

Een onderzoek van minimale hoeveelheid gemerkt Paracetamol in combinatie met en zonder Propranolol bij gezonde mannen.

Gepubliceerd: 17-10-2012 Laatste bijgewerkt: 26-04-2024

Het vaststellen van geneesmiddel interactie van paracetamol met propranolol en het effect van deze interactie op het farmacokinetische profiel en metabolieten van paracetamol.

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

Samenvatting

ID

NL-OMON36915

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Micro dosering 14C Paracetamol

Aandoening

- Overige aandoening

Synoniemen aandoening

NVT

Aandoening

evaluatie AMS technologie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: TNO

Overige ondersteuning: TNO

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: ^{14}C , Accelerator Mass Spectrometry, Micro dosering, Paracetamol, Propranolol, Uridine-difosfaat, Uridine-difosfaat-Glucuronosyltransferase

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Farmacokinetiek van ^{14}C -Paracetamol in bloed en urine

Secundaire uitkomstmaten

Pharmacokinetiek van propranolol in bloedserum

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Microdosering zou een interessante methode kunnen zijn om geneesmiddelen interacties tussen geneesmiddelen te bestuderen in de vroege fase klinische studies zonder beïnvloeding van de farmacokinetische parameters. Het principe van microdosing ligt in het feit dat een zeer kleine dosis (100 ug) van een met ^{14}C gemerkte geneesmiddel wordt toegediend aan mensen om kinetische en metabole informatie via techniek Accelerator Mass Spectrometrie (AMS) te verkrijgen. De sensitiviteit van de techniek geeft ons de gelegenheid de interactie bestuderen door toediening van een microdosis van een ^{14}C gemerkte geneesmiddel gecombineerd met een substraat in therapeutische dosering.

Het doel van dit interactie onderzoek tussen geneesmiddelen is het evalueren van de interactie van tussen paracetamol en propranolol. Een microdosis bestaande uit 100 ug paracetamol, een 3.7kBq dosis ^{14}C toegevoegd, wordt tweemaal toegediend tijdens twee occasions met een wash-out van 5 dagen. Propranolol 80mg wordt op een van de occasions toegediend als extra substraat.

De nul-hypothese is dat de halfwaardetijd van paracetamol met propranolol niet kleiner is dan de halfwaardetijd van de paracetamol zonder propranolol.

Doel van het onderzoek

Het vaststellen van geneesmiddel interactie van paracetamol met propranolol en het effect van deze interactie op het farmacokinetische profiel en metabolieten van paracetamol.

Onderzoeksopzet

Een open label eenmalige dosering twee weg cross-over (oftewel: alle vrijwilligers krijgen beide behandelingen) ontwerp 14C Paracetamol met en zonder propranolol bij gezonde mannelijke vrijwilligers

Onderzoeksproduct en/of interventie

Microdosering 14C Paracetamol 100 microgram intraveneus met en zonder propranolol 80milligram per os.

Inschatting van belasting en risico

De keuring bestaat uit lichamelijk onderzoek, vragen beantwoorden voor keuringsarts, venapunctie, bloeddruk meten en ECG maken. de vrijwilliger is 4 uur voor screening niet eten of drinken behalve water.

Bij deelname: twee keer 2 onderzoeksdagen met 1 overnachting: inbrengen van 2 canules, 1x venapunctie, 12x bloedafnames vai canule, totaal 3 x toedieningen van medicatie (2x via canule en 1x oraal), 24 uur urine opvangen, eenmaal voor dosering urine opvangen. Vanaf 22.00 op de avond voor deelname niet eten of drinken bhelave water tot 2 uur na de dosering van de paracetamol.

Deelname aan dit onderzoek kan gepaard gaan met hoofdpijn, vaak als gevolg van een periode van vasten en onthouding van cafeïne. Voor de bloedafnames en de dosering worden twee canules wordt ingebracht in een ader van beide arm. Dit kan pijnlijk zijn en soms leiden tot een blauwe plek.

