

Een open label onderzoek in 1 onderzoekscentrum dat de excretiebalans, de farmacokinetiek en het metabolisme onderzoekt na toediening van een enkelvoudige orale dosering van [14C]-gelabeld RO4917523 en een intraveneuze lage dosering van [13C]-gelabeld RO4917523 in gezonde mannelijke vrijwilligers

Gepubliceerd: 23-12-2011 Laatste bijgewerkt: 30-04-2024

Primair: Onderzoeken van het massa balans profiel en het metabolisme (dat wil zeggen de opname en uitscheiding in urine en ontlasting) van [14C]-gelabeld RO4917523
Onderzoeken van de plasma concentraties van RO4917523, totale aan...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Stemmingsstoornissen en -afwijkingen NEG
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON35686

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

RO4917523 ADME studie

Aandoening

- Stemmingsstoornissen en -afwijkingen NEG

Synoniemen aandoening

angst, depressie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: F Hoffmann-La Roche Ltd

Overige ondersteuning: Farmaceutische industrie.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: ADME, Fragile-X-Syndroom, major depression disorders, RO4917523

Uitkomstmaten**Primaire uitkomstmaten**

veiligheid

verdraagzaamheid

opname, transport, omzetting en uitscheiding

Secundaire uitkomstmaten

n.v.t.

Toelichting onderzoek**Achtergrond van het onderzoek**

De onderzoeksmedicatie die wordt toegediend, RO4917523, is een nieuw middel dat mogelijk gebruikt kan worden als een toegevoegde behandeling aan de meest voorkomende behandelingen van Ernstige Depressie en Fragiele-X-Syndroom. Ernstige Depressie is een psychische aandoening die wordt gekenmerkt door een sombere stemming die vergezeld gaat van een laag zelfrespect en van een verlies van interesse of plezier in normaliter plezierige activiteiten. Fragiele X Syndroom vertegenwoordigt de meest voorkomende erfelijke oorzaak van geestelijke achterstand. Het wordt gekenmerkt door een verstandelijke handicap en op autisme gelijkend gedrag. Het gaat dikwijls gepaard met specifieke uiterlijke kenmerken. De onderzoeksmedicatie bevindt zich nog in de ontwikkelingsfase. Er wordt verwacht dat de onderzoeksmedicatie een bepaald

eiwit (receptor) remt, een subklasse van de metabotropische glutamaat (mGlu) receptoren in de hersenen. Men denkt dat deze receptor een rol speelt in aandoeningen met betrekking tot angst en depressie en in bepaalde symptomen van het Fragiele X Syndroom. Dit nieuwe middel is niet geregistreerd als geneesmiddel maar is eerder reeds aan 237 gezonde mensen en 62 patiënten toegediend.

Doel van het onderzoek

Primair:

Onderzoeken van het massa balans profiel en het metabolisme (dat wil zeggen de opname en en uitscheiding in urine en ontlasting) van [14C]-gelabeld RO4917523
Onderzoeken van de plasma concentraties van RO4917523, totale aan medicatiegerelateerde radioactivity en gerelateerde pharmacokinetic parameters na orale toediening van RO4917523, door gebruik te maken van standaard analytische methoden en AMS (indien nodig)

Secundair:

voor het kwantificeren en identificeren circulerende en verwijderde metabolieten van RO4917523 in plasma, urine en fecal samples gebaseerd op radioactive metabolic profiling, door gebruik te maken van standaard analytische methoden en AMS (indien nodig)

Bepalen van de biologische beschikbaarheid na orale toediening en om meer informatie te krijgen over de farmacokinetiek van RO4917523 door gebruik te maken van een radioactieve (isotoop) techniek.

