

# Een studie om de mogelijke interacties tussen GSK598809 en alcohol te bestuderen in gezonde vrijwilligers

Gepubliceerd: 21-07-2008 Laatste bijgewerkt: 06-05-2024

Primair:\* Het bestuderen van de safety en tolerability van 175 mg GSK598809 in combinatie met alcohol in gezonde vrijwilligers\* Het bestuderen van farmacokinetische interacties, die mogelijk kunnen optreden bij 175 mg GSK598809 in combinatie met...

|                             |                                |
|-----------------------------|--------------------------------|
| <b>Ethische beoordeling</b> | Goedgekeurd WMO                |
| <b>Status</b>               | Werving gestopt                |
| <b>Type aandoening</b>      | Psychiatrische stoornissen NEG |
| <b>Onderzoekstype</b>       | Interventie onderzoek          |

## Samenvatting

### ID

NL-OMON32561

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

GSK598809 en alcohol interactie

### Aandoening

- Psychiatrische stoornissen NEG

### Synoniemen aandoening

alcoholisme, verslaving

### Betreft onderzoek met

Mensen

### Ondersteuning

**Primaire sponsor:** GlaxoSmithKline

**Overige ondersteuning:** Farmaceutische industrie (GSK)

## Onderzoeksproduct en/of interventie

**Trefwoord:** alcohol, interactie, verslaving

## Uitkomstmaten

### Primaire uitkomstmaten

Safety en tolerability:

- \* Bloeddruk en hartslag metingen,
- \* ECG (12 afleidingen) en telemetry gedurende de doseringen,
- \* Safety bloedafnames (Klinische Chemie, Haematologie en urinalysis)  
inclusief prolactine en lipiden bepalingen,
- \* Bijhouden van adverse event,
- \* Barnes Akathisia Scale (BAS)
- \* Simpson-Angus Scale (SAS)
- \* Abnormal Involuntary Movement Scale (AIMS).

Farmacokinetiek:

Op vaste tijden die vermeld staan in het studieschema zal er bloedplasma worden afgenomen voor de volgende farmacokinetische bepalingen:

- \* Breath ethanol concentrations (BrAC),
- \* Blood ethanol concentrations,
- \* GSK598809 and its metabolite (GSK685249) voor het bepalen van de volgende farmacokinetische parameters: AUC\*, C<sub>max</sub>, T<sub>max</sub> and t\*.

Farmakodynamiek:

- \* Saccadische oogbewegingen (saccadic reaction time, saccadic peak velocity en

saccadic accuracy), als maat voor sedatie,

- \* Smooth pursuit oogbewegingen (percentage van de tijd dat de vrijwilliger het doel in smooth pursuit volgt), als maat voor aandacht en oogbewegingen,
  - \* Body sway (antero-posturale sway in mm/2min), als maat voor lichaamsbeweging in het voor-achterwaartse vlak, als maat voor lichamelijke (in)stabiliteit.
- Vrijwilligers hebben 2 minuten lang hun ogen gesloten, gedurende de sway metingen,
- \* Adaptive tracking, als maat voor oog-hand coordinatie en waakzaamheid,
  - \* Visual Verbal Learning Test (VVLTL), als maat voor geheugen.

### **Secundaire uitkomstmaten**

Farmacodynamische/biomarker eindpunten:

- \* Saccadische oogbewegingen (saccadic reaction time, saccadic peak velocity en saccadic accuracy), als maat voor sedatie,
- \* Visual Analogue Scales (VAS) volgens Bond & Lader, als maat voor stemming, alertheid en kalmte,
- \* Visual Analogue Scales voor \*alcohol effecten\*, als maat voor de subjectieve effecten van alcohol (VAS alcohol effects).

