

# Onderzoek naar de vergelijkbaarheid van de snelheid van afgifte en de hoeveelheid Triumeq in het bloed na inname van een hele tablet en een verpulverde tablet op een lege maag en na inname van sondevoeding.

Gepubliceerd: 15-09-2015 Laatst bijgewerkt: 20-04-2024

Primair doel:- Het onderzoeken van de bioequivalentie van een single-dose Triumeq als hele tablet (referentie) in vergelijking met een vormalen en gesuspenderde tablet (interventie I).- Het onderzoeken van de bioequivalentie van een single-dose...

|                             |                        |
|-----------------------------|------------------------|
| <b>Ethische beoordeling</b> | Goedgekeurd WMO        |
| <b>Status</b>               | Werving gestopt        |
| <b>Type aandoening</b>      | Virale infectieziekten |
| <b>Onderzoekstype</b>       | Interventie onderzoek  |

## Samenvatting

### ID

NL-OMON42415

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

SCRUM

### Aandoening

- Virale infectieziekten

### Synoniemen aandoening

HIV

### Betreft onderzoek met

Mensen

## Ondersteuning

**Primaire sponsor:** Afdeling Apotheek

**Overige ondersteuning:** Ministerie van OC&W

## Onderzoeksproduct en/of interventie

**Trefwoord:** Bioequivalentie, Sondevoeding, Triumeq, Vermalen

## Uitkomstmaten

### Primaire uitkomstmaten

Geometric Mean Ratios en 90% betrouwbaarheidsintervallen van de farmacokinetische parameters AUC<sub>0-\*</sub>, C<sub>max</sub>, T<sub>max</sub>, and T<sub>1/2</sub> voor interventiegroep I versus de referentiegroep.

Geometric Mean Ratios en 90% betrouwbaarheidsintervallen van de farmacokinetische parameters AUC<sub>0-\*</sub>, C<sub>max</sub>, T<sub>max</sub>, and T<sub>1/2</sub> voor interventiegroep II versus de referentiegroep.

### Secundaire uitkomstmaten

Geometric Mean Ratios en 90% betrouwbaarheidsintervallen van de farmacokinetische parameters AUC<sub>0-\*</sub>, C<sub>max</sub>, T<sub>max</sub>, and T<sub>1/2</sub> voor interventiegroep I versus interventiegroep II.

De veiligheid van Triumeq.

## Toelichting onderzoek

### Achtergrond van het onderzoek

Dolutegravir is een HIV-1 integraseremmer die op de markt is gebracht als single-dose tablet (Tivicay) en als fixed-dose combinatietablet met abacavir en lamivudine (Triumeq). Voor patiënten met slikproblemen kan het toedienen van

hele tabletten als problematisch worden ervaren. Bij deze patienten worden tabletten gebroken of gemalen om het innemen te vergemakkelijken. HIV patienten kunnen daarnaast opportunistische infecties ontwikkelen waardoor ze ernstig ziek worden en op de intensive care kunnen belanden. Patienten op de intensive care zijn mogelijk niet in staat om medicijnen te slikken. Daarom is het nuttig om te weten of het mogelijk is om Triumeq op een andere manier toe te dienen, bijvoorbeeld door een sonde. Als het mogelijk is om Triumeq te vermalen of op te lossen en toe te dienen via een sonde, is het ook nuttig om te weten of Triumeq samen gegeven kan worden met sondevoeding.

Op dit moment is er geen informatie bekend over het vermalen van Triumeq. Afhankelijk van de biofarmaceutische karakteristieken van een geneesmiddelformulering, kan het vermalen van tabletten leiden tot veranderende farmacokinetiek van een geneesmiddel. Dit is aangetoond voor een aantal antiretrovirale geneesmiddelen zoals ritonavir, lopinavir, efavirenz en tenofovir.

Het is belangrijk om te weten of de farmacokinetiek van Triumeq beïnvloed wordt door het vermalen van de tabletten, aangezien lagere concentraties geassocieerd zijn met virologisch falen. Daarom is het mogelijk nodig om hogere doseringen te geven of te switchen naar andere geneesmiddelen voor HIV. Daarnaast kan een hogere C<sub>max</sub> en/of blootstelling leiden tot toxiciteit. Als resultaat daarvan kan therapeutisch drug monitoring gewenst zijn of kan het vermalen van Triumeq in zijn geheel gecontraïndiceerd zijn op basis van de beschikbare data.

