

Een onderzoek in drie delen waarbij de farmacokinetiek van intraveneuze (IV) Danoprevir (DNV)/lage dosering orale Ritonavir (RTV), de interactie tussen IV DNV/orale lage dosering RTV en orale cyclosporine, en de absolute biobeschikbaarheid van IV DNV in vergelijking met DNV tabletten samen met orale lage dosering RTV wordt bestudeerd in gezonde volwassen vrijwilligers.

Gepubliceerd: 04-06-2012 Laatste bijgewerkt: 30-04-2024

Het doel van het onderzoek is te onderzoeken hoe snel en in hoeverre Danoprevir in het lichaam wordt opgenomen en uitgescheiden (dit wordt farmacokinetiek en biologische beschikbaarheid genoemd) na toediening in een ader d.m.v. een infuus (IV) of...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON37643

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

DVR DDI met Ritonavir en Cyclosporine en absolute bio-beschikbaarheid

Aandoening

- Virale infectieziekten

Synoniemen aandoening

Chronische Hepatitis C, Geelzucht

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Hoffmann-La Roche

Overige ondersteuning: farmaceutische industrie

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Absolute biologische beschikbaarheid, Hepatitis C, Medicatie interactie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Farmacokinetiek:

Deel 1: Plasma concentraties van DNV (na IV toediening) en RTV

Deel 2: Plasma concentraties van DNV (na orale en IV toediening) en RTV

Deel 3: Plasma concentraties van DNV (na IV toediening), RTV en ciclosporine

Urine concentraties voor DNV en RTV (Deel 2 en 3), en ciclosporine (Alleen Deel 3)

Secundaire uitkomstmaten

Deel 1, 2, en 3: AEs, Vitale functies, ECGs en klinisch laboratorium onderzoek..

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Danoprevir (RO5190591) is een nieuw middel dat mogelijk gebruikt kan worden bij de behandeling van Hepatitis C

Doel van het onderzoek

Het doel van het onderzoek is te onderzoeken hoe snel en in hoeverre Danoprevir in het lichaam wordt opgenomen en uitgescheiden (dit wordt farmacokinetiek en biologische beschikbaarheid genoemd) na toediening in een ader d.m.v. een infuus (IV) of orale (via de mond) toediening alleen of in combinatie met Ritonavir en met of zonder Ciclosporine. Tevens wordt onderzocht hoe Danoprevir wordt verdragen na intraveneuze of orale toediening in combinatie met en zonder Ritonavir en Ciclosporine. Van Ritonavir en Ciclosporine is bekend dat zij invloed hebben op de werking van het enzym CYP3A en het transporteiwit OATP die ook betrokken zijn bij de verplaatsing en het metabolisme van Danoprevir in het lichaam. Zij zouden hierdoor invloed kunnen hebben op de aanwezigheid van Danoprevir in the lichaam.

Onderzoeksopzet

Dit is een onderzoek in drie delen.

In deel 1 zullen 9 gezonde vrijwilligers 3 maal een IV dosis DNV of placebo toegediend krijgen na orale toediening van 100 mg Ritonavir. De doses van de tweede en derde periode worden bepaald aan de hand van de resultaten van de voorgaande dosering(en). Mogelijk worden er nog 1, 2 of 3 perioden toegevoegd aan deel 1.

In deel 2 zullen 12 gezonde vrijwilligers 3 maal een IV dosering DNV, 2 maal een orale dosering DNV en gedurende 13 dagen 100 mg Ritonavir (2 maal daags) ontvangen.

In deel 3 zullen 8 gezonde vrijwilligers tweemaal DNV IV en RTV 100 mg oraal ontvangen. In een periode wordt dit gecombineerd met 100 mg ciclosporine.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Deel 1: periode 1: alle vrijwilligers ontvangen 100 mg Ritonavir. Na 2 uur wordt 2 mg Danoprevir of placebo toegediend (2:1) als 60 minuten IV. periode 2: alle vrijwilligers ontvangen 100 mg Ritonavir. Na 2 uur wordt een hoeveelheid Danoprevir, gebaseerd op de resultaten van periode 1, of placebo toegediend (2:1) als 60 minuten IV. periode 3: alle vrijwilligers ontvangen 100 mg Ritonavir. Na 2 uur wordt een hoeveelheid Danoprevir, gebaseerd op de resultaten van periode 1 en 2, of placebo toegediend (2:1) als 60 minuten

IV. Deel 2: de vrijwilligers ontvangen 1 maal DNV als IV, zoals bepaald in deel 1 (A), 1 maal DNV 100 mg tablet (B) op twee opeenvolgende dagen (volgorde AB of BA), gevolgd door 13 dagen ritonavir 100 mg, 2 maal daags (C) waarbij op dag 1, 10 en 13, 2 maal 2 uur na de ochtend dosering DNV IV wordt toegediend en eenmaal een DNV 100 mg tablet (gelijktijdig) toegediend wordt. Deel 3: de vrijwilligers ontvangen eenmaal 100 mg Ritonavir en eenmaal een IV dosering DNV, zoals bepaald in deel 1, 2 uur na toediening van Ritonavir. Daarnaast ontvangen ze eenmaal 100 mg Ritonavir en een orale dosering van 100 mg ciclosporine, en een IV dosering DNV zoals bepaald in deel 1, 2 uur na de dosering. De volgorde is afhankelijk van het toedieningsschema.

