

Een multicenter, gerandomiseerd, placebo en actief gecontroleerd, 5voudige 'cross-over' studie om de farmacokinetiek, effect op de longfunctie en veiligheid te evalueren van eenmaaldaags tiotropium geïnhaleerd als inhalatieoplossing (dubbelblind) met de Respimat inhalator (1,25 mcg, 2,5 mcg, 5 mcg of placebo) en als inhalatiepoeder (open-label) via de HandiHaler telkens na een handelperiode van 4 weken in patiënten met chronisch obstructieve longziekten (COPD)

Gepubliceerd: 20-08-2010 Laatste bijgewerkt: 04-05-2024

Tiotropium is beschikbaar via de apotheek als oplossing voor inhalatie (dagelijkse dosering van 5 µg) en als inhalatiepoeder (dagelijkse dosering van 18 µg). Het doel van de huidige studie is drie doseringen van tiotropium inhalatieoplossing (...)

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

Samenvatting

ID

NL-OMON34309

Bron

Verkorte titel

Tiotropium Respimat PK studie 205.458

Aandoening

- Luchtwegaandoeningen NEG

Synoniemen aandoening

chronische bronchitis, emfyseem

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Boehringer Ingelheim

Overige ondersteuning: farmaceutische industrie; Boehringer Ingelheim

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: COPD, Farmacokinetiek, Inhalatieoplossing en inhalatiepoeder, Tiotropium, werkzaamheid

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De biologische beschikbaarheid na inhalatie van de verschillende tiotropium

doseringen wordt bepaald door de primaire eindpunten:

- $C_{max,ss}$ = maximale tiotropium plasma concentratie in steady state,
- $AUC(0-6)_{ss}$ = oppervlakte onder de concentratie-tijd curve van tiotropium in plasma in steady state voor het tijdinterval 0 tot 6 uur na inhalatie.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire onderzoeksvariabelen/uitkomstmaten zijn:

- farmacokinetiek van tiotropium in steady state (zie pagina 48 van het protocol): tijd van inhalatie tot maximale plasma concentratie [$t_{(max)}$],

terminale eliminatie halfwaarde tijd ($t_{1/2}$), gemiddelde verblijftijd in het lichaam na inhalatie (MRT_{ih}), klaring (CL/F), verdelingsvolume (V_z/F), fractie geelimineerd via de urine (f_e), renale klaring (CL_r), plasma concentratie voor inhalatie van laatste dosering (C_{pre}), minimale concentratie in plasma (C_{min}).

- longfunctieparameters (zie pagina 40 van het protocol): trough FEV1 en trough FVC (= waarde gemeten vlak voor inhalatie van de laatste dosering), FEV1 AUC(0-6) en FVC AUC(0-6) (= oppervlakte onder de FEV1 en FVC - tijd curven genormaliseerd voor de tijd), individuele FEV1 en FVC waarden bepaald op alle tijdpunten aan het eind van iedere 4-weken periode.

-eindpunten voor veiligheid: bijwerkingen, continue ECG recording (Holter gedurende 6 uur) aan het eind van iedere periode (alleen in patienten met farmacokinetiek bepalingen).

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Farmacokinetiek dose-response onderzoek in COPD met tiotropium oplossing voor inhalatie (1,25 mcg - 20 mcg) is gebaseerd op renale uitscheiding; in deze dose-response studie is tevens longfunctieonderzoek uitgevoerd. De studie had parallelle groepen, en een gering aantal patienten per dosering, waardoor er mogelijk onvoldoende statistische power is geweest om de verschillende doseringen met elkaar te vergelijken. Daarnaast is vergelijkend onderzoek (cross-over studie) uitgevoerd met tiotropium oplossing voor inhalatie (5 mcg, 10 mcg) en inhalatiepoeder (18 mcg) waarbij bloedmonsters pas 10 min na inhalatie zijn genomen (zie pagina 17 van het studieprotocol).

In de huidige crossover studie wordt de opname in het bloed uitvoerig bestudeerd en vergeleken na inhalatie van tiotropium oplossing voor inhalatie

(5 mcg) en van tiotropium poederinhalatie (18 mcg) door zeer frequent bloedmonsters te nemen, in het bijzonder in de eerste 40 min na inhalatie. De studie bevat tevens twee lagere doseringen (1,25 mcg en 2,5 mcg) welke klinisch van toepassing kunnen zijn in het geval van combinatietherapie met een langwerkend sympathicomimeticum. Naast de farmacokinetiek zal longfunctieonderzoek waardevolle informatie geven over de dose-response relatie wat betreft de werkzaamheid in COPD.

Doel van het onderzoek

Tiotropium is beschikbaar via de apotheek als oplossing voor inhalatie (dagelijkse dosering van 5 µg) en als inhalatiepoeder (dagelijkse dosering van 18 µg). Het doel van de huidige studie is drie doseringen van tiotropium inhalatieoplossing (dagelijkse dosering van 1,25 µg, 2,5 µg en 5 µg; laatste dosis is de geregistreerde dosering) te vergelijken met de geregistreerde dagelijkse dosering van 18 µg (inhalatiepoeder) met betrekking tot werkzaamheid (verbetering van de longfunctie), veiligheid als ook de farmacokinetiek (concentratiebepaling in bloed en urine). De farmacokinetiek geeft belangrijke informatie over de systemische beschikbaarheid van tiotropium (in verschillende doseringen en verschillende toedieningsvormen) en de renale uitscheiding van tiotropium. Informatie over dose-response relatie met betrekking tot verbetering van de longfunctie (FEV1, FVC) en systemische beschikbaarheid van de twee lagere tiotropium doseringen (als oplossing voor inhalatie) is in het bijzonder van belang voor toekomstige combinatietherapie van tiotropium met andere luchtwegverwijders voor de behandeling van COPD.

