

Onderzoek naar de vergelijkbaarheid van de concentratie in het bloed van STRIbld na inname van de hele tablet en de verpulverde (CRUshed) in combinatie met een standaard ontbijt en sondevoeding. (CRUSTRI).

Gepubliceerd: 02-10-2014 Laatste bijgewerkt: 21-04-2024

Het onderzoeken van de bioequivalentie van single dose Stribild na inname van een standaard ontbijt gevolgd door een hele tablet (referentiegroep) en na inname van een gestandaardiseerde hoeveelheid sondevoeding gevolgd door een vermalen en...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON40850

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

CRUSTRI

Aandoening

- Virale infectieziekten

Synoniemen aandoening

HIV

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Sint Radboud

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: bioequivalentie, sondevoeding, sribild, vermalen

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Geometric Mean Ratios en 90% betrouwbaarheidsintervallen van de farmacokinetische parameters AUC_{0-*}, C_{max}, T_{max}, and T_{1/2} voor interventiegroep I versus de referentiegroep.

Geometric Mean Ratios en 90% betrouwbaarheidsintervallen van de farmacokinetische parameters AUC_{0-*}, C_{max}, T_{max}, and T_{1/2} voor interventiegroep II versus de referentiegroep.

Secundaire uitkomstmaten

Geometric Mean Ratios en 90% betrouwbaarheidsintervallen van de farmacokinetische parameters AUC_{0-*}, C_{max}, T_{max}, and T_{1/2} voor interventiegroep I versus interventiegroep II.

De veiligheid van sribild.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

HIV patiënten kunnen slikproblemen ervaren waardoor inname van hele tabletten problematisch kan zijn, daardoor worden tabletten gebroken of vermalen. Daarnaast kunnen HIV patiënten opportunistische infecties ontwikkelen waardoor

ze op de IC terecht kunnen komen en mogelijk niet meer in staat zijn om zelf medicatie te slikken. Medicatie moet dan gegeven worden via de sonde. Om deze redenen is het nuttig om te weten of Stribild ook op een andere manier toegediend mag worden, bijvoorbeeld vermalen en gesuspenderd of door de sonde. Als Stribild ook door de sonde gegeven mag worden dan is het belangrijk om te weten of Stribild samen gegeven kan worden met sondevoeding.

Momenteel is er geen informatie beschikbaar over het vermalen van Stribild. Uitgaan van de biofarmaceutische eigenschappen van geneesmiddelen kan het vermalen van een geneesmiddel zorgen voor gewijzigde farmacokinetische parameters. Dit is aangetoond voor antiretrovirale geneesmiddelen zoals ritonavir, lopinavir, efavirenz en tenofovir.

Het is belangrijk om te weten of farmacokinetische parameters beïnvloed worden door het vermalen van tabletten omdat lage bloedspiegel geassocieerd zijn met virologisch falen, waardoor hogere doseringen nodig kunnen zijn. Daarnaast kunnen een hogere C_{max} en/of blootstelling leiden tot toxiciteit. Hierdoor kan therapeutisch drug monitoring gewenst zijn of het vermalen van Stribild kan in zijn geheel gecontra-indiceerd zijn.

Daarnaast is aangetoond dat bij gelijktijdige toediening van orale antacida en elvitegravir een afname in de C_{max} en AUC van elvitegravir is gezien. Deze reactie wordt niet gezien na inname van elvitegravir en omeprazol, wat het onaannemelijk maakt dat het een interactie betreft die gebaseerd is op verlaging van de pH. De interactie is waarschijnlijk gebaseerd op een lokale gastrolintestinale complexatie, zoals gezien bij andere HIV integrase remmers. Hierdoor kan een mogelijke interactie tussen elvitegravir en complexerende stoffen worden verwacht, vooral gezien de actieve bindingsplaatsen van elvitegravir die binden aan magnesium. Stribild kan gecombineerd worden met een eiwitrijke drank maar toch blijft onduidelijk of het gecombineerd kan worden met voeding met hoge hoeveelheden magnesium en andere cationen. Daarom zal gekeken worden of Stribild samen met sondevoeding gegeven kan worden.

