

Een open-label, vaste volgorde, crossover, 1-weg geneesmiddel interactie onderzoek tussen IMB-1018972 en elk van repaglinide, midazolam, paroxetine en fluvoxamine bij gezonde proefpersonen

Gepubliceerd: 20-08-2019 Laatste bijgewerkt: 10-04-2024

Het doel van Deel 1 is om het effect van meervoudige doseringen van IMB-1018972 op de opname, verdeling en uitscheiding van enkelvoudige doseringen van repaglinide en midazolam te onderzoeken en daardoor te begrijpen in hoeverre IMB-1018972 mogelijk...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON48361

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

IMB-1018972 DDI studie

Aandoening

- Overige aandoening

Synoniemen aandoening

Ischemische hart- en vaatziekte

Aandoening

Ischemic cardiovascular disease

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

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

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: DDI, IMB-1018972

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- Om de effecten van meervoudige doseringen van IMB-1018972 op de enkelvoudige dosering PK van repaglinide en midazolam te beoordelen bij gelijktijdige toediening bij gezonde personen (Deel 1)
- Om de effecten van meervoudige doseringen van paroxetine op de enkelvoudige dosering PK van IMB1018972 te beoordelen bij gelijktijdige toediening bij gezonde proefpersonen (Deel 2)
- Om de effecten van meervoudige doseringen van fluvoxamine op de enkelvoudige doseringen PK van IMB-1018972 te beoordelen bij gelijktijdige toediening bij gezonde proefpersonen (Deel 3)

Secundaire uitkomstmaten

- Om de veiligheid en verdraagbaarheid van IMB-1018972 te beoordelen bij gelijktijdige toediening met repaglinide, midazolam, paroxetine of fluvoxamine bij gezonde proefpersonen (delen 1, 2 en 3)

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

IMB-1018972 is een nieuw middel dat mogelijk kan worden gebruikt voor de behandeling van patiënten met angina pectoris, een medische term voor pijn op de borst of ongemak door coronaire hartziekten (ook wel ischemische hartziekten genoemd). Het komt voor wanneer de hartspier niet zoveel bloed krijgt als nodig is. Dit gebeurt meestal omdat een of meer slagaders van het hart vernauwd of geblokkeerd zijn, ook wel ischemie genoemd. Angina pectoris komt vaak voor bij fysieke inspanning, zoals traplopen, wanneer het hart harder werkt en meer zuurstof nodig heeft.

Onder normale omstandigheden gebruikt de hartspier vetzuren om energie te genereren die nodig is om bloed te pompen en dit proces vereist zuurstof. Wanneer de hartspier echter niet zoveel bloed krijgt als nodig is, produceert de glucosestofwisseling meer energie per zuurstofmolecuul dan de vetzuurstofwisseling. IMB-1018972 verschuift de productie van energie in de hartspier van vetzuren naar glucose.

De andere geneesmiddelen die in dit onderzoek worden toegediend zijn repaglinide, midazolam, paroxetine en fluvoxamine.

Repaglinide en midazolam zijn goedgekeurde geneesmiddelen en reeds beschikbaar op de markt in diverse doseringen en formuleringen. Repaglinide is een middel dat de bloedsuikerspiegel verlaagt en gebruikt wordt in de behandeling van diabetes type 2. Midazolam is een kortwerkend kalmerend middel dat wordt gebruikt voor inwendig diagnostisch onderzoek of chirurgische ingrepen.

Paroxetine is een goedgekeurd geneesmiddel en reeds beschikbaar op de markt in diverse doseringen en formuleringen. Paroxetine is een zogenaamde selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI) en wordt gebruikt in de behandeling van depressie, angst, dwangstoornis, paniekstoornis en posttraumatische stressstoornis.

Fluvoxamine is een goedgekeurd geneesmiddel en reeds beschikbaar op de markt in diverse doseringen en formuleringen. Fluvoxamine is een zogenaamde selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI) en wordt gebruikt in de behandeling van depressie en dwangstoornis.

Doel van het onderzoek

Het doel van Deel 1 is om het effect van meervoudige doseringen van IMB-1018972 op de opname, verdeling en uitscheiding van enkelvoudige doseringen van repaglinide en midazolam te onderzoeken en daardoor te begrijpen in hoeverre IMB-1018972 mogelijk de opname, verdeling en uitscheiding van andere geneesmiddelen kan veranderen.