## **Toelichting onderzoek**

### **Achtergrond van het onderzoek**

GSK598809 is een potente, selectieve dopamine-3 (D3) antagonist, waarvan momenteel wordt onderzocht of het werkzaam is bij de behandeling van verslavingsziekten. GSK598809 vermindert het 'hunkeren' naar verschillende soorten drugs, zoals alcohol, nicotine, cocaine en heroïne. Schattingen van de World Health Organization laten zien dat er 2 biljoen mensen zijn die wereldwijd alcoholische consumpties gebruiken en dat er 76.3 miljoen mensen

zijn die leiden aan een of andere vorm van alcoholisme, misbruik van alcohol of afhankelijkheid van alcohol (WHO, 2004). De kosten die hierbij komen kijken zijn hoog en worden alleen al in de V.S. geschat op ongeveer \$185 biljoen per jaar (Harwood, 2000). Ongeveer 4% van de wereldwijde 'disability adjusted life years' (DALYs) kan worden toegeschreven aan het gebruik van alcohol. Deze schatting is zelfs twee keer zo hoog (ong. 9%) voor ontwikkelde landen (WHO, 2004).

Ondanks de significante sociale last die het met zich meebrengt, bestaat er tot op heden nog geen effectieve farmacologische therapie voor verslavingsziekten. De verwachting dat een D3 receptor antagonist effectief zou kunnen zijn bij de behandeling van verslavingsziekten (inclusief alcoholisme) is gebaseerd op de volgende belangrijke observaties. In de hersengebieden waarvan men denkt dat ze betrokken zijn bij gedrag dat bepaald wordt door drug-geassocieerde cues is de dichtheid aan D3 receptoren relatief hoog. In postmortem studies bij cocaine verslaafden zijn er een toename in het aantal D3 receptoren waargenomen in het ventrale striatum. In verslavingsmodellen bij proefdieren (cocaine, nicotine en morfine modellen) blijkt de dichtheid van D3 receptoren en/of het bijbehorende mRNA verhoogd te zijn. Maar de belangrijkste observatie is dat proefdieren (nicotine, cocaine, opiaat en alcohol geconditioneerde ratten), waarvan de D3 receptor selectief geblokkeerd werd, m.b.v. een ander nieuw geneesmiddel van GSK (SB277011A), niet meer geïnteresseerd leken in de drugs en de vrij beschikbare drugs niet meer tot zich namen (zie de recente reviews van Heidreder, 2004; Heidreder, 2005; Joyce, 2005; Newman, 2005).

Het pre-klinische profiel van GSK598809 laat zien dat het mogelijk het staken van verschillende soorten drugs (die verslaving kunnen veroorzaken) kan induceren en dat het recidieven kan voorkomen, zonder dat het bijwerkingen veroorzaakt als: verslaving aan GSK598809, nadelige effecten op de motoriek of coördinatie, nadelige effecten op normale seksuele motivatie en seksuele gedrag.

Omdat alcohol afhankelijkheid (alcoholisme) een van de speerpunten is in de ontwikkeling van GSK598809, is het noodzakelijk om eventuele farmacokinetische en/of farmacodynamische interactie effecten van het combinatie gebruik van GSK598809 en alcohol in kaart te brengen bij gezonde vrijwilligers. In de westerse samenleving is alcohol een van de meest veelvuldig gebruikte middelen die op het centrale zenuwstelsel (CZS) inwerken. Het heeft een nadelige invloed op veel verschillende CZS-functies, inclusief vermindering van alertheid, stabiele motoriek en oog-hand coördinatie. Deze effecten zijn niet alleen dosis afhankelijk, maar ook sterk gerelateerd aan geslacht, ethnische achtergrond en de reguliere alcohol inname van een bepaald persoon. Deze parameters zorgen voor een aanzienlijke intersubject variabiliteit van de effecten. Deze alcohol effecten kunnen versterkt worden door andere geneesmiddelen door farmacokinetische en farmacodynamische interacties. Geneesmiddelen die bijwerkingen hebben op het CZS spelen hierbij met name een belangrijke rol. Theoretisch zouden er farmacokinetische interacties tussen GSK598809 en alcohol kunnen optreden, maar erg waarschijnlijk is dit niet, aangezien alleen