Onderzoeksopzet

Design:

Een open label (niet gerandomiseerde) ADME studie in 6 gezonde mannelijke vrijwilligers die een enkele orale dosis van [12C/14C]-RO4917523 (in de vorm van een capsule) ontvangen, welke ongeveer 2.22 MBq 14C bevat, gevolgd door een 30 min. durende intraveneuze micro-dosering van [13C]-RO4917523

Procedures en handelingen:

Voorkeuring en nakeuring: Klinische chemie (inclusief TSH en T4), lichamelijk onderzoek, gewicht, 12-lead ECG;

Bij voorkeuring: medische voorgeschiedenis, C-SSRS, temperatuur, lengte, blaastest (alcohol), onderzoek naar verslavende middelen, urine cotinine test, HBsAg, anti HCV, anti-HIV 1/2; psychiatrisch onderzoek op psychische gesteldheid, Klinische chemie, vitale functies, 12-lead ECG, blaastest (alcohol) en onderzoek naar verslavende middelen worden herhaald bij binnenkomst.

Observatie periode:

1 periode in kliniek van -17 uur tot 312 uur (dag 14) na toediening van het

geneesmiddel met een mogelijke uitbreiding naar dag 18 als de ontslag criteria nog niet gehaald zijn. Indien nodig gevolgd door 24 uur durende kliniek periodes op dag 25-26, 32-33, 39-40, 46-47, 53-54, 60-61, en 67-68 ; Vrijwilligers voldoen aan de ontslagcriteria als de totale hoeveelheid radioactiviteit in urine en feces tesamen minder dan 1% van de toegediende dosering over een periode van 24 uur.

Bloedmonsters:

Voor farmakokinetiek van RO4917523 en RO4917523 metabolieten in plasma: pre-dosis en 30, 35, 40, 45, 50, 55 min, 1, 1.5, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 24, 48, 72, 96, 120, 168 (Dag 8), 216 (Dag 10), 264 (Dag 12) en 312 h (Dag 14) na toediening.

voor de totale radioactiviteit: pre-dose en 30, 35, 40, 45, 50, 55 min, 1, 1.5, 2, 4, 6, 6, 8, 10, 12, 24, 48, 72, 96, 120, 168, 216 en 312 uur na toediening en vervolgens elke 24 uur totdat de ontslagcriteria zijn bereikt.

metabolic profiling: predose en 2, 4, 8 en 24h na dosering

genotypering: eenmalig op dag 1

Urine-onderzoek:

Voor farmakokinetiek van RO4917523, totale radioactiviteit en metabolic profiling: pre-dosis en intervallen 0-12, 12-24 uur na toediening en vervolgens elke 24 uur totdat de ontslagcriteria zijn bereikt.

Feces monsters:

Voor totale radioactiviteit en metabolic profiling: pre-dosis en 24 uur and 24 h intervals totdat de ontslagcriteria zijn bereikt

braaksel: indien een vrijwilliger binnen 4 uur na de medicatietoediening moet overgeven, dan wordt dit tevens verzameld en geanalyseerd op radioactiviteit

Beoordelingen van de veiligheid:

Bijwerkingen: de gehele studie; vitale functies en 12-lead ECG: pre-dosis en op 1, 5, 10, 24 en 48 uur na dosering en eenmalig op de dag van ontslag; klinische chemie: eenmalig op dag 10; kort psychisch onderzoek: eenmalig op de dag van ontslag; C-SSRS: 48 uur na toediening.

continue hartbewaking : 15 minuten voor IV toediening tot en met 15 minuten nadat de IV toediening is gestopt.

Bioanalyse:

Analyse van plasma en urine RO4917523 en metabolieten met behulp van LC/MS-MS methode van de Sponsor.