Voor de paracetamol wordt in zo'n lage dosis gegeven dat bijwerkingen niet worden verwacht. De stralingsbelasting is zeer laag. De effectieve dosis van 0.005 mSv ligt onder de maximale limiet van 1 mSv per jaar zoals vastgesteld door NRG.

Bijwerkingen voor propranolol zijn misselijkheid, diarree, bronchospasmen, dyspneu, koude ledematen, verergering van het syndroom van Raynaud, bradycardie, hypotensie, hartfalen, hartblok, vermoeidheid, duizeligheid, alopecia (haaruitval), visusstoornissen, hallucinaties, slapeloosheid, nachtmerries, seksuele disfunctie, erectiele disfunctie en / of veranderingen in glucose-en vetstofwisseling. Echter, na een enkele dosis van 80 mg propranolol is het optreden van deze bijwerkingen onwaarschijnlijk.

Contactpersonen

Publiek

TNO

Utrechtseweg 48
Zeist 3704HE
NL

Wetenschappelijk

TNO

Utrechtseweg 48
Zeist 3704HE
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)

- Mannen, gezond, leeftijd tussen 18 en 45 jaar
- Niet rokend
- BMI tussen 18 en 25 kg/m²
- Lichaamstemperatuur tussen 35.0°C and 37.5°C
- Systolische bloeddruk tussen 90 en 150 mm Hg
- Diastolische bloeddruk tussen de 45 en 90 mm Hg
- hartslag tussen de 40 en 100 slagen per minuut.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Naar het oordeel van de onderzoeker, klinisch significante afwijkingen in de medische anamnese, lichamelijk onderzoek, elektrocardiogram (ECG), bloed en urine.
- Aanwezigheid of voorgeschiedenis van klinisch significante psychiatrische ziekten, zoals beoordeeld door de onderzoeker.
- Syndroom van Gilbert, leverfalen of -afwijkingen.
- Iedere klinisch relevante acute of chronische aandoeningen die volgens de onderzoeker zouden kunnen interfereren met de veiligheid van de vrijwilliger tijdens het onderzoek of die zouden kunnen interfereren met de studie doelstellingen.
- Aanwezigheid of voorgeschiedenis van klinisch significante allergie of bekende overgevoeligheid voor een van de bestanddelen van het onderzochte product.
- Deelname aan een experimentele studie of inname van een experimenteel geneesmiddel binnen 3 maanden voor de aanvang van de studie of meer dan 4 keer per jaar.
- Aanwezigheid of voorgeschiedenis van drugsmisbruik. Een positieve drugstest bij dekeuring leidt tot uitsluiting.

Bloed / plasmadonatie buiten grenzen van de Stichting Sanquin Bloedvoorziening richtlijnen. De geschiedenis van alcoholmisbruik en / of overmatige huidige gebruik van alcohol (dat wil zeggen, regelmatig gebruik van meer dan 21 eenheden alcohol / week voor mannen), en / of kan niet afzien van producten die alcohol bevatten vanaf 1 dag vóór de deelname en tijdens de onderzoeksdagen. Proefpersonen die een positieve alcohol-ademtest hebben bij de screening, worden uitgesloten.

Dagelijkse consumptie van xanthine bevattende producten van meer dan 8 eenheden. Niet bereid of niet kunnen afzien van de consumptie van xanthine-bevattende voedingsmiddelen of dranken vanaf 2 dagen voor deelname en tijdens de onderzoeksdagen. Medicatiegebruik is niet toegestaan vanaf 7 dagen voor en gedurende de studiedagen.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland

Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	29-10-2012
Aantal proefpersonen:	6
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	14C Paracetamol
Generieke naam:	14C Paracetamol
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Propranolol
Generieke naam:	Propranolol
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-10-2012
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-10-2012
Soort:	Eerste indiening
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	EUCTR2012-003603-34-NL
CCMO	NL41796.056.12