

Pilotstudie Lopimune versus Kaletra bij gezonde vrijwilligers

Farmacokinetiek van twee generieke combinatieproducten met lopinavir en ritonavir voor hiv-geïnfekteerde kinderen

C.T.M.M. de Kanter^{ab*}, E.P.H. Colbers^{ab}, Q. Fillekes^{ab}, A. Hoitsma^c en D.M. Burger^{ab}

^a Apotheek/Klinische Farmacie, UMC St Radboud Nijmegen.

^b Nijmegen Institute for Infection, Inflammation and Immunology (N4i), UMC St Radboud Nijmegen.

^c Clinical Research Centre Nijmegen, UMC St Radboud Nijmegen.

* Correspondentie: k.dekanter@akf.umcn.nl.

Kernpunten

- Er zijn geen geschikte en goedkope coformuleringen van proteaseremmers beschikbaar voor hiv-geïnfekteerde kinderen in ontwikkelingslanden.
- In India zijn twee generieke combinatiepreparaten met lopinavir en ritonavir voor kinderen ontwikkeld.
- Deze generieke preparaten moeten met voedsel worden ingenomen om een goede blootstelling te kunnen garanderen.

Highly active anti-retroviral therapy (HAART) heeft geresulteerd in een belangrijke reductie van morbiditeit en mortaliteit van hiv-geïnfekteerde volwassenen en kinderen. De met hiv geassocieerde mortaliteit bij kinderen is met 70% gedaald sinds de introductie van proteaseremmer-bevattende combinaties [1, 2]. Belangrijke factoren voor een succesvolle behandeling van kinderen zijn de beschikbaarheid van farmacokinetische gegevens om de juiste doseringen vast te stellen en de beschikbaarheid van geschikte formuleringen voor kinderen [3]. De *Guidelines for the use of antiretroviral agents in pediatric HIV infection* [3] adviseren bij kinderen die nog niet eerder zijn behandeld, de behandeling te starten met twee nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTI's) in combinatie met een non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI) of een proteaseremmer (PI). De Wereldgezondheidsorganisatie adviseert voor ontwikkelingslanden de proteaseremmers te reserveren voor de tweedelijnsbehandeling [4]. Wanneer een proteaseremmer nodig is, adviseren beide richtlijnen de combinatie lopinavir + ritonavir als eerste keus, omdat hiervan doseergegevens bij kinderen en een geschikte kinderformulering beschikbaar zijn, zoals Kaletra-drink en Kaletra-kindertabletten. Naast de bewaarconditie van de drank (koelkast) vormen de kosten van de drank en de kindertabletten in ontwikkelingslanden echter grote problemen. De laatste jaren is hier meer aandacht voor en is het generieke fabrikanten toegestaan HAART-combinaties te produceren tegen lagere kosten. Cipla is een generieke fabrikant uit India die eerder Triomune Baby (stavudine 6 mg, lamivudine 30 mg en nevirapine 50 mg) en Triomune Junior (stavudine 12 mg, lamivudine 60 mg en nevirapine 100 mg) op de markt bracht. Deze door de

Abstract

Pilot study of Lopimune versus Kaletra in healthy volunteers. Pharmacokinetics of two generic combination products with lopinavir and ritonavir for HIV-infected children

Objective

To determine the pharmacokinetic profiles of lopinavir and ritonavir in two newly developed co-formulations for HIV-infected children (Lopimune tablets and granules) and to compare these with the branded product Kaletra.

Methods

This phase I, open-label, three-period, single dose, cross-over study was designed as a pilot study to exclude large differences in pharmacokinetics. 12 healthy volunteers were randomized to 6 different regimen sequences. Single doses of medication were administered one week apart. A 32 hour pharmacokinetic curve was recorded. Later, in 5 of the same volunteers, a pharmacokinetic curve was recorded after administration of the granules with food.

Results

Non-parametric statistical tests revealed statistically significant differences in AUC_{0-t} and C_{max} of lopinavir and ritonavir from the Lopimune tablets and granules compared to the branded product when taken without food. It seems that the pharmacokinetic parameters of lopinavir and ritonavir from the Lopimune granules are comparable to those from Kaletra when taken with food.