Het doel van Deel 2 is om het effect van meervoudige doseringen van paroxetine op de opname, verdeling en uitscheiding van enkelvoudige doseringen van IMB1018972 te onderzoeken en daardoor te begrijpen in hoeverre andere geneesmiddelen mogelijk de opname, verdeling en uitscheiding van IMB1018972 kunnen veranderen.

Het doel van Deel 3 is om het effect van meervoudige doseringen van fluvoxamine op de opname, verdeling en uitscheiding van enkelvoudige doseringen van IMB1018972 te onderzoeken en daardoor te begrijpen in hoeverre andere geneesmiddelen mogelijk de opname, verdeling en uitscheiding van IMB1018972 kunnen veranderen.

Ook zal in Deel 1, 2 en 3 worden onderzocht hoe veilig IMB1018972 is en hoe goed IMB1018972 wordt verdragen wanneer het wordt toegediend in combinatie met andere geneesmiddelen: repaglinide (Deel 1), midazolam (Deel 1), paroxetine (Deel 2) en fluvoxamine (Deel 3).

Onderzoeksopzet

Deel 1:

Bestaat uit 1 periode waarin de vrijwilliger gedurende 9 dagen (8 nachten) in het onderzoekscentrum zal verblijven. De vrijwilliger wordt in het onderzoekscentrum verwacht om 14:00 uur in de middag op Dag -1, de dag voorafgaand aan Dag 1 (Dag 1 is de dag waarop repaglinide wordt toegediend). De vrijwilliger verlaat het onderzoekscentrum op Dag 8.

Gedurende het onderzoek krijgt u meervoudige doseringen van IMB-1018972 en 2 enkelvoudige doseringen van repaglinide en 2 enkelvoudige doseringen van midazolam toegediend. IMB-1018972 zal in capsulevorm via de mond worden gegeven. Repaglinide zal in tabletvorm via de mond worden gegeven. Midazolam zal worden gegeven als een drankje en vanwege de kleine hoeveelheid wordt dit met een doseerspuitje (zonder naald) in de mond gespoten.

Een overzicht van de geplande behandelingen staan hieronder:

Dag 1: een enkelvoudige dosering van 0.5 milligram (mg) repaglinide (1 tablet) in de ochtend terwijl de vrijwilliger nuchter is,

Dag 2: een enkelvoudige dosering van 2 mg midazolam in de ochtend terwijl de vrijwilliger nuchter is,

Dag 3 tot en met Dag 5: 2 doseringen van 150 mg IMB-1018972 per dag (3 capsules per dosering) gedurende 3 dagen nadat de vrijwilliger heeft gegeten (elke dag in de ochtend en in de avond),

Dag 6 en 7: 2 doseringen van 150 mg IMB-1018972 per dag (3 capsules per dosering) in de ochtend terwijl de vrijwilliger nuchter is en in de avond nadat de vrijwilliger heeft gegeten,

Dag 6: een enkelvoudige dosering van 0.5 mg repaglinide (1 tablet) zal worden toegediend samen met de ochtenddosering van 150 mg IMB-1018972 (3 capsules) in de ochtend terwijl de vrijwilliger nuchter is,

Dag 7: een enkelvoudige dosering van 2 mg midazolam zal worden toegediend samen met de ochtenddosering van 150 mg IMB-1018972 (3 capsules) in de ochtend terwijl de vrijwilliger nuchter is.

Deel 2:

Bestaat uit 1 periode waarin de vrijwilliger gedurende 16 dagen (15 nachten) in het onderzoekscentrum zal verblijven. De vrijwilliger wordt in het onderzoekscentrum verwacht om 14:00 uur in de middag op Dag -1, de dag voorafgaand aan Dag 1 (Dag 1 is de dag waarop IMB-1018972 wordt toegediend). De vrijwilliger verlaat het onderzoekscentrum op Dag 15.

Gedurende het onderzoek krijgt de vrijwilliger 2 enkelvoudige doseringen van IMB-1018972 en meervoudige doseringen van paroxetine toegediend. IMB-1018972 zal in capsulevorm via de mond worden gegeven. Paroxetine zal in tabletvorm via de mond worden gegeven.

