

### 1. Beschreven relaties tussen spiegel en antiviraal effect

- PI naïeve patienten: een farmacokinetisch/-dynamisch model is ontwikkeld om de relatie te evalueren tussen amprenavir plasmaspiegels en virologische respons in 56 HIV – geïnfecteerde patienten die werden behandeld met amprenavir monotherapie gedurende 4 weken. Maximale virale suppressie werd bereikt met een gemiddelde steady-state dalspiegel amprenavir 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 [1].
- PI voorbehandelde patienten: in een prospectief onderzoek met 49 HIV–geïnfecteerde patienten die PI resistent waren, werd 2 dd amprenavir/ritonavir 600/100 mg gegeven met 2 of meer NRTIs. De amprenavir dalspiegel op week 8 was een sterke predictor van virologische respons op week 12. De amprenavir  $C_{min}$  grenswaarde die het beste virologische response voorspelde was 1.25 mg/l ( $p=0.02$ ) [2]. Deze concentratie resulteerde in een gemiddelde daling van 1.0  $\log_{10}$  in virale load. Hogere concentraties resulteerden niet in betere virologische respons [3].
- Een aantal onderzoeken heeft een relatie aangetoond tussen virologisch respons en amprenavir inhibitory quotient (IQ), virtueel IQ, genotypisch IQ, of genormaliseerd IQ [3-7]. Deze onderzoeken waren echter beperkt van omvang, er werd gebruik gemaakt van amprenavir en niet fosamprenavir, en de gebruikte lijst van PI mutaties is inmiddels enigszins achterhaald.
- Zoals verwacht kan worden geldt ook bij gebruik van fosamprenavir (prodrug van amprenavir) in patiënten met PI mutaties dat er relaties tussen amprenavir spiegels en (G)IQ en virologische respons gevonden kunnen worden. Pellegrin et al. hebben in het Zephir onderzoek 121 patiënten geïncludeerd die behandeld werden met fosamprenavir/ritonavir 2 dd 700/100mg naast evt. andere HIV medicatie [8]. 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 amprenavir dalspiegel beneden deze waarde. Voor GIQ bleek het afkappunt 0.30 mg/L/mutatie te zijn: hierboven had 90% een response vs. slechts 10% met een GIQ < 0.30.
- In de praktijk lijkt het genotypisch IQ goed te werken. Hierbij wordt de amprenavir dalspiegel (uitgedrukt in mg/L/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 700/100mg zoals gevonden door Pellegrin et al. [8], zal het GIQ > 0.30 mg/L/mutatie zijn als er maximaal 4 PI mutaties zijn uit bovenstaande lijst. Bij bijv. 5-7 PI-mutaties kan overwogen worden fosamprenavir hoger te doseren. Bij meer dan 7 PI-mutaties is er weinig effect meer van (fos)amprenavir te verwachten omdat dan zulke hoge amprenavir concentraties nagestreefd moeten worden dat er waarschijnlijk te veel bijwerkingen zullen optreden. In alle gevallen is het belangrijk de amprenavir dalspiegel goed te monitoren en zonodig de dosering aan te passen.

### 2. Beschreven relaties tussen spiegel en toxiciteit

- Een dosis-escalatie onderzoek (amprenavir 2dd 150 mg tot 1200 mg) toonde een toegenomen risico voor het optreden van misselijkheid met oplopende dosering en amprenavir plasmaspiegels (de gemiddelde piekspiegel voor amprenavir 2dd 150 mg en 1200 mg waren 2.00 mg/l en 9.1 mg/l, respectievelijk [9]).
- Een farmacokinetisch onderzoek waarin amprenavir 2dd 1200 mg en fosamprenavir 2dd 1395 tot 1860 mg werd vergeleken, liet een toegenomen incidentie van misselijkheid, buikpijn, en diarree zien in de amprenavir formulering. De piek amprenavirspiegel in de amprenavir groep was 30 % hoger dan in de fosamprenavir groep. Het was echter onduidelijk of deze toxiciteit een relatie had met de amprenavir spiegels in de verschillende formuleringen [10].
- Hoewel de amprenavir piekspiegel was gerelateerd aan een toegenomen kans op hoofdpijn ( $p=0.01$ ) en orale paresthesieën ( $p= 0.02$ ) in Sadler's onderzoek, toonde een logistisch regressiemodel geen significante associatie tussen amprenavir exposure en toxiciteit [1].

### 3. Overige relevante informatie

- De populatie farmacokinetiek curve van 2 dd fosamprenavir/ritonavir 700/100 mg is verkregen uit een studie met 24 patiënten [11]. De therapeutische ranges zoals hieronder beschreven 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 2 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 amprenavir dalconcentratie wordt niet sterk beïnvloed door de hoogte van de ritonavir concentratie of de ritonavir dosering [12]. Bij dosisverhoging is het derhalve het meest zinvol om de fosamprenavir dosering te verhogen.