Het is aangetoond dat gelijktijdige inname van orale antacida en dolutegravir leidt tot een lagere C<sub>max</sub> en AUC van dolutegravir. Deze interactie is niet aangetoond bij gelijktijdige inname met omeprazol, wat een interactie op basis van het pH-verlagende effect en daardoor verminderde opname van dolutegravir onaannemelijk maakt. Waarschijnlijk wordt de interactie veroorzaakt door lokale gastrointestinale complexvorming, gelijk aan de observatie bij andere HIV integraseremmers. Vooral met het oog op de actieve bindingsplaats van dolutegravir voor magnesium. Het is op dit moment onduidelijk of bepaalde etenswaren of vloeistoffen met grote hoeveelheden magnesium of andere cationen, zoals sondevoeding, dezelfde interactie kunnen veroorzaken.

Daarom wordt in deze studie onderzocht of het vermalen en suspenderen van Triumeq, en het vermalen en suspenderen van Triumeq in combinatie met sondevoeding, bioequivalent is aan het innemen van een hele tablet Triumeq.

## **Doel van het onderzoek**

Primair doel:

- Het onderzoeken van de bioequivalentie van een single-dose Triumeq als hele tablet (referentie) in vergelijking met een vermalen en gesuspenderde tablet (interventie I).
- Het onderzoeken van de bioequivalentie van een single-dose Triumeq als hele

tablet (referentie) in vergelijking met een gestandaardiseerde hoeveelheid sondevoeding gevolgd door een vermalen en gesuspenderde tablet (interventie II).

- Om de bioequivalentie van de verschillende toedieningswijzen te onderzoeken worden voor dolutegravir, abacavir en lamivudine een aantal farmacokinetische parameters bepaald (AUC<sub>0-\*</sub>, C<sub>max</sub>, T<sub>max</sub>, T<sub>\*</sub>). De geometric mean ratio's van de AUC<sub>0-\*</sub> en C<sub>max</sub> worden bepaald van de interventiegroepen ten opzichte van de referentiegroep.

Secundair doel:

- Het onderzoeken van de bioequivalentie van een single-dose Triumeq als een vermalen en gesuspenderde tablet (interventie I) in vergelijking met een gestandaardiseerde hoeveelheid sondevoeding gevolgd door een vermalen en gesuspenderde tablet (interventie II).

- Om de bioequivalentie van de verschillende toedieningswijzen te onderzoeken worden voor dolutegravir, abacavir en lamivudine een aantal farmacokinetische parameters bepaald (AUC<sub>0-\*</sub>, C<sub>max</sub>, T<sub>max</sub>, T<sub>\*</sub>). De geometric mean ratio's van de AUC<sub>0-\*</sub> en C<sub>max</sub> worden bepaald van interventiegroep I ten opzichte van interventiegroep II.

Tertiair doel:

Het evalueren van de veiligheid en verdraagbaarheid van het toedienen van dolutegravir, abacavir en lamivudine in gezonde volwassen vrijwilligers na inname van hele of vermalen en gesuspenderde tabletten van Triumeq.

## **Onderzoeksopzet**

Open-label, gerandomiseerd, cross-over, single-center, fase I, single-dose studie met drie behandelperiodes in 24 gezonde volwassen vrijwilligers.

De 24 proefpersonen worden gerandomiseerd in zes verschillende behandelgroepen: ABC; ACB; BCA; BAC; CAB; CBA.

Behandeling:

A: Hele tablet Triumeq op een nuchtere maag.

B: Fijngemalen tablet Triumeq op een nuchtere maag.

C: 250 ml sondevoeding, gevolgd door een fijngemalen tablet Triumeq

Tussen de verschillende behandelperiodes wordt een wash-out periode van 7 dagen ingepland. De toedieningen vinden plaats op dag 1, 8 en 15. Op deze dagen wordt ook een farmacokinetische curve afgenomen.

## **Onderzoeksproduct en/of interventie**

Zie onderzoeksopzet: 3 giften van Triumeq via verschillende toedieningswijzen. - hele tablet Triumeq - vermalen en gesuspenderde tablet Triumeq - gestandaardiseerde hoeveelheid

sondevoeding gevolgd door een vernalen en gesuspendeerde tablet Triumeq

## **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 Triumeq. De meest voorkomende bijwerkingen bij het gebruik van Triumeq zijn over het algemeen tijdelijk en van voorbijgaande aard en mild tot gematigd in ernst. Het meest gemeld zijn misselijkheid, slaperigheid, duizeligheid en hoofdpijn.

Deelnemers bezoeken het onderzoekscentrum voor een medische keuring en tijdens het onderzoek brengen zij 9 korte bezoeken aan het onderzoekscentrum (max 1 uur) en spenderen zij er 3 opnamedagen (ongeveer 13 uur). De duur van het onderzoek is maximaal 17 dagen, excl. screeningsperiode.