Onderzoeksopzet

De gerandomiseerde, placebo gecontroleerde crossover studie bestaat uit 5 perioden van telkens 4 weken: 1 open-label periode met inhalatiepoeder (tiotropium 18 µg) en 4 dubbelblinde perioden met inhalatieoplossing (tiotropium 1,25 µg, 2,5 µg, 5 µg en placebo).

Onderzoeksproduct en/of interventie

4 dubbelblinde en 1 open-label behandelingsperioden (crossover): - dubbelblind (oplossing voor inhalatie): 1. placebo (in de ochtend), 2. tiotropium 1,25 mcg (in de ochtend), 3. tiotropium 2,5 mcg (in de ochtend), 4. tiotropium 5 mcg (in de ochtend), - open-label (inhalatiepoeder): 5. tiotropium 18 mcg (in de ochtend).

Inschatting van belasting en risico

Voorafgaand aan de 5 behandelingsperioden dient de patient het ziekenhuis 2 keer te bezoeken tijdens de screeningsperiode. Bij het laatste bezoek in deze periode wordt tevens de eerste dosering van de eerste behandelingsperiode

geinhaleerd. Tijdens de 5 behandelingsperioden van in totaal 20 weken dient de patient het ziekenhuis 5 keer te bezoeken voor bepaling van de longfunctie. Indien de patient eveneens aan de farmacokinetiek evaluatie deelneemt, zijn er 5 extra bezoeken in deze periode. Bloedafname (via een catheter) zal worden uitgevoerd door een ervaring onderzoeksmedewerker om overlast te voorkomen. Alle bezoeken vinden plaats aan het eind van iedere 4 weken. Tot slot vindt er 1 week na afronding van de laatste behandelperiode nog een na-controle plaats.

Tijdens iedere behandelperiode zullen de patienten altijd actieve medicatie (salmeterol of formoterol en zonodig salbutamol as rescue medciatie) hebben in aanvulling op de studiemedicatie (4 perioden met tiotropium en 1 periode met placebo). Tijdens de uitwasperiode van salmeterol of formoterol voorafgaand aan een onderzoeksdag mag salbutamol gebruikt worden; mogelijk dat tijdens de uitwasperiode in de placebo-periode de patient meer klachten van symptomen heeft in het geval salbutamol onvoldoende verlichting geeft.

Contactpersonen

Publiek

Boehringer Ingelheim

Comeniusstraat 6
1817 MS Alkmaar
NL

Wetenschappelijk

Boehringer Ingelheim

Comeniusstraat 6
1817 MS Alkmaar
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. Alle patienten moeten informed consent gegeven hebben voor deelname aan de studie.
2. Mannen of vrouwen van 40 jaar of ouder.
3. Rokers of ex-rokers met minimaal 10-pack-years.
4. Alleen patiente nme tde diagnose COPD (zie pagina 22 van het studieprotocol).
5. Patienten moeten in staat zijn op een acceptabele wijze longfunctietesten te kunnen uitvoeren.
6. Patienten moeten op een goede wijze kunnen inhaleren van de Respimat en HandiHaler inhalatoren.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Significante aandoeningen anders dan COPD (zie pagina 23 van studieprotocol).
2. Patienten die korter dan 6 maanden geleden een hartinfarct hebben gehad.
3. Patienten met instabiele of levensbedreigende hartritmestoornissen waarvoor interventie of wijziging van medicatie nodig was gedurende het afgelopen jaar.
4. Ziekenhuisopname voor hartfalen in het afgelopen jaar.
5. Patienten met (historie van) astma of aantal eosinofiele cellen gelijk aan of meer dan 600/mm³.
6. Gebruik van systemische corticosteroiden in een onstabiele dosering (gedurende de laatste 6 weken) of in een dosering overeenkomend met meer dan 10 mg prednison per dag of 20 mg om de andere dag.
7. Zwangerschap of geven van borstvoeding.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek: 2
Type: Interventie onderzoek

Onderzoeksmodel:	Cross-over
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	30-11-2010
Aantal proefpersonen:	32
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	niet van toepassing
Generieke naam:	placebo oplossing voor inhalatie
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	niet van toepassing
Generieke naam:	tiotropium oplossing voor inhalatie; 2 inhalaties van 0,625 mcg
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	niet van toepassing
Generieke naam:	tiotropium oplossing voor inhalatie; 2 inhalaties van 1,25 mcg
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Spiriva 18 mcg, inhalatiepoeder in harde capsules
Generieke naam:	tiotropium 18 mcg - inhalatiepoeder
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Spiriva Respimat 2,5 microgram, oplossing voor inhalatie
Generieke naam:	tiotropium oplossing voor inhalatie; 2 inhalaties van 2,5 mcg
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 20-08-2010

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Z: Zuyderland-Zuyd (Heerlen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 29-10-2010

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Z: Zuyderland-Zuyd (Heerlen)

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	EUCTR2009-016251-21-NL
CCMO	NL33405.096.10