Een overzicht van de geplande behandelingen staan hieronder:

Dag 1: een enkelvoudige dosering van 50 milligram (mg) IMB-1018972 (2 capsules) in de ochtend terwijl de vrijwilliger nuchter is,

Dag 3 tot en met Dag 7: een enkelvoudige dosering van 20 mg paroxetine per dag (1 tablet per dosering) gedurende 5 dagen in de ochtend nadat de vrijwilliger heeft gegeten,

Dag 8 tot en met Dag 12: een enkelvoudige dosering van 30 mg paroxetine per dag (1 tablet per dosering) gedurende 5 dagen in de ochtend nadat de vrijwilliger heeft gegeten,

Dag 13: een enkelvoudige dosering van 50 mg IMB-1018972 (2 capsules) zal worden toegediend samen met een enkelvoudige dosering van 30 mg paroxetine (1 tablet) in de ochtend terwijl de vrijwilliger nuchter is,

Dag 14: een enkelvoudige dosering van 30 mg paroxetine (1 tablet) in de ochtend nadat de vrijwilliger heeft gegeten.

Deel 3:

Bestaat uit 1 periode waarin de vrijwilliger gedurende 13 dagen (12 nachten) in het onderzoekscentrum zal verblijven. De vrijwilliger wordt in het onderzoekscentrum verwacht om 14:00 uur in de middag op Dag -1, de dag voorafgaand aan Dag 1 (Dag 1 is de dag waarop IMB-1018972 wordt toegediend). De vrijwilliger verlaat het onderzoekscentrum op Dag 12.

Gedurende het onderzoek krijgt de vrijwilliger 2 enkelvoudige doseringen van IMB-1018972 en meervoudige doseringen van fluvoxamine toegediend. IMB-1018972 zal in capsulevorm via de mond worden gegeven. Fluvoxamine zal in tabletvorm via de mond worden gegeven.

Een overzicht van de geplande behandelingen staan hieronder:

Dag 1: een enkelvoudige dosering van 50 milligram (mg) IMB-1018972 (2 capsules) in de ochtend terwijl de vrijwilliger nuchter is,

