

Een Open-label Onderzoek met Enkelvoudige Dosering om de Effecten van Diltiazem, een Gematigde CYP3A4/5 Remmer, op de Farmacokinetiek en Farmacodynamiek van E5555 en zijn Metabolieten te Onderzoeken in Gezonde Vrijwilligers

Gepubliceerd: 20-09-2010 Laatste bijgewerkt: 04-05-2024

Primair: Het evalueren van de effecten van een CYP3A4/5 remmer, diltiazem, op de farmacokinetiek en farmacodynamiek (Thrombine en TRAP-geïnduceerde plaatjes aggregatie) van de onderzoeksmedicatie en zijn bekende metabolieten. secundair: Het evalueren...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Arteriosclerose, stenose, vaatinsufficiëntie en necrose
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON34620

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

E5555/diltiazem DDI studie

Aandoening

- Arteriosclerose, stenose, vaatinsufficiëntie en necrose

Synoniemen aandoening

hart- en vaatziekten, trombose

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Eisai

Overige ondersteuning: Farmaceutische industrie

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: aderverkalking, CYP 3A4 remmer, hart- en vaatziekten

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Farmacokinetiek

Veiligheid

Verdraagbaarheid

Farmacodynamiek

Secundaire uitkomstmaten

n.v.t.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Het onderzoeksmiddel dat wordt toegediend is een nieuw, experimenteel middel dat mogelijk gebruikt kan worden bij de behandeling van ziekten aan hart en bloedvaten (bijvoorbeeld hartinfarct of een verminderde toevoer van bloed naar het hart). In de meeste gevallen zijn hart- en vaatziekten het gevolg van aderverkalking (vorming van een vetachtige afzetting op de vaatwand van de slagader) of van de vorming van een prop (afsluiting) in de slagaders van het hart. Aderverkalking kan een volledige of gedeeltelijke afsluiting van de bloedtoevoer naar onder andere bepaalde delen van het hart tot gevolg kan hebben. Het voorkomen of verminderen van de vorming van afzetting van abnormale vetachtige stoffen zou deze vaatproblemen, ontstaan door overmatige bloedstolling, voorkomen. De verwachting is dat het onderzoeksmiddel kan helpen bij het remmen van de vorming van een prop. Zodoende zou het onderzoeksmiddel

een gunstige werking kunnen hebben bij het voorkomen of verminderen van vaatproblemen door mogelijk gevaarlijke bloedproppen.

Tijdens dit onderzoek ontvangt u ook diltiazem (Cardizem® LA). Diltiazem LA is een geregistreerd geneesmiddel en behoort tot de categorie van geneesmiddelen die *calcium kanaal blockers* genoemd worden. Het veroorzaakt verlaging van de bloeddruk en wordt daarom gebruikt bij de behandeling van patiënten met pijn op de borst, hoge bloeddruk en abnormale hartritmes. Het is goed mogelijk dat het onderzoeksmiddel samen gegeven wordt met diltiazem LA aan patiënten met hart- en vaatziekten en daarom is het doel van dit onderzoek het vaststellen of en zoja in welke mate diltiazem de stofwisseling remt van het onderzoeksmiddel na toediening aan mensen.

Doel van het onderzoek

Primair:

Het evalueren van de effecten van een CYP3A4/5 remmer, diltiazem, op de farmacokinetiek en farmacodynamiek (Thrombine en TRAP-geïnduceerde plaatjes aggregatie) van de onderzoeksmedicatie en zijn bekende metabolieten.

secundair:

Het evalueren van de effecten van co-administratie van diltiazem en de onderzoeksmedicatie op de farmacokinetiek van diltiazem en zijn metabolieten.

Het evalueren van de effecten van co-administratie van diltiazem en de onderzoeksmedicatie op het QTcF interval vergeleken met de onderzoeksmedicatie alleen.

Om de veiligheid en verdraagbaarheid van een enkele dosering van de onderzoeksmedicatie, wanneer het alleen gegeven wordt en in combinatie met diltiazem.

