

Gerandomiseerde, dubbel-blinde, cross-over, vergelijkende farmacokinetiek studie met Deulevodopa (TEV-50939) en Levodopa, beide toegediend met cardidopa, in gezonde vrijwilligers

Gepubliceerd: 15-12-2015 Laatste bijgewerkt: 20-04-2024

De combinatie deulevodopa met carbidopa is een combinatie die in ontwikkeling is voor de behandeling van patiënten met de ziekte van Parkinson. De effecten van toediening van de combinatie deulevodopa en carbidopa zijn nog niet eerder bij mensen...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Bewegingsstoornissen (incl. parkinsonisme)
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON42683

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

TEV-50939 en Levodopa vergelijkende studie

Aandoening

- Bewegingsstoornissen (incl. parkinsonisme)

Synoniemen aandoening

bewegingsstoornis

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Teva Pharmaceuticals International GmbH

Overige ondersteuning: farmaceutische industrie

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: levodopa, TEV-50939, ziekte van Parkinson

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Veiligheid, PK, verdraagbaarheid

Secundaire uitkomstmaten

nvt

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Tijdens deze studie wordt het onderzoeksmiddel deulevodopa (TEV-50939; voorheen SD-1077) in combinatie met carbidopa (welke is geregistreerd als Lodosyn®) vergeleken met het referentie middel levodopa.

Deulevodopa is een nieuw onderzoeksmiddel dat mogelijk gebruikt kan gaan worden bij de behandeling van de ziekte van Parkinson. De ziekte van Parkinson is een progressieve aandoening van het zenuwstelsel waarbij bewegen wordt beïnvloedt. De ziekte wordt gekenmerkt door beven, stijfheid, trage bewegingen, moeite met lopen en onvaste tred. De symptomen van de ziekte worden veroorzaakt door een tekort aan dopamine in een specifiek deel van de hersenen (substantia nigra). Toediening van levodopa, een stof die wordt omgezet in dopamine, vermindert de symptomen van de ziekte van Parkinson. Wanneer levodopa via de mond wordt toegediend, wordt een groot deel snel omgezet naar dopamine alvorens het de hersenen heeft bereikt. Slechts een kleine hoeveelheid zal onveranderd de hersenen bereiken en een therapeutisch effect teweeg brengen. Als gevolg hiervan zijn hoge doses levodopa nodig om een therapeutisch effect te bereiken. Deze hoge doses gaan vaak samen met misselijkheid en andere bijwerkingen. Een aantal van deze bijwerkingen wordt veroorzaakt doordat dopamine buiten de hersenen wordt gevormd. Carbidopa is een middel dat de omzetting van levodopa naar dopamine buiten de hersenen remt. Wanneer levodopa samen met carbidopa wordt toegediend, zal er minder dopamine worden gevormd buiten de hersenen, en

zal meer levodopa de hersenen bereiken. Als gevolg hiervan neemt het aantal bijwerkingen af. Deulevodopa is een nieuw onderzoeksmiddel dat lijkt op levodopa. Het doel van de ontwikkeling van deulevodopa is om een voorloper van dopamine te verkrijgen welke beter werkt dan levodopa en die samen met een bepaalde hoeveelheid carbidopa kan worden gegeven. Dit is de eerste keer dat deulevodopa aan mensen wordt toegediend. Levodopa en carbidopa zijn geen nieuwe middelen, en zijn reeds geregistreerd in verschillende hoeveelheden en toedieningsvormen voor de behandeling van de ziekte van Parkinson. Ondanks dat er momenteel behandelingen beschikbaar zijn voor de ziekte van Parkinson, is er een grote behoefte aan effectievere behandelmethoden, die over een langere periode werken en die minder bijwerkingen hebben.

Doel van het onderzoek

De combinatie deulevodopa met carbidopa is een combinatie die in ontwikkeling is voor de behandeling van patiënten met de ziekte van Parkinson.

De effecten van toediening van de combinatie deulevodopa en carbidopa zijn nog niet eerder bij mensen onderzocht. Er zijn nog geen klinische onderzoeksresultaten beschikbaar met betrekking tot de bijwerkingen van deze combinatie. Deulevodopa lijkt op levodopa en is net als levodopa een voorloper van dopamine. Ook in dierstudies gedraagt de combinatie deulevodopa met carbidopa zich net zoals de combinatie levodopa en carbidopa.

