

Excretiebalans, farmacokinetiek en metabolisme van S44819 na eenmalige toediening van [14C] -S44819 bij jonge gezonde mannelijke vrijwilligers. Een fase 1 monocentre open label studie.

Gepubliceerd: 22-06-2017 Laatste bijgewerkt: 12-04-2024

Het doel van het onderzoek is het onderzoeken van de farmacokinetiek van S 44819. S 44819 is radioactief gemerkt met koolstof*14 (14C) zodat het mogelijk is om S 44819 en zijn afbraakproducten te kunnen volgen in bloed, urine en ontlasting. Ook zal...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Neurologische aandoeningen NEG
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON44446

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

S 44819 - PK - Massabalansstudie

Aandoening

- Neurologische aandoeningen NEG

Synoniemen aandoening

beroerte

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Institut de Recherches Internationales Servier (I.R.I.S.)

Overige ondersteuning: Farmaceutische industrie

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: 14 C, S 44819

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Om de uitscheidings balans van de totale radioactiviteit in urine en faeces te beoordelen na toediening van een enkelvoudige orale dosering van 180 mg S 44819 die 1,58 MBq [14C] -S 44819 bevat bij vastende condities.

Secundaire uitkomstmaten

Na de toediening van een enkelvoudige orale dosering van 180 mg S 44819 die 1,58 MBq [14C] -S 44819 bevat bij vastende condities:

- De farmacokinetiek van de totale radioactiviteit in bloed en plasma
- De farmacokinetiek van S 44819 in plasma
- Het metaboliet profiel van S 44819 in plasma, urine en faeces
- De veiligheid van S 44819

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Onze motoriek en ons vermogen om informatie te verwerken worden voor een groot deel bepaald door de signaaloverdracht tussen zenuwcellen (neuronen). Een neuron activeert andere neuronen door het vrijgeven van moleculen die neurotransmitters worden genoemd en die binden aan eiwitten (receptoren genoemd) op andere neuronen. Een voorbeeld van een dergelijke neurotransmitter is GABA (gamma amino-boterzuur). De overdracht van signalen kan worden versterkt of verminderd afhankelijk van de niveaus van neurotransmitters in de

hersenen. Bij bepaalde aandoeningen kan de signaaloverdracht door middel van GABA overgeactiveerd zijn. Dit kan bijvoorbeeld gebeuren na een beroerte (een gebeurtenis in de hersenen veroorzaakt door blokkering van een hersenader en een onvoldoende doorbloeding van de hersenen in het aangetaste hersengebied). Als gevolg hiervan kan het herstel van de motoriek en van het vermogen om informatie te verwerken verhindert zijn.

S 44819 is een middel dat wordt ontwikkeld voor de behandeling van patiënten met neurologische stoornissen na een beroerte. S 44819 wordt ontwikkeld om het herstel van de hersenen na een dergelijke gebeurtenis te bevorderen. S 44819 is een molecuul dat sommige GABA receptoren blokkeert. Daardoor wordt de activiteit van de GABA signaaloverdracht verlaagd en kan het helpen om het herstel van patiënten na een beroerte te verbeteren met betrekking tot de motoriek en het vermogen om informatie te verwerken.

S 44819 bevindt zich in de ontwikkelingsfase en is niet geregistreerd als geneesmiddel, maar is al eerder aan mensen toegediend. Tot op heden is onderzoek gedaan naar hoe snel en in hoeverre S 44819 in het lichaam wordt opgenomen, getransporteerd, omgezet en uitgescheiden (dit wordt farmacokinetiek genoemd) en naar de veiligheid van S 44819 na enkelvoudige toediening via de mond met doseringen van 10 mg tot 800 mg in gezonde jonge vrijwilligers en na meervoudige toedieningen via de mond gedurende 10 dagen met doseringen van 20 mg tweemaal daags tot 450 mg tweemaal daags in gezonde jonge en oudere vrijwilligers. S 44819 is al toegediend aan 133 gezonde vrijwilligers; waarvan 88.7% gezonde mannelijke vrijwilligers en 11.3% gezonde vrouwelijke vrijwilligers waren; 25% van de deelnemers was 65 jaar of ouder. De behandeling werd goed verdragen.

