

# Een single-center, open-label studie om de absorptie, distributie, metabolisme en excretie (ADME) en farmacokinetiek van ZPL389 te evalueren na een enkelvoudige orale dosis [14C]ZPL389 bij gezonde mannelijke proefpersonen.

Gepubliceerd: 03-10-2018 Laatste bijgewerkt: 11-04-2024

Het doel van dit onderzoek is te onderzoeken hoe veilig het nieuwe middel ZPL389 is en hoe goed het wordt verdragen als het aan gezonde vrijwilligers wordt toegediend. ZPL389 is al eerder aan mensen toegediend. Het is ook al eerder in het...

|                             |                                            |
|-----------------------------|--------------------------------------------|
| <b>Ethische beoordeling</b> | Goedgekeurd WMO                            |
| <b>Status</b>               | Werving gestopt                            |
| <b>Type aandoening</b>      | Huid- en onderhuidswiefselaandoeningen NEG |
| <b>Onderzoekstype</b>       | Interventie onderzoek                      |

## Samenvatting

### ID

NL-OMON46218

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

ADME ZPL389

### Aandoening

- Huid- en onderhuidswiefselaandoeningen NEG

### Synoniemen aandoening

atopische eczeem

### Betreft onderzoek met

Mensen

## Ondersteuning

**Primaire sponsor:** Novartis Pharma AG

**Overige ondersteuning:** Farmaceutische industrie.

## Onderzoeksproduct en/of interventie

**Trefwoord:** ADME, PK, ZPL389

## Uitkomstmaten

### Primaire uitkomstmaten

Het bepalen van de snelheid en de manier van uitscheiding van [14C] ZPL389 - gerelateerde radioactiviteit, inclusief massabalans van de totale geneesmiddel gerelateerde radioactiviteit in urine en ontlasting.

Het bepalen van de farmacokinetiek van de totale radioactiviteit in bloed en plasma

Karakteriseren van de plasmafarmacokinetiek van ZPL389.

### Secundaire uitkomstmaten

Het beoordelen van de veiligheid en verdraagbaarheid van een enkelvoudige orale dosis 14 mg [14C] ZPL389 toegediend aan gezonde mannelijke proefpersonen.

## Toelichting onderzoek

### Achtergrond van het onderzoek

ZPL389 is een nieuw middel dat mogelijk gebruikt kan worden bij de behandeling van ontstekingsaandoeningen zoals atopische eczeem. Dit type eczeem begint al in de vroege jeugd, en gaat vaak vooraf aan astma en allergieën. De symptomen van deze chronische ontstekingsaandoening zijn jeuk, droge schilferige huid, roodheid, zwelling, huidkloofjes en zweren. Histamine is een stofje in het

lichaam dat onder andere betrokken is bij de afweerrespons, ontstekingen en allergieën. Als histamine vrijkomt in het lichaam kan dit zorgen voor de welbekende allergische reacties zoals niesbuien, loopneus en jeuk, maar histamine is ook betrokken bij jeuk en huidproblemen bij eczeem.

ZPL389 is een zogenoemde histamine 4 receptor antagonist, wat betekent dat ZPL389 de effecten van histamine blokkeert in cellen met een histamine 4 receptor. Activatie van deze receptor kan resulteren in ontstekingsreacties. Er wordt aangenomen dat ZPL389 de ontstekingsreactie kan remmen, door deze receptor te blokkeren, en dus op deze manier gebruikt kan worden voor de behandeling van aandoeningen zoals atopische eczeem.

## **Doel van het onderzoek**

Het doel van dit onderzoek is te onderzoeken hoe veilig het nieuwe middel ZPL389 is en hoe goed het wordt verdragen als het aan gezonde vrijwilligers wordt toegediend. ZPL389 is al eerder aan mensen toegediend. Het is ook al eerder in het laboratorium getest en op dieren.

Ook zal worden onderzocht hoe snel en in hoeverre ZPL389 in het lichaam wordt opgenomen en uitgescheiden (farmacokinetiek). ZPL389 is gemerkt met koolstof-14 (14C) en is dus radioactief. Zodoende is het mogelijk om ZPL389 te volgen in bloed, urine en ontlasting.

Tevens wordt gekeken of de genetische achtergrond effect heeft op hoe het lichaam reageert op ZPL389 (farmacogenetica).