Tijdens dit onderzoek zal worden onderzocht:

- hoeveel van het onderzoeksmiddel in het bloed komt nadat het middel eenmalig is toegediend, en hoe lang het lichaam er over doet om het onderzoeksmiddel uit te scheiden (dit wordt farmacokinetiek genoemd).
- of een eenmalige toediening van het onderzoeksmiddel belangrijke bijwerkingen heeft (dit wordt verdraagbaarheid genoemd)

Het onderzoek zal worden uitgevoerd in 16 gezonde mannelijke en vrouwelijke vrijwilligers. Deze groep bestaat uit 2 subgroepen. De eerste subgroep bestaat uit 2 vrijwilligers. Hiervan krijgt 1 vrijwilliger een combinatie van carbidopa en deulevodopa en 1 vrijwilliger een combinatie van carbidopa en levodopa. Gedurende ten minste 24 uur na dosering wordt de veiligheid en verdraagbaarheid van carbidopa en deulevodopa of carbidopa en levodopa nauwkeurig in de gaten gehouden. Alleen als de veiligheid en verdraagbaarheid zijn bevestigd, worden de overige 14 vrijwilligers gedoseerd.

Onderzoekopzet

Voor het onderzoek ondergaat de vrijwilliger een voorkeuring waarbij er een aantal medische onderzoeken bij de vrijwilliger worden uitgevoerd. Gelijksortige onderzoeken worden uitgevoerd tijdens de nakeuring na het

onderzoek. De voorkeuring zal binnen 28 dagen voorafgaand aan het begin van het onderzoek plaatsvinden.

Het eigenlijke onderzoek bestaat uit 2 periodes waarin de vrijwilliger gedurende 3 dagen (2 nachten) in het klinisch onderzoekscentrum in Zuidlaren zult verblijven. Dag 1 is de dag waarop het onderzoeksmiddel wordt toegediend. Er zit minimaal 7 dagen tussen Dag 2 van Periode 1 en Dag 1 van Periode 2.

De vrijwilliger wordt om 14:00 uur op de middag van Dag -1 in het klinisch onderzoekscentrum verwacht. Dit is de dag voorafgaand aan de dag van de toediening van het onderzoeksmiddel. Bij binnenkomst mag de vrijwilliger ten minste 4 uur niets gegeten en gedronken hebben (behalve water).

De vrijwilliger verlaat het klinisch onderzoekscentrum op Dag 2 nadat u alle procedures hebt ondergaan.

De nakeuring vindt plaats 7 dagen na het einde van uw deelname aan het onderzoek. De afspraak voor de nakeuring wordt gemaakt tijdens het onderzoek.

Deelname aan het gehele onderzoek, van de voorkeuring tot de nakeuring, bedraagt maximaal 55 dagen.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Tijdens het onderzoek krijgt de vrijwilliger het onderzoeksmiddel na een nacht nuchter zijn (vasten; minimaal 10 uur niets eten of drinken) toegediend. In Periode 1, krijgt de vrijwilliger een enkelvoudige dosis van 37.5 mg carbidopa toegediend als anderhalve LODOSYN® tablet samen met ongeveer 200 milliliter (kraan)water. Na 30 minuten krijgt de vrijwilliger 150 mg deulevodopa of 150 levodopa als 250 milliliter drankje. Indien de vrijwilliger in Periode 1 een combinatie van carbidopa en levodopa toegediend heeft gekregen, dan krijgt de vrijwilliger in Periode 2 een combinatie van carbidopa en deulevodopa. Indien de vrijwilliger in Periode 1 een combinatie van carbidopa en deulevodopa toegediend heeft gekregen, dan krijgt de vrijwilliger in Periode 2 een combinatie van carbidopa en levodopa. Na toediening van het onderzoeksmiddel als drankje (deulevodopa en levodopa), zal het flesje worden nagespoeld met 200 milliliter water, dat de vrijwilliger ook dient op te drinken.

Inschatting van belasting en risico

De bijwerkingen van deulevodopa in combinatie met carbidopa zijn naar verwachting vergelijkbaar met die van levodopa en carbidopa.

De bijwerkingen van levodopa in combinatie met carbidopa zijn goed onderzocht aan de hand van geneesmiddelen die momenteel worden gebruikt bij de behandeling van patiënten met de ziekte van Parkinson (bijvoorbeeld Sinemet® en Lodosyn®).

Alle potentiële geneesmiddelen veroorzaken bijwerkingen; de mate waarin dit

gebeurt verschilt. Ook de combinatie carbidopa en levodopa kunnen mogelijke bijwerkingen veroorzaken, maar niet iedereen ervaart deze bijwerkingen.

In voorgaande studies in gezonde vrijwilligers die eenmalig levodopa en carbidopa kregen toegediend met een dosis die hoger is dan die in deze studie (tot 50 milligram carbidopa en tot 250 milligram levodopa) waren milde tot matige hoofdpijn en misselijkheid de meestvoorkomende bijwerkingen. Bij de in dit onderzoek te gebruiken dosering(en) worden geen ernstige bijwerkingen verwacht.

