

Evaluatie van de farmacokinetiek van POSaconazol boosted Fosamprenavir (EPOS)

Gepubliceerd: 06-11-2008 Laatste bijgewerkt: 05-05-2024

Primair doel Het doel van het onderzoek is om het effect van posaconazol op de farmacokinetiek van fosamprenavir te onderzoeken. Daarnaast wordt de invloed van fosamprenavir op de farmacokinetiek van posaconazol onderzocht. **Secundaire doelen** Er wordt...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON32580

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

EPOS

Aandoening

- Schimmelinfectieziekten

Synoniemen aandoening

HIV, humaan immunodeficiëntie virus

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Sint Radboud

Overige ondersteuning: Farmaceutische industrie

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: farmacokinetiek, geneesmiddelinteracties, HIV, schimmelinfectie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het effect van posaconazol op de farmacokinetiek (AUC, C_{max}, C_{min}) van fosamprenavir en het effect van fosamprenavir op de farmacokinetiek van posaconazol (AUC, C_{max}, C_{min})

Secundaire uitkomstmaten

-Eventuele bijwerkingen die optreden bij gebruik van posaconazol, fosamprenavir / ritonavir en de combinatie van posaconazol met fosamprenavir.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

HIV geïnfecteerde patiënten hebben, door hun verminderde immuniteit, regelmatig last van gist- en schimmelinfecties. Orale candidiasis en candida oesophagitis komen dan ook met een hoge frequentie voor in deze patientengroep .

Azolen zijn eerstelijns behandeling bij patiënten met oropharyngeale candidiasis en invasieve gist- of schimmelinfecties. Fluconazol is middel van eerste keuze bij niet-complexe gist-infecties.

Echter, door een toenemende mate van resistentie van gisten tegen fluconazol, is dit middel mogelijk niet meer voldoende voor de behandeling van genoemde ziektebeelden. Posaconazol is in dit geval een geschikt alternatief.

Posaconazol is een tweede generatie triazool met een breed werkingsspectrum tegen diverse gist- en schimmelsoorten. Het is bewezen effectief in zowel de profylaxe als behandeling van schimmelinfecties in diverse patientenpopulaties.

De combinatie van HAART en azolen is echter niet zonder risico. NNRTI's kunnen leverenzymen induceren waardoor het azool sneller wordt afgebroken, wat kan leiden tot therapeutisch falen van het antischimmelmiddel. Proteaseremmers daarentegen worden langzamer afgebroken doordat antischimmelmiddelen hun enzymatische omzetting remmen. Dit kan leiden tot een mogelijk hogere blootstelling met bijbehorende toxiciteit van de proteaseremmer.

Fosamprenavir is een proteaseremmer die gecombineerd wordt gegeven met de booster ritonavir. Eenmaal opgenomen wordt de prodrug omgezet naar amprenavir welke wordt gemetaboliseerd door CYP3A4. Ritonavir wordt toegevoegd om de blootstelling aan amprenavir te vergroten. Posaconazol is, net als ritonavir, een potente remmer van het enzymstelsel CYP3A4. Door ritonavir te vervangen door posaconazol wordt een gelijkwaardig effect op de farmacokinetiek van amprenavir verwacht. Door tijdelijke vervanging van ritonavir door posaconazol wordt op een handige manier omgegaan met de interactie waarbij tevens een mogelijk negatief effect van ritonavir op de farmacokinetiek van posaconazol wordt vermeden.

Dit onderzoek is opgezet om de hypothese te bevestigen dat posaconazol een adequate booster is van fosamprenavir. Als tweede aspect wordt onderzocht of de farmacokinetiek van posaconazol wordt beïnvloed door fosamprenavir.

Doel van het onderzoek

Primair doel

Het doel van het onderzoek is om het effect van posaconazol op de farmacokinetiek van fosamprenavir te onderzoeken. Daarnaast wordt de invloed van fosamprenavir op de farmacokinetiek van posaconazol onderzocht.

Secundaire doelen

Er wordt bepaald of posaconazolraltegravir op een veilige manier tegelijk met pravastatine gegeven kan worden.

Onderzoeksopzet

Open-label, sequential, 3-period, cross-over, single-centre, fase-I, multiple-dose onderzoek

Onderzoeksproduct en/of interventie

Tijdens het onderzoek, dat in totaal 67 dagen duurt, wordt gedurende 3 periodes van elk 10 dagen medicatie ingenomen. De 24 deelnemers worden opgedeeld in 6 groepen van 4 personen die elk in een andere volgorde de 3 periodes doorlopen. Tussen de drie periodes zit steeds een wash out periode van 17 dagen (voor details zie studieprotocol).

Inschatting van belasting en risico

De naalden die gebruikt worden voor bloedafname kunnen ongemak of pijn ter hoogte van de prikplaats veroorzaken.

De risico's van deelname zijn relatief gering. Alle periodes van medicatie

inname dueren slechts 10 dagen en ook gecombineerd gebruik is beperkt tot 10 dagen. Zowel posaconazol als fosamprenavir heeft een mild bijwerkingenprofiel. Proefpersonen worden zeer frequent gecontroleerd op bijwerkingen. Voor specifieke bijwerkingen van de afzonderlijke geneesmiddelen wordt verwezen naar het onderzoeksprotocol.

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Sint Radboud

Postbus 9101
6500 HB Nijmegen
Nederland

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Sint Radboud

Postbus 9101
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)

- Minimaal 18 en maximaal 55 jaar oud
- Rookt niet meer dan 10 sigaretten, 2 sigaren of 2 pijpen per dag
- Gemiddeld postuur (Quetelet Index: 18 - 30 kg/m²)
- Is in staat en bereid informed consent te tekenen
- Heeft een goede gezondheid
- Bij bloedonderzoek komen er geen afwijkingen aan het licht
- Heeft een normale bloeddruk en polsfrequentie

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Allergie voor geneesmiddelen
- HIV-positief
- Hepatitis B of C
- vrouwen: zwangerschap/borstvoeding
- Gebruik andere geneesmiddelen, behalve paracetamol
- QTc tijd > 450 ms (man) of > 470 ms (vrouw) op ECG
- Relevante ziektegeschiedenis zoals longziekte, cardiovasculair, neurologisch, gastro-intestinaal, nier-of leverziekten, hormonale ziekte zoals diabetes mellitus of stollingsziekte
- relevante geschiedenis of huidige toestand die geneesmiddelopname, verdeling, omzetting of uitscheiding van het geneesmiddel kan beïnvloeden
- Verleden van alcohol- of drugsmisbruik
- niet in staat om de soort en omvang van het onderzoek te begrijpen
- Deelname aan een ander geneesmiddelenonderzoek 60 dagen voor de start van dit onderzoek
- Bloeddonor in de periode 60 dagen voorafgaand aan de eerste dosis
- Koorts binnen 3 dagen voor de eerste dosis

Onderzoekopzet

Opzet

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Cross-over
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd

Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	02-03-2009
Aantal proefpersonen:	24
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Norvir
Generieke naam:	ritonavir
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Noxafil
Generieke naam:	posaconazole
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Telzir
Generieke naam:	fosamprenavir
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-11-2008
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-01-2009
Soort:	Eerste indiening
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	EUCTR2008-006243-39-NL
CCMO	NL25510.091.08