Conclusion

Large differences in pharmacokinetic parameters (>40%) can be excluded for the Lopimune tablets when compared to the branded product and also for the granules when these are taken with food.

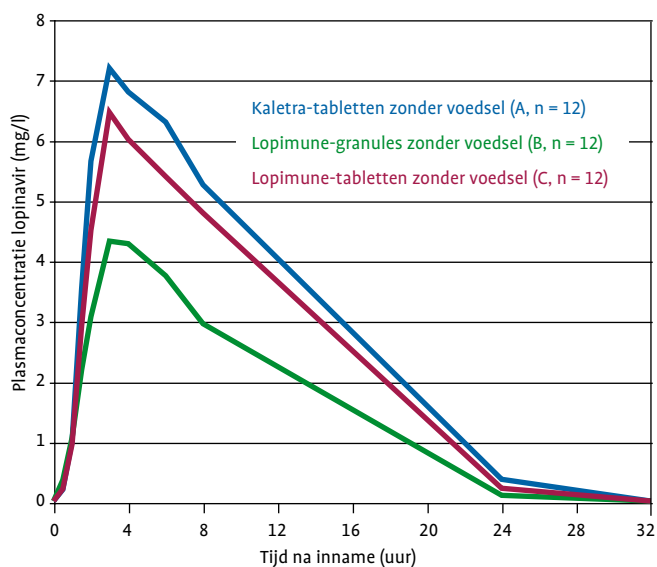
PW Wetenschappelijk Platform 2009;3(11):204-207

FDA goedgekeurde producten worden als eerstelijnsbehandeling ingezet in ontwikkelingslanden [5-7].

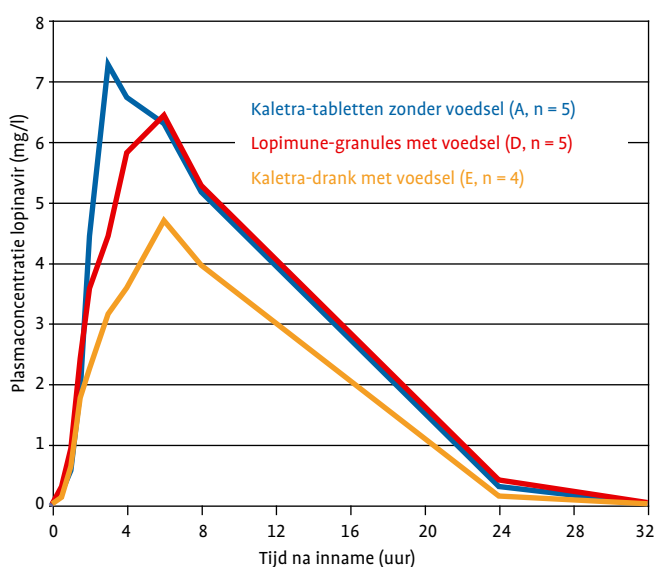
Cipla heeft nu twee formuleringen met lopinavir + ritonavir voor kinderen ontwikkeld: Lopimune-granules en Lopimune-tabletten, elk met 100 mg lopinavir en 25 mg ritonavir. Farmacokinetiek en doseringen zullen onderzocht worden in een groot onderzoek onder hiv-geïnfekteerde kinderen in Afrika. Voordat dit onderzoek van start gaat, is informatie nodig over de opname van beide werkzame stoffen uit de Lopimune-formuleringen. Cipla zal een formeel bio-equivalentieonderzoek uitvoeren, maar de resultaten hiervan zullen niet op korte termijn bekend zijn. Het doel van dit pilotonderzoek is snel en onafhankelijk van de fabrikant het farmacokinetische profiel van de twee Lopimune-formuleringen (granules en tabletten) na een eenmalige dosis bij hiv-negatieve, gezonde proefpersonen te

Figuur 1

Mediane concentraties lopinavir (mg/l) na inname van een enkele dosis Kaletra-tabletten, Lopimune-granules en Lopimune-tabletten, alles zonder voedsel

**Figuur 2**

Mediane concentraties lopinavir (mg/l) na inname van een enkele dosis Kaletra-tabletten zonder voedsel, Lopimune-granules met voedsel en Kaletra-drank met voedsel



vergelijken met die van Kaletra (lopinavir + ritonavir 200 +50 mg) en verschillen groter dan 40% in farmacokinetische parameters uit te sluiten.