De volgende bijwerkingen zijn waargenomen wanneer carbidopa in combinatie met levodopa werden toegediend, met name in studies bij patiënten met de ziekte van Parkinson:

- allergische reacties, de symptomen hierbij kunnen zijn galbulten (netelroos), jeuk, uitslag, opgezwollen gelaat, lippen, tong of keel. Dit kan het ademen en slikken belemmeren.
- pijn op de borst
- onregelmatige hartwerking en/of hartkloppingen
- duizeligheid bij snel opstaan
- bloeding in de darmen welke in feces kan worden waargenomen of donker gekleurde feces (bloeding in het maagdarmkanaal)
- aandoeningen van het bloed, symptomen hierbij kunnen zijn: een bleke huid, vermoeidheid, keelpijn of het ontstaan van blauwe plekken en het langer bloeden na een verwonding
- stijve spieren, hoge koorts
- mentale veranderingen inclusief waanbeelden, hallucinaties en depressie (met of zonder zelfmoordgedachten)
- stuiptrekkingen

De meest voorkomende bijwerkingen zijn:

- onwillekeurige spiersamentrekkingen of spasmen
- misselijkheid

Andere bijwerkingen zijn:

- flauwvallen, anorexia, hoge bloeddruk
- ontsteking van aderen, gevoel van onwel zijn (overgeven), diarree, verkleuring van de urine, zweet of speeksel
- aan/uit fenomeen, wat karakteristiek is voor mensen met al langere tijd de ziekte van Parkinson
- duizeligheid, slaperigheid (inclusief slaperigheid overdag of het plotseling in slaap vallen), tintelend en prikkelend gevoel
- abnormale dromen, verwardheid, zich prikkelbaar voelen, meer behoefte aan seks, kortademigheid, haaruitval
- een sterke behoefte aan gokken
- afwijkende leverfunctie testen

Bijwerkingen die zijn waargenomen bij geneesmiddelen die levodopa bevatten zijn:

Centraal zenuwstelsel:

- verlies van controle over dagelijkse willekeurige bewegingen
- doof gevoel, toename van bevingen van de hand, spiersamentrekkingen, kramp in de spieren, onregelmatige bewegingen van kaakspieren waarbij het openen van de mond wordt bemoeilijkt
- moeite met slapen, angstig of high gevoel, vallen en afwijkingen in het lopen
- hoofdpijn

Ogen:

- dichtvallende oogleden, verwijde pupillen
- veranderingen in zicht, onregelmatige bewegingen van het oog

Spijsvertering:

- opgeblazen gevoel, droge mond, bittere smaak in de mond
- opgezwollen speekselklieren, moeite met slikken, tandenknarsen
- de hik, buikpijn, verstopping, winderigheid
- branderig gevoel van de tong

Sexueel:

- langdurige abnormale erectie van de penis

Urinewegen:

- moeite met plassen of incontinentie (moeite met het ophouden van de plas)

Huid:

- veranderingen in pigmentvlekken of moedervlekken (melanomen), inclusief geïrriteerde of onrustige moedervlekken

Algemeen:

- gewichtstoename of afname, zwelling van de ledematen
- blozen, opvliegers, toename in transpireren
- ongewone moeheid of slapt, vermoeidheid
- heesheid, zich niet lekker voelen
- zich energiek voelen, afwijkend ademhalingspatroon

De levodopa is reeds onderzocht in dieren. In diermodellen was de verdraagbaarheid van de levodopa vergelijkbaar met die van levodopa. In het algemeen werden bijwerkingen alleen waargenomen bij hoeveelheden die enkele malen hoger waren dan die ooit toegediend zouden worden aan mensen. Deze bijwerkingen waren vooral kortademigheid, stijfheid en stuip trekkingen.

Carbidopa behoort tot de groep van geneesmiddelen die vallen onder de **aromatische aminozuur decarboxylase remmers**. Deze helpen levodopa beter zijn werk te kunnen doen door de snelheid waarmee levodopa wordt afgebroken buiten de hersenen te remmen. Daarmee wordt de kans op misselijkheid en overgeven

verminderd.

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

Contactpersonen

Publiek

Teva Pharmaceuticals International GmbH

Elisabethenstrasse 15
Basel 4051
CH

Wetenschappelijk

Teva Pharmaceuticals International GmbH

Elisabethenstrasse 15
Basel 4051
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 of vrouwelijke vrijwilligers
- 25-40 jaar, inclusief

- BMI: 18.5 - 30.0 kg/m², inclusief

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Lijdend aan hepatitis B, hepatitis C, kanker of HIV/AIDS. Indien gedurende de 90 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.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	28-12-2015
Aantal proefpersonen:	16
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	carbidopa
Generieke naam:	nvt
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	TEV-50939
Generieke naam:	nvt

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-12-2015
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-12-2015
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	EUCTR2015-004525-13-NL
CCMO	NL56001.056.15