

Farmacokinetische onderzoek naar de geneesmiddelinteractie tussen rAltegraVlr en ATORvastatine (AVIATOR).

Gepubliceerd: 07-02-2013 Laatst bijgewerkt: 23-04-2024

In dit onderzoek wordt onderzocht of er een farmacokinetische interactie is tussen de geneesmiddelenraltegravir en atorvastatine. - De vergelijking van steady-state farmacokinetiek (AUC0-12h, Cmax, C12h) van raltegravir met atorvastatine vs....

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

Samenvatting

ID

NL-OMON38561

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

AVIATOR

Aandoening

- Virale infectieziekten
- Lipidenmetabolismestoornissen

Synoniemen aandoening

AIDS, HIV

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Sint Radboud

Overige ondersteuning: farmaceutische industrie,Merck

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: atorvastatine, HIV, hypercholesterolemie, raltegravir

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Geometric Mean Ratios en 90% betrouwbaarheidsintervallen van de farmacokinetische parameters (AUC_{0-t}, C_{max}, C_t) van raltegravir wanneer raltegravir gecombineerd wordt met atorvastatine vs raltegravir alleen.

Geometric Mean Ratios en 90% betrouwbaarheidsintervallen van de farmacokinetische parameters (AUC_{0-t}, C_{max}, C_t) van atorvastatine wanneer atorvastatine gecombineerd wordt met raltegravir vs atorvastatine alleen.

Secundaire uitkomstmaten

De veiligheid van de combinatie van raltegravir en atorvastatine.

Het verschil in lipidenverlagend effect (LDL-cholesterol) van atorvastatine (7 dagen gebruik) wanneer dit wel en niet gecombineerd wordt met raltegravir.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Dyslipidemie komt veel voor bij patiënten met een HIV-infectie en draagt bij aan een verhoogd risico op cardiovasculaire aandoeningen in deze patiëntenpopulatie. Atorvastatine verlaagt het low-density lipoprotein (LDL) cholesterol waarden in het bloed en wordt gebruikt ter preventie van atherosclerotische aandoeningen. Raltegravir is een HIV integraseremmer en heeft een gunstig lipidenprofiel t.o.v. andere antiretrovirale middelen. Verwacht wordt dat de combinatie raltegravir en atorvastatine veel wordt gebruikt in de oudere HIV-patient met co-morbiditeit en een indicatie voor statine gebruik. Theoretisch wordt er geen klinisch relevante geneesmiddelinteractie verwacht tussen raltegravir en atorvastatine.

Atorvastatine en raltegravir delen echter dezelfde metabolische routes wat relevant kan zijn voor het optreden van farmacokinetische interacties. Om het gelijktijdig gebruik van raltegravir en atorvastatine te kunnen adviseren aan HIV-patienten met hypercholesterolemie, wordt er een farmacokinetische interactieonderzoek in gezonde vrijwilligers voorgesteld.

Doel van het onderzoek

In dit onderzoek wordt onderzocht of er een farmacokinetische interactie is tussen de geneesmiddelen raltegravir en atorvastatine.

- De vergelijking van steady-state farmacokinetiek (AUC_{0-12h}, C_{max}, C_{12h}) van raltegravir met atorvastatine vs. raltegravir alleen met intrasubject vergelijking.
- De vergelijking van steady-state farmacokinetiek (AUC_{0-24h}, C_{max}, C_{24h}) van atorvastatine met raltegravir vs. atorvastatine alleen met intrasubject vergelijking.

Ook wordt onderzocht of raltegravir en atorvastatine op een veilige manier samen gegeven kunnen worden. Daarnaast wordt onderzocht of er een verschil is in het lipidenverlagend effect (LDL-cholesterol) van atorvastatine wanneer het wel of niet gecombineerd wordt met raltegravir.

Onderzoeksopzet

Open-label, 3-perioden, gerandomiseerd, cross-over, fase-I onderzoek

Alle gezonde vrijwilligers krijgen de volgende behandelingen in verschillende volgorde:

Behandeling A: raltegravir

Raltegravir (Isentress®) 400 mg tablet, dosering is tweemaal daags 400 mg oraal gedurende 7 dagen.

Behandeling B: atorvastatin

Atorvastatin (Lipitor®) 20 mg tablet, dosering is 20 mg eenmaal daags oraal gedurende 7 dagen.

Behandeling C: combinatie raltegravir en atorvastatin

Raltegravir 400 mg tweemaal daags + Atorvastatin 20 mg eenmaal daags gedurende 7 dagen.

Tussen de behandelingen is een washout periode gepland van 2 weken.

De 24 gezonde vrijwilligers worden gerandomiseerd in 6 groepen van 4 subjects.

Groep 1: ABC

Groep 2: ACB
Groep 3: BCA
Groep 4: BAC
Groep 5: CAB
Groep 6: CBA

Op dag 7 van iedere behandelperiode wordt bloed afgenomen voor een farmacokinetische curve van raltegravir en/of atorvastatine.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Toediening van tweemaal daags 400 mg raltegravir oraal gedurende 2x 7 dagen. Toediening van eenmaal daags 20 mg atorvastatine oraal gedurende 2x 7 dagen.