GSK685249 (een metaboliet van GSK598809) via hetzelfde enzymesysteem als alcohol wordt geklaard. In vitro experimenten hebben aangetoond dat GSK685249 CYP2E1 (dat hoofdzakelijk verantwoordelijk is voor alcohol metabolisme) kan remmen. Dit werd echter pas waargenomen bij concentraties die minstens 6 maal hoger zijn dan de concentraties die zijn waargenomen in menselijk plasma in eerdere klinische studies (GSK685249 IC<sub>50</sub> = 0.534 μM). Verder is er geen reden om aan te nemen dat alcohol de farmacokinetiek van GSK598809 beïnvloedt. Het mogelijk effect dat alcohol heeft op de orale absorptie van GSK598809 (niet waarschijnlijk omdat GSK598809 een BCS I drug is) wordt tijdens deze studie niet onderzocht, omdat alcohol intraveneus zal worden toegediend. De kans op farmacodynamische interacties is aanwezig aangezien zowel alcohol als GSK598809 CZS-actieve middelen zijn, die ook nog eens allebei op het dopaminerge systeem inwerken. Studies naar de interacties tussen alcohol en drugs zijn zeer relevant, omdat een onverwachte toename in de effecten van alcohol die kunnen optreden na gelijktijdig gebruik van alcohol in combinatie met een bepaald geneesmiddel tot serieuze problemen kan leiden in het verkeer of in het dagelijks leven.

## **Doel van het onderzoek**

### **Primair:**

- \* Het bestuderen van de safety en tolerability van 175 mg GSK598809 in combinatie met alcohol in gezonde vrijwilligers
- \* Het bestuderen van farmacokinetische interacties, die mogelijk kunnen optreden bij 175 mg GSK598809 in combinatie met alcohol in gezonde vrijwilligers.
- \* Onderzoeken of 175 mg GSK598809 in combinatie met alcohol in gezonde vrijwilligers de subjectieve effecten en de CZS beperkende effecten van alcohol verergert.
- \* Onderzoeken wat de effecten zijn van 175 mg GSK598809 in combinatie met alcohol in vergelijking met placebo.

### **Secondair:**

- \* Bepalen van de effecten van 175 mg GSK598809 in combinatie met alcohol op verschillende CZS functies bij gezonde vrijwilligers.
- \* Bepalen van de effecten van alcohol op verschillende CZS functies in gezonde vrijwilligers.

## **Onderzoekopzet**

Dit is een single-blind, randomised, placebo-controlled, double-dummy, four-period crossover studie om de psychomotore en cognitieve effecten van GSK598809 en van GSK598809 in combinatie met alcohol bij gezonde vrijwilligers te bestuderen. Voordat de studie begint worden de vrijwilligers medisch gekeurd. Er zijn vier studieperioden (elke periode bestaat uit twee overnachtingen en twee "terugkommomenten"). Binnen 7 dagen na de laatste

toediening vindt er een nakeuring plaats.

## **Onderzoeksproduct en/of interventie**

Ethanol 10 % w/v oplossing in 5 % glucose zal gedurende 300 minuten intraveneus worden geïnfundeerd om een stabiele alcohol spiegel van 0.60 g/L te verkrijgen. Deze concentratie lijkt een veilige keuze, aangezien deze serum concentratie ook zonder problemen kon worden toegediend tijdens een aantal vorige CHDR studies, zelfs gedurende langere perioden (tot 7 uren). Tijdens deze studies waren er, gebruikmakend van de 0.6 g/L clamp, statistisch significante CNS-effecten te zien. Verder wordt deze waarde regelmatig bereikt tijdens 'social drinking'. Om lokale pijn tijdens het begin van de ethanol infusie te voorkomen, zal er ook een parallel glucose 5 % infuus lopen. Glucose 5% zal worden gebruikt als placebo. Tegelijkertijd zal 175 mg GSK598809 of placebo als een eenmalige orale dosis worden toegediend om de interactie effecten met alcohol te bestuderen. De studie bestaat uit de volgende behandelingen: 1. Alcohol (0.6 g/L) + GSK598809 (175 mg) 2. Alcohol (0.6 g/L) + Placebo 3. Placebo + GSK598809 (175 mg) 4. Placebo + Placebo