Inschatting van belasting en risico

Tijdens het onderzoek worden diverse onderzoeken uitgevoerd die als meer of minder belastend kunnen worden ervaren. Dit betreft onder andere bloedafnames met behulp van venopunctie en canule en het intraveneus toedienen van medicatie.

Danoprevir: In eerdere onderzoeken in gezonde vrijwilligers met Danoprevir zijn doseringen tot 1600 mg goed verdragen. De meest voorkomende bijwerkingen in gezonde vrijwilligers zijn hoofdpijn, vermoeidheid, koude rillingen en koorts, misselijkheid en braken, huiduitslag, spier- en gewrichtspijn, verminderde eetlust en bijwerkingen in het maag-darm kanaal zoals diarree, buikpijn en winderigheid

In onderzoek met Danoprevir in Hepatistatus C patienten zijn doseringen tot en met 1800 mg per dag gedurende 12 weken toegediend. De meest voorkomende bijwerkingen in Hepatitis C patienten zijn vermoeidheid, koude rillingen, koorts, prikkelbaarheid, misselijkheid, diarree, braken, hoofdpijn, huiduitslag, jeuk, slapeloosheid, spierpijn, gewrichtspijn en verminderde eetlust.

De meerderheid van de bijwerkingen was mild van aard. Bij patiënten zijn de volgende ernstige bijwerkingen opgetreden: stijging van leverenzymen in het bloed, vochtophoping in de buikholte, longembolie en veranderingen in ECG parameters.

Ritonavir:

Mogelijke bijwerkingen van Ritonavir zijn:

vermoeid/zwak gevoel, misselijkheid en braken, diarree, verlies van eetlust, buikpijn, verandering in smaak, tinteling of doof gevoel in handen of voeten, abnormaal gevoel zoals branden of prikkend gevoel rond de mond, duizeligheid, slapeloosheid, verhoogde cholesterol en lever enzym niveaus in het bloed, allergische reacties gepaard gaand met uitslag, bulten en zwellingen, ontsteking van de alveeskluis, hoge bloedsuikerspiegel

Ciclosporine:

Bekende bijwerkingen van Ciclosporine zijn:

Verminderde nierfunctie, hoge bloeddruk, hoofdpijn waaronder migraine, beven (tremor), luchtweginfecties, urineweginfecties en infectie met CMV

(cytomegalovirus). Gevoelloosheid of tintelingen, Verminderde Eetlust, misselijkheid of braken, buikpijn, diarree, gezwollen tandvlees, leveraandoeningen, hoge mate van urinezuur of kalium in het bloed, lage niveaus van magnesium in het bloed, spierpijn of kramp, toegenomen haargroei op het lichaam, vermoeidheid, herpes infectie, candida infectie, bloedvergiftiging, huidaandoeningen, kanker en overproductie van witte bloedcellen.

Danoprevir in combinatie met Ritonavir:

De combinatie Danoprevir en Ritonavir is in verschillende onderzoeken bij gezonde vrijwilligers toegediend en werd goed verdragen bij doseringen tot en met 400/100 mg, tweemaal daags gedurende 10 dagen. De meest voorkomende bijwerking bij gezonde vrijwilligers was diarree.

Bij de in dit onderzoek te gebruiken dosering(en) worden geen ernstige bijwerkingen verwacht. Het optreden van bekende en andere effecten kan niet worden uitgesloten. Alle mogelijke geneesmiddelen veroorzaken in meerdere of mindere mate bijwerkingen. Daarom dient u rekening te houden met risico's die voor het onderzoek nog onbekend zijn.

Contactpersonen

Publiek

Hoffmann-La Roche

Grenzacherstrasse 124
4070 Basel
CH

Wetenschappelijk

Hoffmann-La Roche

Grenzacherstrasse 124
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)

Gezonde mannelijke en vrouwelijke vrijwilligers
18-55 jaar, inclusief
BMI: 18.0 * 32.0 kg/m², inclusief
Gewicht: * 50.0 kg

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Lijdend aan hepatitis B, hepatitis C, kanker of HIV/AIDS. Indien gedurende de 60 dagen voorafgaand aan de start van dit onderzoek aan een ander geneesmiddelenonderzoek is deelgenomen. Indien gedurende de 60 dagen voor start van dit onderzoek bloed is gegeven. Indien gedurende de 10 maanden voor de start van dit onderzoek meer dan 1.5 liter bloed is gegeven

Onderzoekopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland

Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	13-06-2012
Aantal proefpersonen:	29
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Danoprevir
Generieke naam:	Danoprevir
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Neoral
Generieke naam:	Ciclosporine
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Norvir
Generieke naam:	Ritanovir
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-06-2012
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-06-2012
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-09-2012
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	EUCTR2012-000470-40-NL
CCMO	NL40164.056.12