | 0,81    | 3,29    |
| 8,0  | 2,3                                   | 0,51    | 2,05    |
| 10,0 | 1,6                                   | 0,35    | 1,42    |
| 12,0 | 1,8                                   | 0,40    | 1,60    |

## Referenties

1. Sadler BM, Gillotin C, Lou Y, Stein DS. Pharmacokinetic and pharmacodynamic study of the human immunodeficiency virus protease inhibitor amprenavir after multiple oral dosing. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45:30-7.
2. Peytavin G, Lamotte C, Marcelin AGea. Predictivity of amprenavir (APV) plasma concentrations on virological response in HIV-infected patients treated with APV/ritonavir (RTV) containing regimen: a Genophar substudy. 3rd International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy, April 11-13, 2002, Washington DC, USA, abstract 7.7.
3. Marcelin AG, Lamotte C, Delaunay C, Ktorza N, Ait MH, Cacace R, et al. Genotypic inhibitory quotient as predictor of virological response to ritonavir-amprenavir in human immunodeficiency virus type 1 protease inhibitor-experienced patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2003;47:594-600.
4. De Luca A, Baldini F, Cingolani A, Di Giambenedetto S, Hoetelmans RM, Cauda R. Deep Salvage With Amprenavir and Lopinavir/Ritonavir: Correlation of Pharmacokinetics and Drug Resistance With Pharmacodynamics. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004; 35:359-66.
5. Phillips E, Tseng A, Walker S, Loutfy M, Walmsley S, Tailor S, et al. The use of virtual inhibitory quotient (VIQ) in antiretroviral (ART)-experienced patients taking amprenavir / lopinavir combinations. 9th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Seattle, 2002, abstract no.130.
6. Stein DS, Lou Y, Johnson M, Randall S, and for the PROB2004 study team. PK/PD analysis of variables that influence antiviral response in children treated with amprenavir (APV) containing combination antiviral therapy (PROB2004). 2nd International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy, April 2-4, 2001 Noordwijk, the Netherlands, abstract 5.6.
7. Valer L, Gonzalez de RD, de MC, Martin-Carbonero L, Gonzalez-Lahoz J, Soriano V. Impact of drug levels and baseline genotype and phenotype on the virologic response to amprenavir/ritonavir-based salvage regimens. *AIDS Patient Care STDS* 2004;18:1-6.
8. Pellegrin I, Coureau G, Dupon M, Morlat P, Lazaro E, Fleury H, et al., and ANRS CO3 Aquitaine Cohort. Clinically relevant interpretation of genotype and pharmacokinetics parameters for resistance to fosamprenavir/ritonavir based regimens in ART-experienced patients: Zephir study. 13th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Denver, Colorado, February 5-9, 2006 (abstract 638).
9. Sadler BM, Hanson CD, Chittick GE, Symonds WT, Roskell NS. Safety and pharmacokinetics of amprenavir (141W94), a human immunodeficiency virus (HIV) type 1 protease inhibitor, following oral administration of single doses to HIV-infected adults. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43:1686-92.
10. Wood R, Arasteh K, Stellbrink HJ, Teofilo E, Raffi F, Pollard RB, et al. Six-week randomized controlled trial to compare the tolerabilities, pharmacokinetics, and antiviral activities of GW433908 and amprenavir in human immunodeficiency virus type 1-infected patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48:116-23.
11. Wire MB, Ballow C, Preston SL, Hendrix CW, Piliero PJ, Lou Y, et al. Pharmacokinetics and safety of GW433908 and ritonavir, with and without efavirenz, in healthy volunteers. *AIDS* 2004;18:897-907.
12. Arvieux C, Tribut O. Amprenavir or fosamprenavir plus ritonavir in HIV infection: pharmacology, efficacy and tolerability profile. *DRUGS* 2005;65:633-59.