Methoden

Voor dit *single-centre, single-dose, open-label, vergelijkend, cross-over, fase-1-pilotonderzoek* zijn 12 gezonde vrijwilligers tussen 18 en 55 jaar geïncludeerd. De exclusiecriteria waren onder andere positieve tests op hiv, hepatitis B of C, abnormale bloedwaarden of het gebruik van medicatie anders dan paracetamol. Het onderzoek is goedgekeurd door de Commissie Mensgebonden Onderzoek regio Arnhem-Nijmegen. Alle vrijwilligers hebben vooraf getekend voor informed consent.

Driemaal is een eenmalige gift van lopinavir 400 mg + ritonavir 100 mg toegediend. De proefpersonen zijn gerandomiseerd over de volgende medicatieregimes: ABC; ACB; BAC; BCA; CAB; CBA. Hierbij is A (referentie): 2 tabletten lopinavir + ritonavir 200 + 50 mg (Kaletra, Abbott Laboratories), B: 4 zakjes granules lopinavir + ritonavir 100 + 25 mg (Lopimune, Cipla) en C: 4 tabletten lopinavir + ritonavir 100 + 25 mg (Lopimune, Cipla).

De inname momenten waren een week van elkaar gescheiden. De medicatie is gegeven na minimaal 2 uur vasten en werd met 200 ml water ingenomen. Op de dag van de medicatie-inname kregen de

proefpersonen een gestandaardiseerd ontbijt en lunch op 2 respectievelijk 5 uur na de medicatie-inname.

Bloed is afgenomen net voor en 0,5, 1,0, 1,5, 2,0, 3,0, 4,0, 6,0, 8,0, 24 en 32 uur na inname van de medicatie. De plasmaconcentraties van lopinavir en ritonavir zijn bepaald met een gevalideerde HPLC-methode.

Naar aanleiding van de resultaten zijn in een vervolgonderzoek met 5 proefpersonen uit het eerste deel, dezelfde farmacokinetische parameters bepaald van D: 4 zakjes granules lopinavir + ritonavir 100 + 25 mg (Lopimune, Cipla) en E: 5 ml Kaletra-drank lopinavir + ritonavir 80 + 20 mg/ml (Kaletra, Abbott Laboratories) na inname met voedsel. Dit aantal is gebaseerd op de nog aanwezige hoeveelheid studiemedicatie van dezelfde batch en de beschikbaarheid van deelnemers.

Statistiek

De farmacokinetische parameters AUC_{0-t} , C_{max} , t_{max} en $t_{1/2}$ zijn berekend door een niet-compartmentele farmacokinetische analyse uit te voeren met WinNonlin (versie 5.0, Pharsight Corporation). De Wilcoxon signed rank test is gebruikt om deze parameters van de testformuleringen te vergelijken met die van de referentieformulering. Hiervoor is SPSS (versie 16.0) gebruikt. Een p-waarde kleiner dan 0,05 is significant bevonden.

Tabel 1

Farmacokinetische parameters van lopinavir na inname van een eenmalige gift van Kaletra-tabletten, Lopimune-granules en Lopimune-tabletten, alles zonder voedsel

Parameter	Kaletra-tabletten (A, n = 12)	Lopimune-granules (B, n = 12)	Lopimune-tabletten (C, n = 12)	B versus A (p-waarde)	C versus A (p-waarde)
AUC_{0-t} (mg·l ⁻¹ ·h)					
• mediaan	71,8	38,7	58,7	0,003	0,015
• interkwartielafstand	44,7	23,5	36,9		
C_{max} (mg/l)					
• mediaan	7,2	4,6	6,5	0,003	0,012
• interkwartielafstand	2,6	1,1	2,2		
t_{max} (h)					
• mediaan	3,0	3,0	3,0	0,673	0,752
• interkwartielafstand	0,8	0,8	0,8		
$t_{1/2el}$ (h)					
• mediaan	4,0	3,9	3,7	0,937	0,638
• interkwartielafstand	2,2	2,0	1,3		