## **Onderzoeksopzet**

Het eigenlijke onderzoek bestaat uit 1 periode waarin de vrijwilliger gedurende 21 dagen (20 nachten) in het onderzoekscentrum zal verblijven. Dit wordt gevolgd door tenminste 1, en een maximum van 5, bezoeken met overnachting in het onderzoekscentrum. Deze bezoeken vinden plaats op Dag 26-27, 33-34, 40-41, 54-55 en 68-69. Het studie einde bezoek op Dag 68-69 staat vast.

Dag 1 is de dag waarop het onderzoeksmiddel wordt toegediend. De vrijwilliger wordt om 14:00 uur op de middag voorafgaand aan de dag van de toediening van het onderzoeksmiddel in het onderzoekscentrum verwacht (dit is Dag -1). De vrijwilliger verlaat het onderzoekscentrum op Dag 20 van het onderzoek in de middag.

Binnenkomst Dag: -1

Toediening van het onderzoeksmiddel: Dag 1

Ontslag: Dag 20

Overnachting\*: Dag 26-27, Dag 33-34, Dag 40-41, Dag 54-55

Studie-einde: Dag 68-69

Navolgings telefoontje/email: 30 dagen na het laatste bezoek + Dag 120

\*Het is mogelijk dat de vrijwilliger niet voor alle overnachtingen hoeft terug te komen. Dit hangt af van de hoeveelheid radioactiviteit in urine en ontlasting van de vrijwilliger.

Voor de (mogelijke) overnachtingsbezoeken wordt de vrijwilliger om 11:00 uur in de ochtend van Dag 26, 33, 40, 54, en 68 in het onderzoekscentrum verwacht, en de vrijwilliger verlaat het onderzoekscentrum in de middag van de volgende dag. Het aantal van deze bezoeken hangt af van de hoeveelheid radioactiviteit in de urine en ontlasting. De hoeveelheid radioactiviteit in de urine en ontlasting zal vanaf Dag 1 dagelijks gemeten worden. Als de hoeveelheid radioactiviteit in urine en ontlasting vanaf Dag 20 gedurende 2 opeenvolgende metingen onder de vastgestelde grenswaarden ligt, dan hoeft de vrijwilliger niet terug te komen voor alle bezoeken met overnachting.

De vrijwilliger dient er rekening mee te houden dat voor de bezoeken met overnachting, de vrijwilliger thuis urine en ontlasting moet verzamelen gedurende de 24 uur voor het bezoek en deze zal moeten meenemen naar het onderzoekscentrum. Ook zal tijdens deze bezoeken de urine en ontlasting verzameld worden.

Tijdens het studie-einde bezoek op Dag 68-69 wordt de gezondheid van de vrijwilliger voor de laatste keer gecontroleerd. De vrijwilliger wordt om 11:00 u in de ochtend van Dag 68 in het onderzoekscentrum verwacht, en de vrijwilliger verlaat het onderzoekscentrum in de middag van de volgende dag. Tijdens dit bezoek zal er een lichamelijk onderzoek plaatsvinden, inclusief meting van bloeddruk, hartslag, en lichaamstemperatuur, een hartfilmpje (ECG), een aantal bloed- en urineonderzoeken en vragen naar zijn welzijn.

De vrijwilliger dient er rekening mee te houden dat voor het studie-einde bezoek, thuis urine en ontlasting verzameld moet worden gedurende de 24 uur voor het bezoek en deze zal de vrijwilliger moeten meenemen naar het onderzoekscentrum. Ook zal tijdens dit bezoek urine en ontlasting van de vrijwilliger worden verzameld.

De vrijwilliger krijgt een navolgingstelefoontje of email ongeveer 30 dagen na het laatste bezoek aan het onderzoekscentrum. Er zullen vragen gesteld worden over zijn welzijn. Er wordt ook contact met de vrijwilliger opgenomen op Dag 120 om na te gaan of hij zich heeft gehouden aan de vereiste 120-dagen condoomgebruik.

## **Onderzoeksproduct en/of interventie**

De vrijwilliger krijgt 100 mg radioactief gelabeld ZPL389 als capsules via de mond met 240

milliliter (mL) (kraan-) water. Gedurende de eerste 4 uur na de toediening van het onderzoeksmiddel mag de vrijwilliger niet liggen (behalve wanneer aangegeven door een van de onderzoekers), omdat dit de opname van het onderzoeksmiddel kan beïnvloeden. Na inname van het onderzoeksmiddel zal een van de onderzoekers de handen en mond inspecteren van de vrijwilliger.

