

De farmacokinetiek van twee generieke combinatiepreparaten van lopinavir/ritonavir voor HIV geïnfecteerde kinderen: een pilot onderzoek van Lopimune vs. het geregistreerde product.

Gepubliceerd: 17-03-2008 Laatste bijgewerkt: 11-05-2024

Primair: Bekijken van het farmacokinetisch profiel van de 2 Lopimune formuleringen (granules en tabletten) na een 1-malige dosis in HIV-negatieve, gezonde personen en dit te vergelijken met het merkpreparaat Secundair: Evalueren van de veiligheid van...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Virale infectieziekten
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON33781

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

SURF

Aandoening

- Virale infectieziekten

Synoniemen aandoening

AIDS, HIV-infectie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Sint Radboud

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: farmacokinetiek, generiek, HIV geïnfecteerde kinderen, lopinavir/ritonavir

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Farmacokinetiek

Individuele en gemiddelde plasmaconcentraties zullen worden gepresenteerd. Zo ook een illustratie waarbij de variabiliteit tussen de personen wordt weergegeven. Beschrijvende statistiek zal worden berekend voor de plasmaconcentraties op tijdstip van monsternamen.

De primaire vergelijking zal gemaakt worden tussen AUC_{0-inf}, T_{max} en C_{max} waarden van lopinavir en ritonavir na inname van het merkpreparaat vs de generieke producten.

Niet-parametrische analyse (Wilcoxon's signed rank test) zal worden uitgevoerd voor AUC, C_{max} en T_{max} waarden tussen de verschillende regimes.

Secundaire uitkomstmaten

Demografische en veiligheidskenmerken van de screening, laboratoriumuitslagen en eventuele medicatie zullen worden genoteerd. Beschrijvende statistiek wordt uitgevoerd voor persoonskarakteristieken.

Adverse events en serious adverse events zullen worden genoteerd per

behandeling en de incidentie zal worden gepresenteerd.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Highly Active Anti-Retroviral Therapy (HAART) heeft geresulteerd in een belangrijke verlaging van de morbiditeit en mortaliteit van van HIV geïnfecteerde volwassenen en kinderen. HIV mortaliteit in kinderen is sinds de introductie van proteaseremmer bevattende therapie met 70% gedaald. Belangrijke factoren in de behandeling van kinderen zijn de beschikbaarheid van farmacokinetische informatie voor geschikte doseringen en de beschikbaarheid van geschikte formuleringen voor kinderen.

De *Guidelines for the use of antiretroviral agents in Pediatric HIV infection* raden aan te starten met 2 Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors (NRTIs) in combinatie met een Non Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor (NNRTI) of een Protease Inhibitor (PI) in niet voorbehandelde kinderen. Het aangeraden regime met een proteaseremmer bestaat uit 2 NRTIs met lopinavir/ritonavir. De World Health Organization adviseert om in ontwikkelingslanden de groep proteaseremmers te reserveren voor tweedelijns therapie. Dit is o.a. omdat er behalve voor nelfinavir en lopinavir/ritonavir geen geschikte toedieningsvormen bestaan of omdat er geen informatie beschikbaar is over een goede dosering voor andere met ritonavir gebooste proteaseremmers. In 2005 is er een tablet of de markt gekomen die niet in de koelkast (in tegenstelling tot de drank) bewaard hoeft te worden, maar deze tabletten kunnen niet worden verdeeld in kleinere stukjes en ook zijn deze tabletten niet bestudeerd in kinderen. Ondanks dit alles blijft lopinavir/ritonavir de proteaseremmer van voorkeur.

Een ander probleem zijn de kosten van antrievirovirale therapie in ontwikkelingslanden. Gelukkig is daar de laatste jaren steeds meer aandacht voor gekomen. Generieke fabrikanten mogen nu (combinatie)preparaten produceren zonder tegen patentclaims op te lopen.

Cipla Pharmaceuticals is een generieke fabrikant in India die Triomune Baby (stavudine (6mg), lamivudine (30mg) en nevirapine (50mg)) en Triomune Junior (stavudine (12mg), lamivudine (60mg) en nevirapine (100mg)). Deze producten zijn recentelijk goedgekeurd door de FDA en worden nu gebruikt al eerstelijns therapie bij kinderen in ontwikkelingslanden, (FDC-Ped, Protocol ID UMCN-AKF 04.04). Cipla heeft nu twee combinatiepreparaten ontwikkeld met lopinavir/ritonavir voor de tweedelijnsbehandeling bij kinderen Lopimune granules en Lopimune tabletten. Deze bevatten 100mg lopinavir en 25mg ritonavir.