Dag 3 tot en met Dag 5: een enkelvoudige dosering van 50 mg fluvoxamine per dag

(1 tablet per dosering) gedurende 3 dagen in de ochtend nadat de vrijwilliger heeft gegeten,
Dag 6 tot en met Dag 9: een enkelvoudige dosering van 100 mg fluvoxamine per dag (2 tabletten per dosering) gedurende 4 dagen in de ochtend nadat de vrijwilliger heeft gegeten,
Dag 10: een enkelvoudige dosering van 50 mg IMB-1018972 (2 capsules) zal worden toegediend samen met een enkelvoudige dosering van 100 mg fluvoxamine (2 tabletten) in de ochtend terwijl de vrijwilliger nuchter is,
Dag 11: een enkelvoudige dosering van 50 mg fluvoxamine (1 tablet) in de ochtend nadat de vrijwilliger heeft gegeten.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Deel 1: Gedurende het onderzoek krijgt de vrijwilliger meervoudige doseringen van IMB-1018972 en 2 enkelvoudige doseringen van repaglinide en 2 enkelvoudige doseringen van midazolam toegediend. IMB-1018972 zal in capsulevorm via de mond worden gegeven. Repaglinide zal in tabletvorm via de mond worden gegeven. Midazolam zal worden gegeven als een drankje en vanwege de kleine hoeveelheid wordt dit met een doseerspuitje in de mond gespoten. Een overzicht van de geplande behandelingen staan hieronder: Dag 1: een enkelvoudige dosering van 0.5 milligram (mg) repaglinide (1 tablet) in de ochtend terwijl de vrijwilliger nuchter is, Dag 2: een enkelvoudige dosering van 2 mg midazolam in de ochtend terwijl de vrijwilliger nuchter is, Dag 3 tot en met Dag 5: 2 doseringen van 150 mg IMB-1018972 per dag (3 capsules per dosering) gedurende 3 dagen nadat de vrijwilliger heeft gegeten (elke dag in de ochtend en in de avond), Dag 6 en 7: 2 doseringen van 150 mg IMB-1018972 per dag (3 capsules per dosering) in de ochtend terwijl de vrijwilliger nuchter is en in de avond nadat de vrijwilliger heeft gegeten, Dag 6: een enkelvoudige dosering van 0.5 mg repaglinide (1 tablet) zal worden toegediend samen met de ochtenddosering van 150 mg IMB-1018972 (3 capsules) in de ochtend terwijl de vrijwilliger nuchter is, Dag 7: een enkelvoudige dosering van 2 mg midazolam zal worden toegediend samen met de ochtenddosering van 150 mg IMB-1018972 (3 capsules) in de ochtend terwijl de vrijwilliger nuchter is. Deel 2: Gedurende het onderzoek krijgt de vrijwilliger 2 enkelvoudige doseringen van IMB-1018972 en meervoudige doseringen van paroxetine toegediend. IMB-1018972 zal in capsulevorm via de mond worden gegeven. Paroxetine zal in tabletvorm via de mond worden gegeven. Een overzicht van de geplande behandelingen staan hieronder: Dag 1: een enkelvoudige dosering van 50 milligram (mg) IMB-1018972 (2 capsules) in de ochtend terwijl de vrijwilliger nuchter is, Dag 3 tot en met Dag 7: een enkelvoudige dosering van 20 mg paroxetine per dag (1 tablet per dosering) gedurende 5 dagen in de ochtend nadat de vrijwilliger heeft gegeten, Dag 8 tot en met Dag 12: een enkelvoudige dosering van 30 mg paroxetine per dag (1 tablet per dosering) gedurende 5 dagen in de ochtend nadat de vrijwilliger heeft gegeten, Dag 13: een enkelvoudige dosering van 50 mg IMB-1018972 (2 capsules) zal worden toegediend samen met een enkelvoudige dosering van 30 mg paroxetine (1 tablet) in de ochtend terwijl de vrijwilliger nuchter is, Dag 14: een enkelvoudige dosering van 30 mg paroxetine (1 tablet) in de ochtend nadat de vrijwilliger heeft gegeten. Deel 3: Gedurende het onderzoek krijgt de vrijwilliger 2 enkelvoudige doseringen van IMB-1018972 en meervoudige doseringen van fluvoxamine toegediend. IMB-1018972 zal in capsulevorm via de mond worden gegeven. Fluvoxamine zal in tabletvorm via de mond worden gegeven. Een overzicht van de geplande behandelingen staan hieronder: Dag 1: een

enkelvoudige dosering van 50 milligram (mg) IMB-1018972 (2 capsules) in de ochtend terwijl de vrijwilliger nuchter is, Dag 3 tot en met Dag 5: een enkelvoudige dosering van 50 mg fluvoxamine per dag (1 tablet per dosering) gedurende 3 dagen in de ochtend nadat de vrijwilliger heeft gegeten, Dag 6 tot en met Dag 9: een enkelvoudige dosering van 100 mg fluvoxamine per dag (2 tabletten per dosering) gedurende 4 dagen in de ochtend nadat de vrijwilliger heeft gegeten, Dag 10: een enkelvoudige dosering van 50 mg IMB-1018972 (2 capsules) zal worden toegediend samen met een enkelvoudige dosering van 100 mg fluvoxamine (2 tabletten) in de ochtend terwijl de vrijwilliger nuchter is, Dag 11: een enkelvoudige dosering van 50 mg fluvoxamine (1 tablet) in de ochtend nadat de vrijwilliger heeft gegeten.

Inschatting van belasting en risico

IMB-1018972 is in een eerder klinisch onderzoek aan de mens toegediend. Enkelvoudige doseringen van 50 mg, 150 mg, 200 mg en 400 mg IMB-1018972 of placebo werden toegediend aan gezonde vrijwilligers met of zonder voedsel. Meervoudige doseringen van 50 mg of 150 mg IMB-1018972 of placebo werden gedurende 14 dagen tweemaal daags met voedsel toegediend aan gezonde vrijwilligers. In totaal kregen tot nu toe 54 vrijwilligers IMB-1018972 toegediend. Alle doseringen waren veilig en er traden alleen milde bijwerkingen op. Een bepaalde bijwerking werd waargenomen bij het verhogen van de doseringen. Na een enkelvoudige dosering van 400 mg IMB-1018972 of placebo meldde ongeveer een derde van de vrijwilligers opvliegers, die hinderlijk kunnen zijn maar ongevaarlijk en van korte duur. Opvliegers ontstaan als gevolg van een kortstondige verwijding van de bloedvaten in de huid die gepaard gaat met een intens tintelend en brandend gevoel van de huid en een gevoel van warmte en roodheid van de huid. De opvliegers verdwijnen vanzelf. De opvliegers werden ook waargenomen bij een paar vrijwilligers bij lagere doseringen, maar was milder en trad op bij minder vrijwilligers, vooral wanneer het onderzoeksmiddel met voedsel werd ingenomen.