Doel van het onderzoek

Het onderzoeken van de bioequivalentie van single dose Stribild na inname van een standaard ontbijt gevolgd door een hele tablet (referentiegroep) en na inname van een gestandaardiseerde hoeveelheid sondevoeding gevolgd door een vermalen en gesuspenderde tablet (interventiegroep II).

-Om bioequivalentie te onderzoeken van de verschillende toedieningswijzen worden voor elvitegravir, cobicistat, emtricitabine en tenofovir disoproxil de farmacokinetiek (AUC_{0-*}, C_{max}, T_{max}, T_{1/2}) bepaald. De GMR van de AUC_{0-*} and C_{max} van de interventiegroepen ten opzichte van de referentiegroep wordt bepaald.

Daarnaast het onderzoeken van de bioequivalentie van single dose Stribild na inname van een standaard ontbijt gevolgd door een vermalen en gesuspenderde

tablet (interventiegroep I) en na inname van een gestandaardiseerde hoeveelheid sondevoeding gevolgd door een vermalen en gesuspenderde tablet (interventiegroep II).

- Om bioequivalentie te onderzoeken van de verschillende toedieningswijzen worden voor elvitegravir, cobicistat, emtricitabine en tenofovir disoproxil de farmacokinetiek (AUC_{0-*}, C_{max}, T_{max}, T_{1/2}) bepaald. De GMR van de the AUC_{0-*} and C_{max} van interventiegroep I ten op zichte van interventiegroep II.

Ook onderzocht of stribild op een veilige manier gegeven kan worden.

Onderzoeksopzet

Open-label, gerandomiseerd, fase 1, cross-over onderzoek met drie behandelperiodes in 24 gezonde vrijwilligers.

De 24 deelnemers worden gerandomiseerd in 6 verschillende behandelgroepen: ABC; ACB; BCA; BAC; CAB; CBA

Behandeling

A: referentiegroep, gestandaardiseerd ontbijt gevolgd door hele tablet stribild.

B: interventiegroep I, gestandaardiseerd ontbijt gevolgd door vermalen en gesuspenderde tablet stribild

C: interventiegroep II, gestandaardiseerde hoeveelheid sondevoeding gevolgd door vermalen en gesuspenderde tablet stribild.

Tussen de verschillende behandelingen wordt een wash-out periode van 7 dagen gepland. De toedieningen vinden plaats op dag 1, 7 en 14, op deze dag wordt ook een farmacokinetische curve afgenomen.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Zie onderzoeksopzet. 3 giften van een tablet stribild via verschillende toedieningswijzen. - gestandaardiseerd ontbijt gevolgd door hele tablet stribild. - gestandaardiseerd ontbijt gevolgd door vermalen en gesuspenderde tablet stribild - gestandaardiseerde hoeveelheid sondevoeding gevolgd door vermalen en gesuspenderde tablet stribild.

Inschatting van belasting en risico

De deelnemers zijn gezonde vrijwilligers en hebben geen baat bij deelname aan het onderzoek. De risico's van deelname zijn relatief gering. De totale blootstelling aan studiemedicatie is beperkt, driemaal een dosis stribild.

De meest voorkomende bijwerkingen bij het gebruik van stribild zijn over het algemeen tijdelijk en van voorbijgaande aard en mild tot gematigd in ernst. Het meest gemeld zijn misselijkheid en diarree. Daarnaast komen de volgende bijwerkingen vaak voor: Duizeligheid, hoofdpijn, hypofosfatemie, dyspepsie, buikpijn, flatulentie, obstipatie, verhoogde amylasespiegels, verhoogde

serumlipasespiegel. Verhoogde transaminasenwaarden, hyperbilirubinemie. Verminderde eetlust, hyperglykemie, hypertriglyceridemie. Neutropenie. Vermoeidheid. Slapeloosheid, ongewone dromen. Allergische reactie, jeuk, urticaria, vesiculobulaire, pustuleuze of maculopapulaire uitslag, toegenomen pigmentatie. En verhoogde bloedcreatininespiegel.