De naalden die gebruikt worden voor bloedafname kunnen ongemak of pijn ter hoogte van de prikplaats veroorzaken. In totaal wordt maximaal 333 ml bloed afgenomen in een periode van 17 dagen. Bloed wordt afgenomen voor een farmacokinetische curve, hematologie, klinisch chemisch onderzoek, zwangerschapstest, glucose, serologie en genetisch onderzoek. Tijdens de 3 opnamedagen wordt een veneuze canule ingebracht om de bloedafnames te vergemakkelijken en het aantal puncties te verminderen.

## **Contactpersonen**

### **Publiek**

Selecteer

Geert Grooteplein 10  
Nijmegen 6525 GA  
NL

### **Wetenschappelijk**

Selecteer

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 minimaal 18 jaar en maximaal 55 jaar tijdens screening;
2. Proefpersoon weegt ten minste 40 kg;
3. Proefpersoon heeft een BMI tussen 18,5-30 kg/m<sup>2</sup>;
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 en urineonderzoek binnen 4 weken voor start van het onderzoek. Bij resultaten van het onderzoek buiten de referentiewaarden kan de proefpersoon alleen geïnccludeerd worden indien de onderzoeker de afwijkende resultaten als niet klinisch relevant acht. Deze afweging wordt gedocumenteerd.
6. Proefpersoon heeft een normale bloeddruk en polsfrequentie, volgens de beoordeling van de onderzoeker;
7. Proefpersoon rookt niet meer dan 10 sigaretten, 2 sigaren or 2 pijpen per dag gedurende ten minste 3 maanden voor de start van het onderzoek.

### Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Positieve HIV-test;
2. Positieve hepatitis B of C test;
3. Positieve HLA-B\*5701 status;
4. Gedocumenteerde voorgeschiedenis van overgevoeligheid/allergie voor geneesmiddelen of hulpstoffen;
5. Relevante voorgeschiedenis of huidige conditie die de absorptie, distributie, metabolisme of excretie van geneesmiddelen kan beïnvloeden;

6. Proefpersonen die de aard en de omvang van het onderzoek en de procedures niet begrijpen;
7. Zwangerschap (bevestigd met een hCG test die maximaal 4 weken voorafgaand aan de start van het onderzoek is uitgevoerd) of borstvoeding. Vrouwen die nog zwanger kunnen worden en geen adequate anticonceptie gebruiken. Zij dienen in te stemmen met het nemen van adequate beschermingsmaatregelen om zwangerschap gedurende de hele looptijd van de studie te voorkomen;
8. Geneesmiddelengebruik (inclusief kruidenpreparaten, multivitamines, magnesium- en calcium supplementen, etc.) binnen 2 weken voor de start van het onderzoek, met uitzondering van paracetamol;
9. Relevante voorgeschiedenis of aanwezigheid van longziekten (met name COPD), cardiovasculaire aandoeningen, neurologische aandoeningen (met name insulden en migraine), psychiatrische aandoeningen, gastrointestinale aandoeningen, nieraandoeningen (GFR<50 ml/min), leveraandoeningen (Child-Pugh B of C), hormonale ziekten (met name diabetes mellitus), stollingsstoornissen;
10. Alcohol-, drugs- of oplosmiddelenmisbruik (in verleden of heden);
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;
14. Medewerker van het Radboudumc.

## Onderzoeksopzet

### 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: | 04-04-2016            |
| Aantal proefpersonen:   | 24                    |
| Type:                   | Werkelijke startdatum |

## In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

|                 |                                                        |
|-----------------|--------------------------------------------------------|
| Soort:          | Geneesmiddel                                           |
| Merknaam:       | Triumeq                                                |
| Generieke naam: | dolutegravir natrium, abacavir sulfaat, lamivudine     |
| Registratie:    | Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering |

## Ethische beoordeling

|                     |                                      |
|---------------------|--------------------------------------|
| Goedgekeurd WMO     |                                      |
| Datum:              | 15-09-2015                           |
| Soort:              | Eerste indiening                     |
| Toetsingscommissie: | CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen) |
| Goedgekeurd WMO     |                                      |
| Datum:              | 15-10-2015                           |
| Soort:              | Eerste indiening                     |
| Toetsingscommissie: | CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen) |
| Goedgekeurd WMO     |                                      |
| Datum:              | 13-04-2016                           |
| 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**

EudraCT

CCMO

**ID**

EUCTR2015-002280-42-NL

NL54232.091.15

## Resultaten

Einddatum onderzoek: 22-04-2016

Totaal aantal deelnemers: 22