De farmacokinetiek en dosering van de twee Lopimune formuleringen zal worden

onderzocht in een groot farmacokinetisch onderzoek in HIV-geïnfecteerde kinderen in Zambia (see www.EDCTP.org). Voordat dit onderzoek zal starten is informatie nodig over de absorptie van de twee werkzame stoffen uit de nieuw ontwikkelde Lopminue producten. Cipla zal zelf een formeel bioequivalentie-onderzoek uitvoeren wat nodig voor de registratie van de producten als voor de criteria van de WHO.

Wij denken dat het zinvol is om additionele informatie te hebben van de farmacokinetiek van deze middelen. Ten eerste omdat het meer dan 6 tot 12 maanden kan duren voor de informatie van de fabrikant bekend wordt. Ten tweede lijkt het verstandig om informatie te hebben onafhankelijk van de fabrikant. Op deze manier kan de klinische studie in Zambia eerder van start en hierdoor kunnen meer kinderen eerder van dit combinatieproduct profiteren.

Vervolgonderzoek:

In het hoofdonderzoek hebben we granules vergeleken met de Kaletra volwassen tabletten. De biobeschikbaarheid van de granules was echter veel lager vergeleken met de tabletten. Mogelijk lijken de granules meer op de Kaletra drank wat farmacokinetiek betreft en heeft voedsel een effect op de opname. Om te kunnen beoordelen of de granules gebruikt kunnen worden in een onderzoek bij kinderen willen we de granules vergelijken met de Kaletra drank. De drank en de granules worden in het vervolgonderzoek ingenomen met voedsel. Om na te gaan of voedsel invloed heeft op de opname van de granules in het lichaam willen we dit vervolgonderzoek uitvoeren bij proefpersonen die ook aan het hoofdonderzoek hebben deelgenomen.

Doel van het onderzoek

Primair:

Bekijken van het farmacokinetisch profiel van de 2 Lopimune formuleringen (granules en tabletten) na een 1-malige dosis in HIV-negatieve, gezonde personen en dit te vergelijken met het merkpreparaat

Secundair:

Evalueren van de veiligheid van een 1-malige dosis van de generieke producten en dit te vergelijken met het merkpreparaat

Onderzoeksopzet

3 fase, single-dose, open-label, vergelijkend, single-center, fase-I onderzoek in 12 HIV-negatieve personen

Proefpersonen gerandomiseerd over volgende volgorden

ABC; ACB; BCA; BAC; CAB; CBA

A = Kaletra tabletten

B = Lopimune granules

C = Lopimune tabletten

Doseringen naar normale doseringen lopinavir/ritonavir

400/100mg, dus 2 tabletten Kaletra, 4 sachets Lopimune en 4 tabletten Lopimune

Drie weken: 3 eenmalige doses met 1 week wash-out

Vervolgonderzoek (bij 5 proefpersonen)

DE; ED

D = Kaletra drank, met eten

E = Lopimune granules, met eten

Doseringen naar normale doseringen lopinavir/ritonavir

400/100mg, dus 4 sachets Lopimune en 5 mL drank (80/20 mg)

9 dagen: 2 eenmalige doses met 1 week wash-out

Onderzoeksproduct en/of interventie

Voor het bepalen van de plasmaconcentraties zullen bloedmonsters van 5 ml worden genomen om de tijdstippen: 0 (predose), 0.5, 1.0, 1.5, 2.0, 3.0, 4.0, 6.0, 8.0, 24 en 32 uur na inname (11 monsters) op dag 1, 8 en 15. Proefpersonen zullen een veneuze catheter krijgen om het bloed af te nemen. Vervolgstudie: 2 PK studiedagen met hetzelfde sample schema.

