

Een fase 1, open-label, fixed-sequence, drug-drug interactie studie van APX001 om de effecten van CYP3A4-remming en pan-CYP-inductie bij twee parallelle groepen gezonde mannelijke en vrouwelijke proefpersonen te evalueren

Gepubliceerd: 30-09-2019 Laatste bijgewerkt: 10-04-2024

Het onderzoek bestaat uit 2 groepen, Groep 1 en Groep 2. In Groep 1 zal worden onderzocht wat het effect is van itraconazol op hoe snel en in hoeverre APX001 in het lichaam wordt opgenomen en uitgescheiden. In Groep 2 zal worden onderzocht wat het...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON47992

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Een DDI studie naar CYP3A4-remming en pan-CYP-inductie op APX001

Aandoening

- Overige aandoening

Synoniemen aandoening

Schimmelinfecties

Aandoening

Fungal infections

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Amplyx Pharmaceuticals, Inc.
Overige ondersteuning: Pharmaceutical industry

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: APX001, DDI

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Cohort 1

De effecten van meerdere doseringen van een CYP3A4-remmer, itraconazol (drank), op de PK van APX001 en APX001A, na IV-toediening van 500 mg APX001 (als een infusie van 3 uur) gedurende 1 dag, met een doseringsinterval van ongeveer 9 uur.

Cohort 2

De effecten van meerdere doseringen van een pan-CYP-inductor, orale rifampine, op de PK van APX001 en APX001A, na IV-toediening van 1000 mg APX001 (als een infusie van 3 uur) gedurende 1 dag, met een doseringsinterval van ongeveer 9 uur.

Secundaire uitkomstmaten

Cohort 1

Veiligheid en verdraagbaarheid van een IV-dosis (500 mg als een bid infusie van 3 uur gedurende 1 dag, met een doseringsinterval van ongeveer 9 uur) van enkel APX001 en bij gelijktijdige toediening met itraconazol (orale oplossing).

Cohort 2

Veiligheid en verdraagbaarheid van een IV-dosis (1000 mg als een bid infusie van 3 uur gedurende 1 dag, met een doseringsinterval van ongeveer 9 uur) van enkel APX001 en bij gelijktijdige toediening met orale rifampine.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

APX001 is een nieuw middel dat mogelijk gebruikt kan worden bij de behandeling van schimmelinfecties. Ongeveer 1,2 miljard mensen wereldwijd lijden aan een schimmelziekte. De meeste zijn infecties van de huid of de slijmvliezen, die goed reageren op therapie. Echter, sommige schimmelziektes zijn moeilijk te diagnosticeren en te behandelen. De behoefte aan verbeterde behandeling blijft daarom groot. APX001 is een pro-drug van APX001A wat betekent dat APX001 snel in het lichaam wordt omgezet tot de werkzame stof APX001A. APX001A kan zich binden aan een enzym genaamd GWT1, dat wordt geproduceerd door schimmels. Door binding aan het enzym GWT1 wordt de celwand van de schimmel aangetast, waardoor de schimmel minder goed groeit.

Rifampicine is een antibioticum en wordt vaak gebruikt om interacties tussen geneesmiddelen te onderzoeken omdat het belangrijke metabole routes beïnvloedt.

Doel van het onderzoek

Het onderzoek bestaat uit 2 groepen, Groep 1 en Groep 2. In Groep 1 zal worden onderzocht wat het effect is van itraconazol op hoe snel en in hoeverre APX001 in het lichaam wordt opgenomen en uitgescheiden. In Groep 2 zal worden onderzocht wat het effect is van rifampicine op de farmacokinetiek van APX001. Ook zal worden onderzocht hoe veilig het nieuwe middel APX001 is en hoe goed het wordt verdragen als het alleen of samen met itraconazol of rifampicine wordt toegediend.

Onderzoeksopzet

Cohort 1

Het onderzoek bestaat uit 2 periodes waarin de vrijwilliger in het onderzoekscentrum zal verblijven. De eerste periode duurt 5 dagen (4 nachten) en de tweede periode duurt 15 dagen (14 nachten). Tussen de periodes zal de vrijwilliger moeten terugkomen naar het onderzoekscentrum voor 7 korte bezoeken.

Cohort 2

Het onderzoek bestaat uit 2 periodes waarin de vrijwilliger in het onderzoekscentrum zal verblijven. De eerste periode duurt 5 dagen (4 nachten) en de tweede periode duurt 12 dagen (11 nachten). Tussen de periodes zal de vrijwilliger moeten terugkomen naar het onderzoekscentrum voor 7 korte bezoeken. Dag 1 is de eerste dag waarop het onderzoeksmiddel wordt toegediend.