### 4. Adviezen

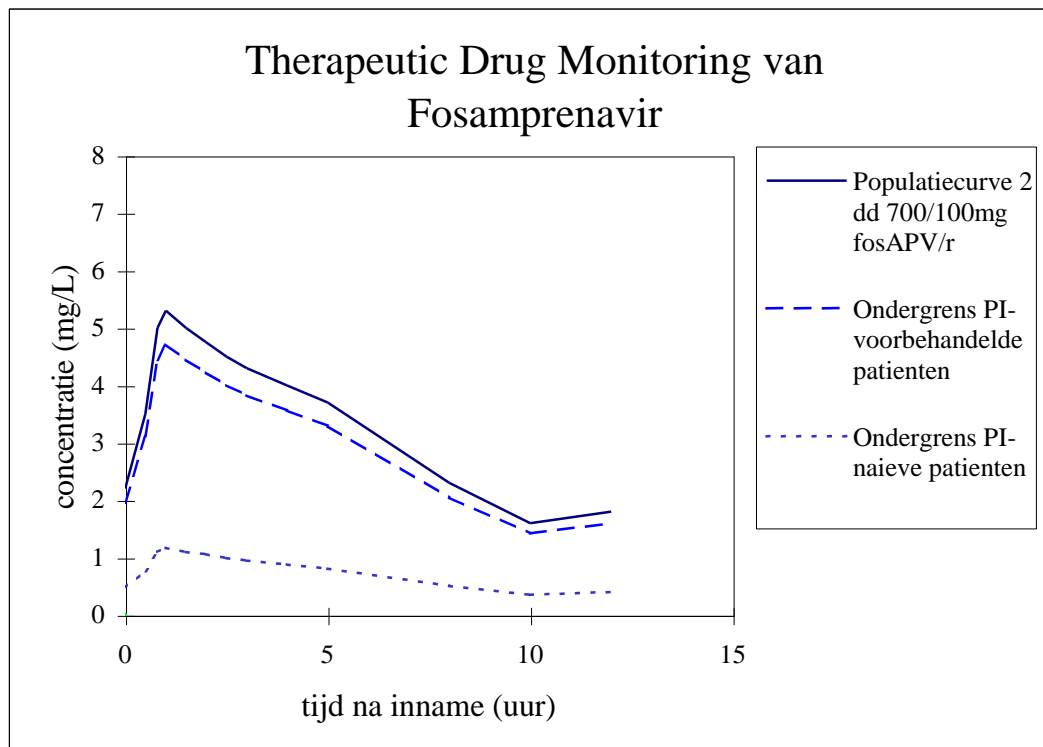
- Wisselende spiegels: bespreek belang van geregelde inname van medicatie
- Bij PI-voorbehandelde patiënten: vraag om resistentiegegevens (bij voorkeur als spiegelaanvraag binnenkomt)

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

- Indien afname < 2 uur na inname: geef advies, maar vraag of volgend sample > 2 uur na inname afgenomen kan worden voor betere interpretatie
- Voor PI-naïeve patienten, indicatie Controle: bij dalspiegel < 0.4 mg/l of CR < 0.22: bespreek belang therapietrouw en herhaal spiegelaanvraag
- Alle PI-naïeve patienten + vermoeden van subtherapie: als dalspiegel < 0.4 mg/l of CR < 0.22: verhoog dosering naar 2 dd fosamprenavir/ritonavir 1400/100mg en herhaal spiegelaanvraag.
- Voor PI-voorbehandelde patienten + indicatie Controle: als dalspiegel < 1.6 mg/l of CR < 0.89: bespreek belang therapietrouw en herhaal spiegelaanvraag
- Voor PI-voorbehandelde patienten: + vermoeden van subtherapie: als dalspiegel < 1.6 mg/l of CR < 0.89: verhoog dosering naar 2 dd fosamprenavir/ritonavir 1400/100mg en herhaal spiegelaanvraag
- Alle patienten; vermoeden van intoxicatie: hoewel geen duidelijke relaties tussen spiegels en bijwerkingen zijn bewezen, kan bij voldoende hoge spiegels (bijv. dalspiegel > 1.8 mg/l of CR > 1.0) een dosisverlaging naar 2 dd amprenavir/ritonavir 450/100mg overwogen worden; herhaal dan wel snel spiegelaanvraag om subtherapie te voorkomen. Dosereren van fosamprenavir zonder ritonavir wordt niet aanbevolen. Evt. zou fosamprenavir/ritonavir in een dergelijke situatie nog 1dd gedoseerd kunnen worden (bijv. 1 dd 700/100mg).

## 5. Populatiecurves/therapeutische range

### Fosamprenavir/ritonavir



Beheerder: Stafmedewerker  
Onderzoek

Vindplaatsen: HIV vraagbakkers

**Apotheek Radboudumc**

Versiedatum: 27-08-2014

tijd	populatie fAPV/r	CR 0.22	CR 0.89
	2 dd 700/100		
0.0	2.20	0.48	1.96
0.5	3.50	0.77	3.12
0.8	5.00	1.10	4.45
1.0	5.30	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

- 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**:30-37.
- Peytavin G, Lamotte C, Marcelin AG, et al. 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* 2002.
- Marcelin AG, Lamotte C, Delaugerre 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.
- 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**:359-366.
- 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* 2002.
- Stein DS, Lou Y, Johnson M, Randall S, for the Pst. 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]* 2004.
- Valer L, Gonzalez de Requena D, de Mendoza C, 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.
- Pellegrin I, Coureau G, Dupon M, Morlat P, Lazaro E, Fleury H, et al. 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)* 2006.

Beheerder: Stafmedewerker  
Onderzoek

Versiedatum: 27-08-2014

**Apotheek Radboudumc**

Vindplaatsen: HIV vraagbakers

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**:1686-1692.
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**:116-123.
11. Wire MB, Ballou 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**:633-659.