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, nl 3x 1 week.

Raltegravir wordt over het algemeen goed verdragen: het heeft een mild bijwerkingenprofiel. De bijwerkingen van raltegravir die vaak optreden (bij 1 tot 10 van de 100 patiënten): verminderde eetlust, moeilijk slapen, abnormaal dromen, duizelig gevoel, hoofdpijn, draaierigheid, opgezwollen buik, buikpijn, diarree, buitensporige gasvorming in de maag of darm, zich ziek voelen, braken, verschillende soorten huiduitslag, vermoeidheid, ongebruikelijke moeheid of zwakte, koorts, verhoogde uitslagen van leveronderzoeken, abnormale witte bloedcellen, meer vet in het bloed, hogere concentraties van enzymen uit de speekselklieren of de alveesklier.

Atorvastatine wordt veel gebruikt in de klinische praktijk; bijwerkingen komen niet veel voor en zijn over het algemeen mild. • De bijwerkingen van atorvastatine die vaak optreden (bij 1 tot 10 van de 100 patiënten): misselijkheid, verstopping, winderigheid, spijsverteringsstoornissen, diarree, hoofdpijn, verhoging van de bloedglucose spiegel, allergische reacties, ontsteking van de neusholte, pijn in de keel, neusbloedingen, gewrichtspijn, spierpijn, rugpijn, uitslagen van bloedonderzoek waaruit blijkt dat uw leverfunctie abnormaal kan worden. De dosering atorvastatine in dit onderzoek (20 mg) is relatief laag (doseringsrange is 10-80 mg) om het risico op bijwerkingen te verminderen.

De mogelijke bijwerkingen van de combinatie van raltegravir en atorvastatine zijn nog onbekend. Onverklaarbare spierpijn treedt zeer zelden op als bijwerking van atorvastatine. Mogelijk heeft raltegravir ook deze bijwerking. Omdat dit het begin kan zijn van een ernstige bijwerking, moeten proefpersonen het optreden van onverklaarbare spierpijn onmiddellijk melden bij de studiearts en/of de onderzoeker. De studiearts en/of onderzoeker is 24 uur per dag bereikbaar.

Deelnemers bezoeken het onderzoekscentrum voor een medische keuring en tijdens het onderzoek 12 korte bezoeken (1 uur) en drie volle dagen (13 uur). De duur van het onderzoek is 50 dagen (exclusief screeningsperiode). De duur van de behandeling is in totaal 3 weken (3x 1 week).

De naalden die gebruikt worden voor bloedafname kunnen ongemak of pijn ter hoogte van de prikplaats veroorzaken. In totaal wordt maximaal 485 ml bloed afgenomen in een periode van 50 dagen. 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 Zuid 10
Nijmegen 6525 GA
NL

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Sint Radboud

Geert Grooteplein Zuid 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 minimaal 18 jaar en maximaal 55 jaar tijdens screening.
2. Proefpersoon rookt niet meer dan 10 sigaretten, 2 sigaren of 2 pijpen per dag gedurende tenminste 3 maanden voor de eerste dosering.
3. Proefpersoon heeft een BMI-waarde van 18-30 kg/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 laboratoriumonderzoek moeten binnen de referentiewaarden vallen. Vallen de resultaten van het onderzoek buiten de referentiewaarden dan kan de proefpersoon 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. Gedocumenteerde voorgeschiedenis van gevoeligheid/ allergie voor geneesmiddelen of hulpstoffen.
2. Positieve HIV test
3. Positieve hepatitis B of C test
4. 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.
5. Geneesmiddelengebruik binnen 2 weken voor start van het onderzoek (m.u.v. paracetamol).
6. Relevante ziektegeschiedenis of aanwezigheid van longziekten (voornamelijk COPD), cardiovasculaire aandoeningen, neurologische aandoeningen (met name insulden of migraine), psychiatrische aandoeningen, gastrointestinale aandoeningen, nier- of leveraandoeningen, hormonale ziekten (met name diabetes), stollingsstoornissen, spierskelet- en bindweefselaandoeningen
7. Relevante geschiedenis of huidige conditie die de absorptie, distributie, metabolisme of excretie van geneesmiddelen kan beïnvloeden.
8. Alcohol-, drugs-, oplosmiddelenmisbruik (momenteel of in de voorgeschiedenis).
9. Proefpersonen die de aard en de omvang van het onderzoek en de procedures niet begrijpt.
10. Deelname aan een geneesmiddelen onderzoek binnen 60 dagen voor start van de eerste dosering.

11. Bloeddonatie binnen 60 dagen voor de eerste dosering.
12. Koorts binnen 3 dagen voor de eerste dosering.

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:	01-04-2013
Aantal proefpersonen:	24
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Isentress
Generieke naam:	raltegravir
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Lipitor
Generieke naam:	atorvastatine
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum:	07-02-2013
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-03-2013
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	EUCTR2012-005147-24-NL
CCMO	NL43180.091.13