Onderzoeksproduct en/of interventie

APX001 zal worden toegediend als een intraveneus infuus. Cohort 1 Itraconazol zal worden toegediend nadat de vrijwilliger ten minste 10 uur heeft gevast. Ten minste 1 uur na toediening van itraconazol, zal de vrijwilliger een ontbijt krijgen. Wanneer APX001 en itraconazol op dezelfde dag worden toegediend (op Dag 18), zal itraconazol als eerst worden toegediend, vervolgens wordt een ontbijt gegeven, en daarna wordt de ochtenddosering van APX001 toegediend. De avonddosering van APX001 zal 9 uur na de start van de ochtenddosering worden toegediend. Binnen 1 uur voorafgaande aan de toediening van de avonddosering, krijgt de vrijwilliger avondeten. Rifampicine zal worden toegediend nadat de vrijwilliger ten minste 10 uur heeft gevast. Ten minste 1 uur na toediening van rifampicine, zal de vrijwilliger een ontbijt krijgen. Wanneer APX001 en rifampicine op dezelfde dag worden toegediend (op Dag 24), zal rifampicine als eerst worden toegediend, vervolgens wordt een ontbijt gegeven, en daarna wordt de ochtenddosering van APX001 toegediend. De avonddosering van APX001 zal 9 uur na de start van de ochtenddosering worden toegediend. Binnen 1 uur voorafgaande aan de toediening van de avonddosering, krijgt de vrijwilliger avondeten.

Inschatting van belasting en risico

APX001 is uitgebreid onderzocht in het laboratorium en bij dieren. APX001 is bovendien in 5 afgeronde klinische onderzoeken aan mensen toegediend in de vorm van tabletten en intraveneuze infusen. In totaal hebben 197 vrijwilligers enkelvoudige doseringen tot 1000 mg APX001 of meervoudige doseringen tot dagelijks 900 mg gedurende 7 dagen met oplaaddoseringen tot twee keer per dag 1500 mg gekregen. Over het algemeen was APX001 veilig en werd het goed verdragen. In deze onderzoeken waren de meest gemelde bijwerkingen die verband hielden met het onderzoeksmiddel: misselijkheid, hoofdpijn, braken, buikpijn, duizeligheid (en flauwvallen), vermoeidheid, slaperigheid, en irritatie en/of pijn op de plek waar het onderzoeksmiddel met een infuus werd toegediend. De meerderheid van deze bijwerkingen waren mild, hoefden niet behandeld te worden, en gingen over zonder interventie.

Het onderzoeksmiddel kan ook bijwerkingen hebben die nog onbekend zijn.

Bijwerkingen van rifampicine die zeer vaak (bij meer dan 1 op de 10 gebruikers) voorkomen, zijn: koorts en rillingen. Bijwerkingen van rifampicine die vaak (bij minder dan 1 op de 10 gebruikers) voorkomen, zijn: een tekort aan bloedplaatjes met of zonder bloedingen in de huid, hoofdpijn, duizeligheid, misselijkheid, braken, en een toename van leverenzymen. Bijwerkingen van

rifampicine die soms (bij minder dan 1 op de 100 gebruikers) voorkomen, zijn: diarree en een tekort aan witte bloedcellen met als gevolg een verhoogde gevoeligheid voor infecties. Een bijwerking van rifampicine die zelden (bij minder dan 1 op de 1.000 gebruikers) voorkomt, is: geelzucht (gele verkleuring van de huid of het oogwit).

Rifampicine kan verkleuring (geel, oranje, rood, bruin) van de tanden, urine, zweet, speeksel, traanvocht, en moedermelk veroorzaken. Dit is een onschuldig verschijnsel. Rifampicine kan echter zachte contactlenzen en kleding blijvend verkleuren.

Mogelijke ongemakken ten gevolge van metingen

De intraveneuze toediening van APX001 zal ongeveer 3 uur duren. Tijdens de intraveneuze toediening mag de vrijwilliger de kamer niet verlaten, maar mag hij wel uit bed (bijvoorbeeld om naar het toilet te gaan).

Er zal zeer regelmatig bloed afgenomen worden om het verloop van de concentraties van APX001 en rifampicine in het bloed over de tijd te bepalen. Bloedafnames en/of het inbrengen van een verblijfscanule kunnen pijn doen of een bloeditstorting geven.

Alles bij elkaar nemen we maximaal 410 milliliter bloed af. Deze hoeveelheid geeft bij volwassenen geen problemen.

Voor het maken van een hartfilmpje worden elektroden op bepaalde locaties op de armen, borst en benen geplaatst. Toepassing van deze elektroden kan huidirritatie (huiduitslag en jeuk) veroorzaken.

Contactpersonen

Publiek

Amplyx Pharmaceuticals, Inc.