Inschatting van belasting en risico

Gezonde volwassenen kunnen mogelijk last krijgen van bijwerkingen die verbonden zijn aan de inname van de studiemedicatie. Deze personen zullen ook geen direct belang hebben bij de uitkomsten van dit onderzoek. Als blijkt dat de plasmaconcentraties van lopinavir na inname van de generieke formuleringen gelijk zijn aan die van het merkpreparaat, kan het onderzoek in HIV-geïnfecteerde kinderen in Zambia van start. Deze kinderen zijn degene die zullen profiteren van dit onderzoek.

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Sint Radboud

Geert Grooteplein 10
6500 HB Nijmegen
Nederland

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Sint Radboud

Geert Grooteplein 10
6500 HB Nijmegen
Nederland

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)
65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. Persoon is minimaal 18 jaar en niet ouder dan 55 jaar op de dag van de eerste gift.
2. Persoon rookt niet meer dan 10 sigaretten, 2 sigaren of 2 pijpen per dag voor minimaal 3 maanden voorafgaand aan de eerste gift.
3. Persoon heeft een Quetelet Index (Body Mass Index) van 18 tot 30 kg/m², inclusief uitersten.
4. Persoon is in staat en bereid het Informed Consent Formulier te tekenen voor screening.
5. Persoon verkeert in een goede leeftijdsgerelateerde gezondheid zoals wordt vastgesteld door medische historie, lichamelijk onderzoek, electrocardiografie, resultaten van biochemisch, hematologisch en urine-onderzoek binnen 4 weken voor de eerste gift. Resultaten uit biochemisch, hematologisch en urine-onderzoek dienen binnen de laboratorium referentiewaarden te vallen (zie Appendix A). Indien dit niet het geval is zal de Onderzoeker beoordelen of de afwijkingen klinisch relevant zijn en of de persoon geïnccludeerd kan worden. Dit zal duidelijk genoteerd worden.
6. Persoon heeft een normale bloeddruk en pols, volgens de Onderzoeker's inschatting.
7. Vrouwen zijn of niet vruchtbaar, gedefinieerd als minimaal 1 jaar postmenopausaal of

chirurgisch gesteriliseerd, of is vruchtbaar en gebruikt een van de volgende anticonceptieve maatregelen: condooms, spons, schuim, gelei, spiraaltje; heeft een chirurgisch gestriliseerde partner; of onthoudt zicht van seksuele geslachtsgemeenschap.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Gedocumenteerde voorgeschiedenis van overgevoeligheid/idiosyncrasie voor medische producten of hulpstoffen.
2. Een positieve HIV test.
3. Een positieve hepatitis B of C test.
4. Therapie met welk geneesmiddel dan ook, inclusief orale contraceptiva (voor 2 weken voorafgaand aan de gift), behalve voor paracetamol.
5. Relevante voorgeschiedenis of aanwezigheid van pulmonaire aandoeningen (met name COPD), cardiovasculaire aandoeningen, neurologische aandoeningen (met name insulen en migraine), gastro-intestinale aandoeningen, lever en nier aandoeningen, hormonale aandoeningen (met name diabetes mellitus), stollingsstoornissen.
6. Relevante voorgeschiedenis of actuele conditie die interfereert met de absorptie, distributie, metabolisme of excretie van geneesmiddelen.
7. Voorgeschiedenis van of actueel gebruik van drugs, alcohol of het snuiven van lijn.
8. Niet in staat zijn de aard en omvang te begrijpen van het onderzoek en de benodigde procedures.
9. Deelname aan een geneesmiddelenonderzoek binnen 60 dagen voorafgaand aan de eerste gift.
10. Donatie van bloed binnen 60 dagen voorafgaand aan de eerste gift.
11. Ziekte met koorts binnen 3 dagen voorafgaand aan de eerste gift.
12. Zwangerschap of het geven van borstvoeding.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Cross-over
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Actieve controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland
Status: Werving gestopt
(Verwachte) startdatum: 14-04-2008
Aantal proefpersonen: 12
Type: Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Kaletra
Generieke naam: Lopinavir/ritonavir
Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Lopimune granules
Generieke naam: Lopinavir/ritonavir
Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Lopimune tabletten
Generieke naam: Lopinavir/ritonavir

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 17-03-2008
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO
Datum: 21-01-2009
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

Registraties

Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

Geen registraties gevonden.

Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

Geen registraties gevonden.

In overige registers

Register	ID
EudraCT	EUCTR2007-006142-18-NL
CCMO	NL21709.091.08