Onderzoeksopzet

Design:

Een open label, gerandomiseerd onderzoek, verdeeld over twee cohorten, enkelvoudige dosering, drug-drug interactie onderzoek in vierentwintig gezonde mannelijke en vrouwelijke vrijwilligers die ieder een enkelvoudige orale dosering van het onderzoeksmiddel krijgen in Periode 1 en een orale dosis diltiazem op Dag 1-14 en een enkelvoudige orale dosis van het onderzoeksmiddel samen gegeven met diltiazem op Dag 8 in Periode 2; een washout periode van zeven dagen tussen de doseringen.

Procedures en handelingen

Keuring (voor en na keuring):

De voorkeuring bestaat uit een medische voorgeschiedenis, een lichamelijk onderzoek, een aantal bloed- en urineonderzoeken (o.a. alcohol, verslavende middelen, HBsAG, anti-HIV, anti-HCV), het controleren van vitale functies en een ECG. Bij vrouwelijke

deelnemers wordt ook een zwangerschapstest uitgevoerd. Bij aanvang van de studie wordt er nogmaals een verkort lichamelijk onderzoek, ECG en een aantal bloed- en urineonderzoeken (o.a. alcohol, verslavende middelen) uitgevoerd.

Observatieperiode:

Periode 1: in de kliniek van -41 uur tot 72 uur na toediening van de onderzoeksmedicatie en korte bezoeken op Dag 5 en Dag 6

Periode 2: in de kliniek van -41 h voor toediening van diltiazem op Dag 1 tot 168 uur na toediening van het onderzoeksmiddel op Dag 8

Bloedafnames:

voor farmacokinetiek voor E5555: pre-dose en 1, 2, 4, 5, 6, 8, 12, 24, 48, 72, 96, 120 en 144 h post-dose (Periode 1) en pre-dose en 1, 2, 4, 5, 6, 8, 12, 24, 48, 72, 96, 120, 144, 168 en 240 h post-dose op Dag 8 (Periode 2)

farmacokinetiek van diltiazem: pre-diltiazem dose op Days 5 en 6, pre-diltiazem dose en 2, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 14 en 16 h post-diltiazem dose op Day 7 en pre-diltiazem dose en 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16 en 24 h post-diltiazem dose op Dag 8 (Periode 2)

voor TRAP- en thrombin-induced platelet aggregation: -24 h pre-dose, pre-dose, 1, 2, 4, 5, 6, 8, 12, 24, 48, 72, 96, 120 en 144 h post-dose (Periode 1), pre-dose en 1, 2, 4, 5, 6, 8, 12, 24, 48, 72, 96, 120, 144, 168 en 240 h post-dose op Dag 8 (Periode 2)

voor arachidonic acid-induced platelet aggregation: -48 h pre-dose (Periode 1)

Veiligheid:

bijwerkingen: gedurden de gehele studie;

vital signs: pre-dose en 2, 4, 5, 6, 8, 12 en 23 h post-dose op Dag -1 en 1 en eenmalig op Dagen -2, 2 en 4 (Periode 1) en pre-dose en 4, 8, 12 h post-dose op Dag 1 en pre-dose en 2, 4, 5, 6, 8, 12 en 23 h post-dose op Dag 7 (tov diltiazem dosering) en 8 en eenmalig op dagen -2, 4, 9, 10, 12 en 15 (Periode 2); gewicht: eenmalig op Dag -1 (Periode 1); 12-lead ECG: eenmalig op Dagen -2 en 4 (periode 1) en eenmalig op Dag -2, 1, 6, 10 en 15 (Periode 2); klinisch lab : eenmalig op Dag 2 (Periode 1) en eenmalig op Dag 8 (Periode 2)