Doel van het onderzoek

Het doel van het onderzoek is het onderzoeken van de farmacokinetiek van S 44819. S 44819 is radioactief gemerkt met koolstof*14 (^{14}C) zodat het mogelijk is om S 44819 en zijn afbraakproducten te kunnen volgen in bloed, urine en ontlasting. Ook zal worden onderzocht hoe veilig S 44819 is en hoe goed het wordt verdragen.

Onderzoeksofzet

Het eigenlijke onderzoek bestaat uit 1 periode waarin de vrijwilliger gedurende minimaal 8 dagen (7 nachten) tot maximaal 15 dagen (14 nachten) in het klinisch onderzoekscentrum zult verblijven. Dus, de vrijwilliger blijft van de ochtend van Dag -1 (1 dag voor toediening van het onderzoeksmiddel; ook wel binnenkomst genoemd) tot ten minste Dag 7.

Dag 1 is de dag waarop het onderzoeksmiddel wordt toegediend. De vrijwilliger wordt in de ochtend van de dag voorafgaand aan de dag van de toediening van het

onderzoeksmiddel in het klinisch onderzoekscentrum verwacht (Dag -1). Bij binnenkomst mag de vrijwilliger ten minste 10 uur niets gegeten en gedronken hebben (behalve water).

Na toediening van het onderzoeksmiddel wordt alle urine en ontlasting gedurende het volledige onderzoek verzameld. De totale hoeveelheid radioactiviteit die wordt uitgescheiden in de urine en ontlasting wordt dagelijks gemeten. Als de hoeveelheid radioactiviteit in de urine en ontlasting vanaf Dag 7 onder van tevoren vastgestelde grenswaarden ligt en/of als meer dan een van tevoren vastgestelde hoeveelheid radioactiviteit uit het lichaam is uitgescheiden dan mag de vrijwilliger het klinisch onderzoekscentrum verlaten. Uiterlijk Dag 14 verlaat de vrijwilliger het klinisch onderzoekscentrum. Indien op Dag 14 nog steeds niet wordt voldaan aan bovengenoemde criteria voor radioactiviteit, dan moet de vrijwilliger thuis verder al zijn urine en ontlasting blijven verzamelen en deze om de 2 dagen inleveren bij het klinisch onderzoekscentrum tot en met maximaal Dag 28. Deze ambulante bezoeken staan gepland op Dag 16, 18, 20, 22, 24, 26, en 28 maar vinden dus alleen maar plaats indien nodig als nog steeds niet wordt voldaan aan bovengenoemde criteria voor radioactiviteit.

De nakeuring zal worden gepland binnen 3 tot 5 dagen na uw vertrek uit het klinisch onderzoekscentrum, of binnen 3 tot 5 dagen nadat de vrijwilliger het klinisch onderzoekscentrum voor het laatst heeft bezocht om zijn urine en ontlasting in te leveren, indien dit nodig is, of op Dag 28 indien het laatste ambulante bezoek voor het inleveren van urine en ontlasting op deze dag gepland is. De afspraak voor de nakeuring wordt gemaakt zodra duidelijk is wanneer het onderzoek voor de vrijwilliger is beëindigd.

De deelname aan het gehele onderzoek, van voorkeuring tot de nakeuring, bedraagt maximaal 50 dagen.

Reserve vrijwilliger die een op Dag 1 gestopte vrijwilliger vervangt
Als de vrijwilliger reserve vrijwilliger is en een vrijwilliger die het onderzoeksmiddel heeft gekregen stopt op Dag 1, dan kan hij worden uitgekozen om die gestopte vrijwilliger te vervangen. In dat geval wordt hem gevraagd om de rest van de dag in het klinisch onderzoekscentrum te blijven. De vrijwilliger krijgt dan de volgende dag het onderzoeksmiddel toegediend; voor hem zal dat de eigenlijke Dag 1 zijn. Daarom zal het verblijf in het klinisch onderzoekscentrum 1 dag langer duren dan hierboven beschreven. Verder zal de deelname aan het gehele onderzoek, van voorkeuring tot de nakeuring, maximaal 51 dagen bedragen.