Resultaten

Aan het eerste deel van het onderzoek hebben 12 gezonde vrijwilligers (4 vrouwen) meegedaan. Mediane leeftijd, lengte en gewicht (spreiding) waren respectievelijk 24 (21-55) jaar, 1,79 (1,63-1,95) m en 72 (51-87) kg. Van deze 12 hebben 5 personen (2 vrouwen) aan het tweede deel meegedaan, waarbij 1 persoon slechts één periode. De mediane plasmaconcentraties van lopinavir na een eenmalige gift van (A) Kaletra tabletten, (B) Lopimune-granules en (C) Lopimune-tabletten zijn weergegeven in figuur 1. De concentraties lopinavir na inname van (D) Lopimune-granules met voedsel en (E) Kaletra-drink met voedsel staan in figuur 2.

De gevonden farmacokinetische parameters van lopinavir na inname van de verschillende producten zijn weergegeven in de tabellen 1 en 2. In tabel 1 zijn ook de resultaten van de Wilcoxon signed rank test te zien.

Significant lagere waarden zijn gevonden voor AUC_{0-t} en C_{max} van lopinavir uit beide Lopimune-formuleringen na nuchtere inname ten opzichte van Kaletra-tabletten. Geen significante verschillen zijn gevonden tussen t_{max} en $t_{1/2el}$.

Uit de gegevens van het vervolgonderzoek, waarin het effect van inname van Lopimune-granules met voedsel is onderzocht, lijkt de biologische beschikbaarheid van Lopimune-granules na inname met voedsel duidelijk beter te zijn.

De resultaten van ritonavir laten zowel in het eerste als in het tweede deel van het onderzoek hetzelfde beeld zien als lopinavir. Gemelde bijwerkingen die mogelijk of waarschijnlijk zijn gerelateerd aan de behandeling, waren diarree (2 personen bij Kaletra-tabletten, 4 bij Lopimune-granules na nuchtere inname en 5 bij Lopimune-tabletten na nuchtere inname), hoofdpijn (1 persoon bij Kaletra-tabletten en 1 bij de Lopimune-granules op nuchtere maag), een graad 1 verhoogde ALAT-waarde (1 persoon bij Kaletra tabletten) en darmrommelingen (1 persoon bij de granules op nuchtere maag). Alle bijwerkingen verdwenen na beëindiging van het onderzoek.

Beschouwing en conclusie

Dit pilotonderzoek laat zien dat de farmacokinetische profielen van lopinavir en ritonavir uit Lopimune-tabletten en -granules verschillen van het merkpreparaat Kaletra na inname van een eenmalige gift op een nuchtere maag. De niet-parametrische statistische toetsen laten zien dat er significante verschillen zijn in AUC_{0-t} en C_{max} . Dit onderzoek is echter niet opgezet om bio-equivalentie aan te tonen, maar om grote verschillen (>40%) in farmacokinetische parameters uit te sluiten. Voor de generieke kindertablet kunnen deze grote verschillen inderdaad uitgesloten worden op basis van het eerste deel van het onderzoek, voor de granules echter niet. Om uit te sluiten dat de gevonden verschillen in AUC_{0-t} en C_{max} ontstaan zijn door een afwijkend gehalte van de werkzame stoffen in de preparaten, is hierin het gehalte aan lopinavir en ritonavir bepaald. Tussen de drie verschillende producten zijn geen verschillen gevonden in gehaltenes.

Uit overleg met de fabrikant van Lopimune is naar voren gekomen dat de granules wellicht met voedsel ingenomen dienen te worden en niet nuchter, zoals eerst werd geadviseerd. Van Kaletra is een drank beschikbaar die met voedsel ingenomen moet worden, de absorptie is dan 80% beter. De Kaletra-tablet kan zowel met als zonder voedsel worden ingenomen. Omdat het productieproces van de Indiase fabrikant voor de Lopimune-formuleringen vergelijkbaar is met dat van de Kaletra-tabletten, leek het aannemelijk dat beide preparaten nuchter ingenomen mochten worden. De resultaten suggereren echter dat de biologische beschikbaarheid van de granules mogelijk meer lijkt op die van de Kaletra-drink dan op die van de tabletten en dat de Lopimune-granules met voedsel ingenomen dienen te worden. Om deze reden is een vervolgonderzoek uitgevoerd waarin de opname van de werkzame stoffen uit de granules en de drank na inname met voedsel is onderzocht. Uit de resultaten hiervan lijken de farmacokinetische parameters van lopinavir en ritonavir na inname van de Lopimune-granules wel vergelijkbaar met die van Kaletra. Een statistische analyse is niet