## **Inschatting van belasting en risico**

Het onderzoeksmiddel kan bijwerkingen geven.

ZPL389, is eerder aan mensen toegediend, en is ook uitgebreid onderzocht in het laboratorium en bij dieren.

ZPL389, in doseringen tot 400 mg, is onderzocht in 264 mensen (100 gezonde vrijwilligers, 12 astmapatiënten, 65 patiënten met atopische eczeem en 87 patiënten met psoriasis). ZPL389 was veilig er werd goed verdragen.

Het effect van ZPL389 (30 mg) is onderzocht bij patiënten met atopische dermatitis. 65 patiënten kregen ZPL389 (30 mg) en 33 patiënten kregen een placebo. De bijwerkingen waren vergelijkbaar tussen de placebo- en de ZPL389-groep.

De meest voorkomende bijwerkingen waren:

- nasofaryngitis (verkoudheid); dit kwam voor bij 12 proefpersonen (18%) in de ZPL389-groep en bij 8 proefpersonen (24%) in de placebogroep.
- hoofdpijn; dit kwam voor bij 7 proefpersonen (11%) in de ZPL389-groep en bij 4 proefpersonen (12%) in de placebogroep.

In een onderzoek naar de effecten van ZPL389 bij psoriasispatiënten (87 patiënten kregen ZPL389 (30 mg) en 42 patiënten kregen placebo) waren de bijwerkingen vergelijkbaar tussen de ZPL389- en de placebogroep.

De meest voorkomende bijwerkingen waren:

- nasofaryngitis (verkoudheid); dit trad op bij 5 proefpersonen (5,7%) in de ZPL389-groep en bij 2 proefpersonen (4,8%) in de placebogroep.
- hoofdpijn; dit trad op bij 5 proefpersonen (5,7%) in de ZPL389-groep en bij 3 proefpersonen (7,1%) in de placebogroep.

\*

Het onderzoeksmiddel kan ook bijwerkingen hebben die nog onbekend zijn.

Mogelijke ongemakken ten gevolge van metingen

Bloedafnames en/of het inbrengen van een verblijfscanule kunnen pijn doen of een bloeditstorting geven. Alles bij elkaar wordt er ongeveer 475 milliliter (mL) bloed bij de vrijwilliger afgenomen. Deze hoeveelheid geeft bij volwassenen geen problemen. Ter vergelijking: bij de bloedbank wordt 500 mL bloed per keer afgenomen.

Voor het maken van een hartfilmpje worden elektroden (kleine, plastic pleisters) op bepaalde locaties op de armen en benen geplaatst. Langdurige

toepassing van deze elektroden kan huidirritatie (huiduitslag en jeuk) veroorzaken.

#### Stralingsbelasting

Bij dit onderzoek maken we gebruik van radioactieve stoffen. De extra hoeveelheid aan straling waaraan de vrijwilliger in dit onderzoek wordt blootgesteld is 0.93 mSv (milisievert [eenheid voor radioactiviteit]). Ter vergelijking: de achtergrondstraling in Nederland is ~2,5 mSv per jaar.

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

## Contactpersonen

### Publiek

Novartis Pharma AG

Lichtstrasse 35  
Basel 4056  
CH

### Wetenschappelijk

Novartis Pharma AG

Lichtstrasse 35  
Basel 4056  
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 vrijwilligers  
18-55 jaar, inclusief  
BMI: 18.0-30.0 kg/m<sup>2</sup>  
Gewicht minimaal 50kg  
Niet-rokend

## 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

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

### Deelname

Nederland

Status: Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 16-10-2018

Aantal proefpersonen: 6

Type: Werkelijke startdatum

## Ethische beoordeling

|                     |                                                                  |
|---------------------|------------------------------------------------------------------|
| Goedgekeurd WMO     |                                                                  |
| Datum:              | 03-10-2018                                                       |
| Soort:              | Eerste indiening                                                 |
| Toetsingscommissie: | BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                  |
| Datum:              | 15-10-2018                                                       |
| 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  | EUCTR2018-001877-26-NL |
| CCMO     | NL67514.056.18         |