De vrijwilliger krijgt een enkelvoudige dosering van 180 mg van het radioactief gemerkt S 44819 als een suspensie die oraal ingenomen zal worden terwijl de vrijwilliger zit. Meteen daarna moet de vrijwilliger 150 milliliter (mL) water drinken.

Onderzoeksproduct en/of interventie

De vrijwilliger krijgt een enkelvoudige dosering van 180 milligram (mg) van het radioactief gemerkt S 44819 als een suspensie die oraal (via de mond) ingenomen zal worden; de suspensie is een vloeistof met daarin onopgelost poeder.

Inschatting van belasting en risico

Alle potentiële geneesmiddelen veroorzaken bijwerkingen; de mate waarin dit gebeurt verschilt. Er zijn 3 klinische onderzoeken met S 44819 uitgevoerd in gezonde vrijwilligers waarin enkelvoudige doseringen tot 800 mg (79 gezonde vrijwilligers) en herhaalde doseringen tot 450 mg (54 gezonde vrijwilligers) goed werden verdragen. In totaal kregen 133 gezonde vrijwilligers S 44819. Er werden geen ernstige bijwerkingen gemeld door de onderzoekers. De meest voorkomende bijwerking was hoofdpijn, welke werd gerapporteerd door 3,3% van de proefpersonen, gevolgd door een opgeblazen gevoel van de maag (2,0%) en diarree (2,0%).

De vrijwilliger dient er rekening mee te houden dat voorgenoemde bijwerkingen en eventuele andere, nog onbekende bijwerkingen, kunnen optreden tijdens het onderzoek. Bij de in dit onderzoek te gebruiken doseringen worden echter geen ernstige bijwerkingen verwacht.

In dit onderzoek wordt radioactief gemerkt S 44819 gebruikt. De hoeveelheid radioactiviteit zal ongeveer 1,58 MBq zijn (MBq = megaBecquerel, een maat voor de hoeveelheid radioactiviteit in het onderzoeksmiddel). De gemiddelde stralingsbelasting ten gevolge van natuurlijke bronnen in Nederland is ongeveer 2 mSv per jaar (mSv = milliSievert, dit is de eenheid waarin de belasting voor het menselijk lichaam wordt uitgedrukt; dus het effect op het menselijk lichaam van de hoeveelheid toegediende straling). De extra belasting in dit onderzoek door de toediening van ongeveer 1,58 MBq radioactief gemerkt S 44819 is berekend op 0.5 mSv. Dit is ongeveer 25% van de gemiddelde jaarlijkse stralingsbelasting.

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

Contactpersonen

Publiek

Institut de Recherches Internationales Servier (I.R.I.S.)

rue Carnot 50

Suresnes Cedex 92284
FR

Wetenschappelijk

Institut de Recherches Internationales Servier (I.R.I.S.)

rue Carnot 50
Suresnes Cedex 92284
FR

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 kaukasische deelnemers met een leeftijd tussen 18 en 45 jaar
- $18,5 \text{ kg / m}^2 \leq \text{BMI} \leq 30,0 \text{ kg / m}^2$
- lichaamsgewicht $\geq 50 \text{ kg}$
- niet-roker (of minstens 6 maanden vóór het selectiebezoek niet gerookt hebben)

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.

Donatie van bloedderivaten of verlies van meer dan 50 ml bloed binnen de 90 dagen voor de dag van selectie tijdens de studie en 3 maanden na afloop van de studie.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 20-07-2017

Aantal proefpersonen: 4

Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 22-06-2017

Soort: Eerste indiening

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 29-06-2017

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	EUCTR2016-002982-68-NL
CCMO	NL62189.056.17