## **Inschatting van belasting en risico**

\* De verwachte bijwerkingen van GSK598809, alcohol en de combinatie staan reeds beschreven in E9. Bij eerdere studies waren de bijwerkingen van alcohol en GSK598809 mild in ernst en voorbijgaand. De bijwerkingen die mogelijk kunnen optreden na GSK598809 in combinatie met alcohol zijn verergeringen van de bijwerkingen die gezien zijn na de afzonderlijke toediening van GSK598809 en alcohol (duizeligheid, misselijkheid en slaperigheid).

\*Bloedafnames zullen plaatsvinden middels een canule om de (prik)belasting te verminderen. Gedurende de gehele studie (9/10 weken) wordt er ongeveer 490 mL bloed afgenomen.

\*Om lokale pijn tijdens het begin van de vijf uur durende ethanol infusie te voorkomen, zal er ook een parallel glucose 5 % infuus worden toegediend in de eerste 10 minuten van de infusie.

\* Nadat een vrijwilliger medisch is goedgekeurd voor deelname aan het onderzoek, vinden er 4 studieperioden plaats.

Een studie periode is als volgt opgebouwd:

- avond dag -1: opname
- dag 1: testdag
- ochtend dag 2: ontslag
- dag 3: 1e terugkommoment (bloedafnames: ong. 1 uur)
- dag 4: 2e terugkommoment (bloedafnames: ong. 1 uur)

Binnen 7 dagen na de laatste testdag zal er een nakeuring plaatsvinden.

## Contactpersonen

### Publiek

GlaxoSmithKline

Greenford Road  
UB6 0HE Greenford  
GB

### Wetenschappelijk

GlaxoSmithKline

Greenford Road  
UB6 0HE Greenford  
GB

## 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. Gezonde vrijwilligers, blijkend uit (psychiatrische) anamnese, lichamelijk onderzoek, onderzoek naar de mentale status, laboratorium onderzoek en ECG.
2. Mannen en/of vrouwen tussen de 18 en 65 jaar.
3. Een vrouwelijke vrijwilliger kan deelnemen als ze:
  - Geen kinderen meer kan krijgen. Dat wil zeggen pre-menopauzale vrouwen met een tubaligatie of een hysterectomie in de voorgeschiedenis. Of post-menopauzale vrouwen die sinds minimaal 12 maanden spontane amenorrhoe hebben (in twijfelgevallen, bevestigt een bloedafname met een FSH > 40 MIU/ml en een estradiol < 40 pg/ml dat een vrouwelijke

vrijwilliger postmenopauzaal is). Vrouwelijke vrijwilligers die hormoontherapie gebruiken kunnen niet deelnemen aan de studie

- Wel kinderen kan krijgen en toestemming verleent om een van de (double-barrier) anticonceptie methoden te gebruiken (zoals staat beschreven in sectie 8.1.1. van het protocol) vanaf het moment van de eerste dosis tot 90 dagen na de laatste dosis om zo het risico op een zwangerschap tot een minimum te beperken.

4. Mannelijke vrijwilligers dienen vanaf de eerste dosering tot en met 90 dagen na de laatste dosering betrouwbare anticonceptie methoden te gebruiken (zoals die staan beschreven in sectie 8.1.2. van het protocol).

5. Lichaamsgewicht  $\geq 50$  kg en BMI tussen de 18 en 30 kg/m<sup>2</sup> (inclusief).

6. Niet rokers en sociale (niet-dagelijkse) rokers.

7. De vrijwilliger dient in staat te zijn geschreven ICF te geven. Verder dient de vrijwilliger zich te houden aan alle regels en beperkingen, zoals die staan vermeld in het 'inlichtingen formulier vrijwilligers'.

8. QTcB of QTcF  $< 450$  msec.

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

1. De drug/alcohol test van de vrijwilliger is positief bij screening.

2. De vrijwilliger is positief voor Hepatitis B surface antigeen of heeft Hepatitis C antilichamen in het bloed vanaf 3 maanden voor de medische keuring.