High Bluff Drive, Suite 160 12730
San Diego CA 92130
US

Wetenschappelijk

Amplyx Pharmaceuticals, Inc.

High Bluff Drive, Suite 160 12730
San Diego CA 92130

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)

1. Gezonde mannelijke of vrouwelijke proefpersonen, van 18 tot 60 jaar oud bij screening.
 - Vrouwen moeten postmenopauzaal of chirurgisch steriel zijn, of
 - Vrouwen in de vruchtbare leeftijd, met een vruchtbare mannelijke seksuele partner, moeten ermee instemmen om zwangerschap tijdens het onderzoek te voorkomen en 2 anticonceptiemethoden te gebruiken (met hormonale anticonceptiva of een spiraaltje in combinatie met ten minste 1 van de volgende vormen van anticonceptie: een diafragma of cervixkapje, of een condoom) ten minste 2 weken vóór het begin van de toediening van het onderzoeksgeneesmiddel (zolang op een effectieve methode gedurende ten minste 3 cycli voorafgaand aan de dosering), of onthouding, wat als een effectieve methode wordt beschouwd als het gedefinieerd als een levensstijlvoorkeur (afzien van heteroseksuele geslachtsgemeenschap) voor de duur van de onderzoeksdeelname en gedurende 3 maanden na de laatste dosering van het onderzoeksgeneesmiddel. Bij screening en bij toelating op dag -1 moeten vrouwelijke proefpersonen niet zwanger en niet-lacterend zijn.
 - Mannelijke proefpersonen met partner (s) in de vruchtbare leeftijd moeten ermee instemmen om geschikte barrière anticonceptie te gebruiken om te voorkomen dat een kind wordt verwekt vanaf de eerste opname in de klinische onderzoekscentrum tot 3 maanden na ontvangst van de laatste dosering van het onderzoeksgeneesmiddel. Ze moeten zich onthouden van heteroseksuele geslachtsgemeenschap of akkoord gaan met het gebruik van geschikte barrièreanticonceptie en het gebruik van hormonale anticonceptiva of een spiraal door de vrouwelijke partner. Mannelijke proefpersonen mogen geen sperma doneren vanaf de eerste toelating tot de klinische onderzoekscentrum tot 3

- maanden na ontvangst van de laatste dosering van het onderzoeksgeneesmiddel.
2. Body mass index (BMI): 18,0 tot 32,0 kg / m², inclusief.
 3. Gewicht: ≥ 50 kg.
 4. Screening hematologie, klinische chemie, stolling en urineonderzoek in overeenstemming met de algemene goede gezondheid en aan de volgende criteria is voldaan:
 - Creatinine binnen normale grenzen.
 - Geschatte (chronische nierziekte-epidemiologie samenwerkingsvergelijking) creatinineklaring binnen normale grenzen.
 5. In staat om de vereisten van het onderzoek te begrijpen en na te leven, bereid om terug te keren voor alle kliniekbezoeken, inclusief de opname perioden, en alle onderzoeksgerelateerde procedures te voltooien.
 6. Bereid en in staat om schriftelijke geïnformeerde toestemming te geven.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Het hebben van een ongecontroleerde of actieve ernstige systemische ziekte, waaronder, maar niet beperkt tot: cardiovasculaire, pulmonale, gastro-intestinale, metabole, urogenitale, neurologische, immunologische, psychiatrische of neoplastische aandoening met metastatisch potentieel.
 2. Geschiedenis of aanwezigheid van maligniteit in het afgelopen jaar. Patiënten die succesvol zijn behandeld zonder recidief van basaalcelcarcinoom van de huid of carcinoom in situ van de baarmoederhals kunnen worden ingeschreven.
 3. Actieve acute of chronische infectie, inclusief, maar niet beperkt tot: infectie van de bovenste luchtwegen, urineweginfectie of huidinfectie binnen 30 dagen voorafgaand aan deelname aan het onderzoek.
 4. Significante en / of acute ziekte binnen de 5 dagen voorafgaand aan de eerste toediening van onderzoeksgeneesmiddelen die van invloed kunnen zijn op veiligheidsbeoordelingen naar de mening van de onderzoeker.
 5. Deelname aan een geneesmiddelonderzoek binnen 60 dagen voorafgaand aan de eerste onderzoeksmedicatie in het huidige onderzoek. Deelname aan meer dan 3 andere geneesmiddelen studies in de 10 maanden voorafgaand aan de eerste indiening van de onderzoeksmedicatie in het huidige onderzoek.
- Further criteria apply

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	16-10-2019
Aantal proefpersonen:	36
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Rifadin
Generieke naam:	rifampicine
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Trisporal
Generieke naam:	Itraconazol
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-09-2019
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-10-2019
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	EUCTR2019-003586-17-NL
CCMO	NL71528.056.19