IMB-1018972 is ook uitgebreid bestudeerd in het laboratorium en bij dieren. Er moeten dieronderzoeken worden uitgevoerd voordat een onderzoeksmiddel aan mensen wordt toegediend. In deze dieronderzoeken wordt een reeks doseringen getest, waaronder doseringen die veel hoger zijn dan die in het huidige onderzoek naar verwachting bij de mens zullen worden gebruikt. Bij zeer hoge doseringen van IMB-1018972 (doseringen die veel hoger waren dan gepland voor dit onderzoek) werden verschillende effecten waargenomen, waaronder speekselafscheiding, onvrijwillige spiersamentrekkingen (stuipen), braken, dunne ontlasting, verminderde activiteit en verschillende afwijkingen in organen.

Op basis van het dieronderzoek, de kennis over het werkingsmechanisme van IMB-1018972 en het vorige klinische onderzoek worden geen specifieke bijwerkingen verwacht. Echter, er kunnen (eventueel ernstige) bijwerkingen optreden die niet eerder uit het dieronderzoek of het klinische onderzoek naar voren zijn gekomen.

Een afbraakproduct van IMB-1018972 is trimetazidine, dat is in veel hogere doseringen een goedgekeurd geneesmiddel voor de behandeling van angina pectoris in sommige Europese landen (niet in Nederland). Trimetazidine wordt in verband gebracht met een zeldzame bijwerking die niet wordt verwacht bij IMB-1018972.

Bloedafnames en/of het inbrengen van een verblijfscanule kunnen pijn doen of een bloeditstorting geven.

Voor het maken van een hartfilmpje worden elektroden op bepaalde locaties op de armen, borst en benen geplaatst. Langdurige toepassing van deze elektroden kan huidirritatie veroorzaken.

Contactpersonen

Publiek

Imbria Pharmaceuticals, Inc.

Park Plaza #439 20
Boston MA 02116
US

Wetenschappelijk

Imbria Pharmaceuticals, Inc.

Park Plaza #439 20
Boston MA 02116
US

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

8 - Een open-label, vaste volgorde, crossover, 1-weg geneesmiddel interactie onderzo ... 3-05-2025

65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. Geslacht: mannelijk of vrouwelijk.
2. Leeftijd:
Deel 1: 18 tot en met 65 jaar, bij screening;
Delen 2 en 3: 25 tot 65 jaar, bij screening.
3. Body mass index: 18,0 tot 32,0 kg / m², inclusief, bij screening.
4. Status: gezonde proefpersonen.
5. Ras:
Deel 1: alle rassen;
Deel 2 en 3: alleen Kaukasisch

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Eerdere deelname aan het huidige onderzoek.
2. Werknemer van PRA of de sponsor.
3. Geschiedenis van relevante geneesmiddelen- en / of voedselallergieën.
4. Dagelijks meer dan 5 sigaretten roken, 1 sigaar of 1 pijp; het gebruik van tabaksproducten binnen 48 uur voorafgaand aan opname in het klinisch onderzoekscentrum is niet toegestaan.
5. Geschiedenis van alcoholmisbruik of drugsverslaving (inclusief softdrugs zoals cannabisproducten).

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Cross-over
Blindering:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland
Status: Werving gestopt
(Verwachte) startdatum: 30-08-2019
Aantal proefpersonen: 58
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Fluvoxamine
Generieke naam: N/A
Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Midazolam
Generieke naam: N/A
Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Paroxetine
Generieke naam: N/A
Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Repaglidine
Generieke naam: N/A
Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 20-08-2019
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO
Datum: 29-08-2019

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	EUCTR2019-002887-29-NL
CCMO	NL71106.056.19