Deelnemers bezoeken het onderzoekscentrum voor een medische keuring en tijdens het onderzoek 6 korte bezoeken (max. 1 uur) en 3 opnamedagen (ong. 13 uur). De duur van het onderzoek is maximaal 15 dagen (exclusief screeningsperiode). De naalden die gebruikt worden voor bloedafname kunnen ongemak of pijn ter hoogte van de prikplaats veroorzaken. In totaal wordt maximaal 425 ml bloed afgenomen in een periode van 15 dagen, bloed wordt afgenomen voor een farmacokinetische curve, hematologie, klinisch chemisch onderzoek, zwangerschapstest en bloedsuiker.. Tijdens de 3 opnamedagen wordt een veneuze canule ingebracht om de bloedafnames te vergemakkelijken en het aantal puncties te verminderen.

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Sint Radboud

Geert Grooteplein 10
Nijmegen 6525 GA
NL

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Sint Radboud

Geert Grooteplein 10
Nijmegen 6525 GA
NL

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. Proefpersoon is minimal 18 jaar en maximal 55 jaar tijdens screening.
2. Proefpersoon rookt niet meer dan 10 sigaretten. 2 sigaretten, 2 sigaren of 2 pijpen per dag gedurende tenminste 3 maanden voor de start van het onderzoek.
3. Proefpersonen hebben een BMI-waarde van 18-30kg/m².
4. Proefpersoon is bereid en in staat om de Toestemmingsverklaring te ondertekenen voorafgaand aan de medische keuring
5. Proefpersoon heeft een goede gezondheid passend bij de leeftijd zoals vastgesteld aan de hand van de anamnese, lichamelijk onderzoek, ECG, onderzoek van klinisch chemische en hematologische parameters, urineonderzoek binnen 4 weken voor start van het onderzoek. De resultaten van het onderzoek buiten de referentiewaarden dan kan de proefpersonen alleen geïnccludeerd worden indien de onderzoeker de afwijkende waarden als niet klinisch relevant acht. Deze afweging wordt gedocumenteerd.
6. De proefpersoon heeft een normale bloeddruk en polsfrequentie, volgens de beoordeling van de onderzoeker.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Creatinineklaring onder 70mL/min.
2. Gedocumenteerde voorgeschiedenis van gevoeligheid/allergie voor geneesmiddelen of hulpstoffen.
3. Positieve HIV-test
4. Positieve hepatitis B of C test
5. Borstvoeding of zwangerschap (bevestigd met een hCG test dat maximaal 4 weken voorafgaand aan dag 1 van het onderzoek is uitgevoerd). Vrouwen die nog zwanger kunnen worden en geen adequate anticonceptie gebruiken
6. Geneesmiddelengebruik binnen 2 weken voor start van het onderzoek (m.u.v. paracetamol).
7. Relevante ziektegeschiedenis of of aanwezigheid van longziekten (voornamelijk COPD), cardiovasculaire aandoeningen, neurologische aandoeningen (met name insulsten en migraine), psychiatrische aandoeningen, gastrointestinale aandoeningen, nier- of leveraandoeningen, hormonale ziekten (met name diabetes), stollingsstoornissen.
8. Relevante geschiedenis of huidige conditie die de absorptie, distributie, metabolisme of excretie van geneesmiddelen kan beïnvloeden.

9. Alcohol-, drugs-, oplosmiddelenmisbruik (momenteel of in voorgeschiedenis).
10. Proefpersonen die de aard en de omvang van het onderzoek en de procedures niet begrijpen
11. Deelname aan een geneesmiddelenonderzoek binnen 60 dagen voor start van het onderzoek
12. Bloeddonatie binnen 60 dagen voor start van het onderzoek.
13. Koorts binnen 3 dagen voor start van het onderzoek (Dag 1).

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:	26-01-2015
Aantal proefpersonen:	24
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Stribild
Generieke naam:	elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, tenofovir disoproxyl
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum:	02-10-2014
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-11-2014
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-12-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-01-2015
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	EUCTR2014-003097-16-NL
CCMO	NL50771.091.14