Bioanalyse:

analyse van het onderzoeksmiddel en diltiazem monsters waarbij door de sponsor gevalideerde methoden worden gebruikt

analyse van TRAP- en thrombine- geïnduceerde plaatjes aggregatie door PRA

analyse van arachidonic acid-geïnduceerde plaatjes aggregatie door PRA

Onderzoeksproduct en/of interventie

Actieve substantie: E5555 en diltiazem 1 groep met 2 doseringsarmen: arm 1 Periode 1:

enkelvoudige dosering van 100 mg E5555 Periode 2: enkelvoudige dosering van 100 mg E5555 en gedurende 14 dagen een dagelijkse dosering van 360 mg diltiazem arm 2 Periode 1: enkelvoudige dosering van 300 mg E5555 Periode 2: enkelvoudige dosering van 300 mg E5555 en gedurende 14 dagen een dagelijkse dosering van 360 mg diltiazem

Inschatting van belasting en risico

Procedures: pijn, lichte bloeding, blauwe plekken, mogelijk een infectie.

Contactpersonen

Publiek

Eisai

Mosquito Way
Hatfield AL10 9SN
GB

Wetenschappelijk

Eisai

Mosquito Way
Hatfield AL10 9SN
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)

Gezonde mannen of vrouwen

18-55 jaar

niet rokend of heeft ten minste 3 maanden voor de eerste dosering geen tabaksproducten gebruikt

BMI tussen 18.0 and 32.0 kg/m²

er zijn geen bloedstoornissen bekend (in de familie) en heeft geen last van spontane tandvlesbloedingen

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Geschiedenis in de familie, eigen medische geschiedenis of klinische signalen of symptomen van bloedingsstoornissen.
2. Geschiedenis van iedere medische conditie, die kan resulteren in een verhoogd bloedingsrisico, waaronder, maar niet uitsluitend actieve of terugkerende maagzweren, recent trauma aan het hoofd of chirurgie, ernstige hypertensie, bacteriele endocarditis, etc.
3. Vrijwilligers met een geschiedenis van spontane tandvlesbloedingen of klinische signalen en symptomen hiervan bij het lichamelijk onderzoek
4. Klinisch significante oogaandoeningen of onbehandelde visuele symptomen of symptomen met betrekking tot het oog.
5. Klinisch significante afwijkingen in het ECG voor de dosering (screening of baselines), waaronder een QT interval gecorrigeerd voor de polsslag met Bazett's formule (QTcB) >450 ms voor mannen en >470 voor vrouwen
6. Enige geschiedenis of medische conditie uit het verleden die een verlenging van het QTc interval of tachyarrhythmia tot gevolg kan hebben, zoals Torsades de Pointes (waaronder hypokalemie, familiehistorie van een lang QT syndroom, of elk ander bekend risico op Torsades de Pointes)
7. Vrijwilligers met nierinsufficiëntie (bijv. glomerular filtration rate (GFR) <60 mL/min/1,733)
8. Een aantal bloedplaatjes <150.000 of >390.000 per mL bij Screening of Baseline Periode 1.
9. Abnormale (<80%) arachidonic acid geïnduceerde plaatjes aggregatie bij Baseline Periode 1
10. Geschiedenis van onverklaarbare syncope, ziekte aan het lever en gal systeem, sinus brachycardie, hartblok, sick-sinus syndroom, cardiogene shock, hartfalen, beroertes of chronisch obstructieve longaandoeningen.
11. Systolische bloeddruk < 100 millimeter kwik (mmHg) bij Screening of Baseline Periode 1
12. APTT, aPTT *1,10 maal ULN bij Baseline (Periode 1)
13. Vrijwilligers die bloed ontvangen hebben, bloed gedoneerd hebben of significant bloedverlies geleden hebben binnen 60 dagen voor binnenkomst
14. Geschiedenis van anafylactische of anafylactoïde reacties of bekende overgevoeligheid voor een of meerdere medicijnen

15. Overgevoeligheid voor diltiazem of gerelateerde stoffen of ingredienten in de formulering

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Cross-over
Blindering:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	04-10-2010
Aantal proefpersonen:	24
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Cardizem® LA
Generieke naam:	Diltiazem
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-09-2010
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-09-2010

Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO Datum:	18-10-2010
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO Datum:	19-10-2010
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

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	EUCTR2010-022226-32-NL
CCMO	NL33760.056.10