3. Een voorgeschiedenis van een As I of As II aandoening, zoals gedefinieerd door DSM IV.

4. De vrijwilliger is positief voor HIV antilichamen.

5. De vrijwilliger heeft een voorgeschiedenis van regelmatig alcohol gebruik vanaf 6 maanden voor het begin van de studie. Met regelmatig wordt bedoeld: een gemiddelde inname van meer dan 21 eenheden per week of meer dan 3 per dag voor mannen of een gemiddelde inname van meer dan 14 eenheden per week of meer dan 2 per dag voor vrouwen.

6. De vrijwilliger heeft binnen 90 dagen voor het begin van het onderzoek reeds deelgenomen aan een andere klinische trial en heeft daarbij een nieuw geneesmiddel toegediend gekregen.

7. De vrijwilliger heeft meer dan 4 nieuwe geneesmiddelen toegediend gekregen in de periode vanaf 12 maanden voor de eerste toediening.

8. De vrijwilliger gebruikt medicijnen of geneesmiddelen, inclusief vitaminen, kruiden of voedingssupplementen (inclusief St. Janskruid) binnen 7 dagen (of 14 dagen als het gaat om een potentiële enzym inducer) of 5 halfwaardetijden (net welke langer is) voor de eerste dosering.

9. De vrijwilliger heeft een voorgeschiedenis van of is overgevoelig voor de studie medicatie of voor bestanddelen van de studie medicatie of voor een ander geneesmiddel. De vrijwilliger is bekend met significante allergieën.

10. Als deelname resulteert in het overschrijden van het doneren van 500 mL bloed binnen een periode van 90 dagen.

11. Zwangere vrouwen, zoals bepaald door een positieve zwangerschapstest in het bloed of een positieve urine zwangerschapstest bij keuring of vlak voor de doseringen.



12. Vrouwen die borstvoeding geven of hebben gegeven in de afgelopen maand.
13. Vrijwilligers die niet willen of kunnen meewerken aan de procedures die in het protocol staan beschreven.
14. De vrijwilliger heeft een voorgeschiedenis van overgevoeligheid voor heparine of heeft een voorgeschiedenis van een stollingsstoornis nadat heparine werd toegediend.
15. Vrijwilligers die een significante vorm van asthma hebben of een voorgeschiedenis van asthma hebben.
16. Vrijwilligers die dagelijks roken.
17. Vrijwilligers die rode wijn, marmelade, grapefruit of grapefruitsap (en/of exotisch fruit) gebruiken vanaf 7 dagen voor de eerste dosering van de studie medicatie.
18. Vrijwilligers die de standaard maaltijden die op het CHDR geserveerd worden niet wensen te eten.
19. Leverfunctie testen die boven de laboratorium grenzen vallen bij de keuring en herhaaldelijk hoog blijven.

## Onderzoeksopzet

### Opzet

|                  |                        |
|------------------|------------------------|
| Type:            | Interventie onderzoek  |
| Onderzoeksmodel: | Cross-over             |
| Toewijzing:      | Gerandomiseerd         |
| Blindering:      | Enkelblind             |
| Controle:        | Placebo                |
| Doel:            | Behandeling / therapie |

### Deelname

|                         |                       |
|-------------------------|-----------------------|
| Nederland               |                       |
| Status:                 | Werving gestopt       |
| (Verwachte) startdatum: | 29-09-2008            |
| Aantal proefpersonen:   | 20                    |
| Type:                   | Werkelijke startdatum |

### In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

|                 |              |
|-----------------|--------------|
| Soort:          | Geneesmiddel |
| Merknaam:       | GSK598809    |
| Generieke naam: | GSK598809    |

## Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 21-07-2008

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)

metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO

Datum: 24-09-2008

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)

metc-ldd@lumc.nl

## 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  | EUCTR2008-003699-23-NL |
| CCMO     | NL24173.058.08         |