Tabel 2

Farmacokinetische parameters van lopinavir na inname van een eenmalige gift van Kaletra-tabletten zonder voedsel, Lopimune-granules met voedsel en Kaletra-drank met voedsel

Parameter	Kaletra-tabletten zonder voedsel (A, n = 5)	Lopimune-granules met voedsel (D, n = 5)	Kaletra-drank met voedsel (E, n = 4)
AUC _{0-t} (mg·l ⁻¹ ·h)	62,1	58,5	49,6
• mediaan	82,5	22,2	19,0
• interkwartielafstand			
C _{max} (mg/l)	7,2	6,4	5,2
• mediaan	4,5	2,1	1,3
• interkwartielafstand			
t _{max} (h)			
• mediaan	4,0	6,0	6,0
• interkwartielafstand	2,0	2,0	2,3
t _{1/2el} (h)			
• mediaan	4,2	4,0	3,2
• interkwartielafstand	4,0	1,2	1,4

uitgevoerd vanwege het geringe aantal proefpersonen.

Er blijkt wel degelijk een invloed te zijn van voedsel op de farmacokinetische parameters van lopinavir en ritonavir na inname van Lopimune-granules. Dit zou ook voor Lopimune-tabletten kunnen gelden. Bij onderzoek naar generieke producten is dan ook van belang acht te slaan op een eventueel voedsleffect; men kan niet zonder meer aannemen dat voor generieke producten hetzelfde advies geldt als voor een merkpreparaat.

In het onderzoek dat wordt uitgevoerd onder hiv-geïnfecteerde Afrikaanse kinderen zullen de Lopimune-formuleringen met voedsel worden ingenomen.

Gebaseerd op het registratieonderzoek van C.T.M.M. de Kanter.

LITERATUUR

- 1 Palella FJ, Delaney KM, Moorman AC, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1998;338:853-60.
- 2 Gortmaker SL, Hughes M, Cervia J, et al. Effect of combination therapy including protease inhibitors on mortality among children and adolescents infected with HIV-1. *N Engl J Med* 2001;345:1522-8.
- 3 Working Group on Antiretroviral Therapy and Medical Management of HIV-Infected Children. Guidelines for the use of antiretroviral agents in pediatric HIV infection. Rockville: AIDSinfo; 26 oktober 2006.
- 4 World Health Organization. Antiretroviral therapy of HIV infection in infants and children: towards universal access. Genève: World Health Organization; 2006. www.who.int/hiv/pub/guidelines/paediatrico20907.pdf.
- 5 L'homme RF, Dijkema T, Warris A, et al. Pharmacokinetics of two generic fixed-dose combinations for HIV-infected children (Pedimune Baby & Pedimune Junior) are similar to the branded products in healthy adults. *J Antimicrob Chemother* 2007;59:92-6.
- 6 L'homme RF, Kabamba D, Ewings FM, et al. Nevirapine, stavudine and lamivudine pharmacokinetics in African children on paediatric fixed-dose combination tablets. *AIDS* 2008;22(5):557-65.
- 7 EDCTP. HIV/AIDS infected children can now benefit from a European and Developing Countries Clinical Trials Partnership (EDCTP) funded trial [persbericht]. Den Haag: European and Developing Countries Clinical Trials Partnership; 14 september 2007. www.edctp.org/Press_Release.297.0.html.

Verbetering

In *Acetylcysteïneoogdruppels met te hoge concentratie benzalkoniumchloride* [PW Wetenschappelijk Platform 2009;3(9):165-7] staat op blz. 166 het tussenkopje 'Ototoxiciteit benzalkoniumchloride'. Dit is onjuist, want schade aan het oor is hier niet aan de orde. De juiste term was geweest *Oculotoxiciteit*.