Analyse van de totale radioactiviteit in het plasma, urine en feces met behulp van gevalideerde onder de verantwoordelijkheid van PRA. Metabolite profiling door de Sponsor.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Behandeling Een ekele orale dosis van 1 mg [12C/14C]-RO4917523 in de vorm van een capsule die ongeveer 2.22 MBq 14 C bevat daarna volgt een constant intraveneus infuus van 30 minuten waardoor [13C] RO4917523 (30 milliliter) wordt toegediend, beide toedelingen op dag 1 op nuchtere maag. Onderzoeksmedicatie Werkzame stof: RO4917523 Activiteit: potent metabotroof glutamaat 5 (mGlu5) receptor antagonist Indicatie: ernstige Depressie en Fragiele-X-Syndroom Sterkte: onbekend Doseringsvorm: capsule en intraveneuze infuus

Inschatting van belasting en risico

Tot nu toe zijn er 8 onderzoeken uitgevoerd met de onderzoeksmedicatie in gezonde vrijwilligers en 2 onderzoeken in patiënten met Fragiele-X-Syndroom en Therapieresistente Depressie (een vorm van Ernstige Depressie) en. Van de 359 personen die aan deze onderzoeken hebben deelgenomen kregen 295 personen de onderzoeksmedicatie: 163 personen kregen enkelvoudige doseringen van 0.25 tot 2 milligram en 132 personen kregen meervoudige doseringen van 0.1 tot 2 milligram; 64 personen kregen placebo (middel zonder werkzame stof).

In de uitgevoerde onderzoeken in gezonde vrijwilligers werd de onderzoeksmedicatie veilig bevonden en werd het over het algemeen goed verdragen. De meest voorkomende bijwerkingen waren gerelateerd aan het centraal zenuwstelsel (duizeligheid, slaperigheid en verminderde tastzin), of waren psychiatrische aandoeningen (hallucinaties, paranoia, psychotische aanval, acute staat van angst) en maag-darm aandoeningen (voornamelijk misselijkheid). Twee ernstige bijwerkingen werden gerapporteerd door 2 personen die de onderzoeksmedicatie kregen: 1 persoon met acute psychotische staat en 1 persoon met manie met suïcidale ideatie.

Tien personen zijn vroegtijdig uit de studies gehaald vanwege bijwerkingen gerelateerd aan de onderzoeksmedicatie: 1 persoon met acute psychotische staat (ook genoemd in de vorige paragraaf), 1 persoon met manie met suïcidale ideatie, 1 persoon met acute staat van angst, 1 persoon met slapeloosheid en nachtmerries, 1 persoon met zware hoofdpijn, 4 personen met verhoogde leverenzymen en 1 persoon met vertraging van geleiding in het hart.

Bij de in dit onderzoek gebruikte dosering(en) worden geen ernstige bijwerkingen verwacht, echter, het optreden van bovengenoemde en andere bijwerkingen kan niet worden uitgesloten. De bijwerkingen die men kan verwachten staan reeds hierboven beschreven. Echter, u dient er rekening mee te houden dat er risico's zijn die op dit moment nog onbekend zijn. Mocht er informatie beschikbaar komen uit op dit moment elders lopende onderzoeken, dan zult u hiervan onmiddellijk op de hoogte worden gebracht. U kunt dan beslissen of u door wilt gaan met uw deelname aan het onderzoek.

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

Contactpersonen

Publiek

F Hoffmann-La Roche Ltd

Grenzachrestrasse 124 bldg 663
CH-4070 Basel
CH

Wetenschappelijk

F Hoffmann-La Roche Ltd

Grenzachrestrasse 124 bldg 663
CH-4070 Basel
CH

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)

leeftijd: 18 - 65 jaar (inclusief)
BMI: 18.0 - 32.0 kg/m² (inclusief)
geslacht: gezonde mannelijke vrijwilligers

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen

(Exclusiecriteria)

Lijgend aan: hepatitis B, kanker of HIV/AIDS. Indien gedurende 60 dagen voorafgaand aan de start van dit onderzoek aan een ander geneesmiddelenonderzoek is deelgenomen. Indien gedurende 90 dagen voor start van dit onderzoek bloed is gegeven, of indien gedurende 10 maanden voor de start van dit onderzoek meer dan 1,5 liter bloed is gegeven.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 23-01-2012

Aantal proefpersonen: 6

Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 23-12-2011

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 03-01-2012

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 27-03-2012
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	EUCTR2011-004597-28-NL
CCMO	NL38794.056.11