

Een open-label, cross-over geneesmiddelinteractiestudie met een enkele sequentie om het effect te evalueren van eenmalige en meervoudige orale doseringen van PHA-022121 op de farmacokinetiek van selectieve CYP1A2-, CYP2C19- en CYP3A4-substraten bij gezonde proefpersonen

Gepubliceerd: 20-10-2020 Laatste bijgewerkt: 08-04-2024

Het hoofddoel van dit onderzoek is te onderzoeken wat het effect is van meervoudige doseringen van PHA 022121 op hoe snel en in hoeverre een geneesmiddelcocktail (een combinatie van middelen bestaande uit cafeïne, omeprazol en midazolam) wordt...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Congenitale en erfelijke aandoeningen NEG
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON49587

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

DDI studie van PHA-022121 op de PK van CYP1A2, CYP2C19 en CYP3A4.

Aandoening

- Congenitale en erfelijke aandoeningen NEG

Synoniemen aandoening

Hereditair angio-oedeem

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Pharvaris Netherlands BV

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W, Pharmaceutical Industry

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: DDI, Midazolam, Omeprazole, PHA-022121

Uitkomstmaten**Primaire uitkomstmaten**

Het primaire doel van deze studie is het bepalen van de mogelijke remmende / inducerende effecten van meerdere doses PHA 022121 op de farmacokinetiek van een enkele dosis (PK) van een cocktail, die selectieve probesubstraten van cytochroom P450 (CYP) -enzymen (CYP1A2, CYP2C19 en CYP3A4) bij gezonde volwassen proefpersonen.

Secundaire uitkomstmaten

De secundaire doelstellingen van deze studie zijn om de veiligheid en verdraagbaarheid van PHA 022121 te evalueren na meerdere doses in aanwezigheid van een medicijncocktail bij gezonde volwassen proefpersonen en om de steady-state PK van PHA-022121 en zijn actieve metaboliet M2-D in de aanwezigheid van een medicijncocktail bij gezonde volwassen proefpersonen.

Toelichting onderzoek**Achtergrond van het onderzoek**

PHA-022121 is een nieuw middel die mogelijk kan worden gebruikt voor de behandeling van erfelijk angio-oedeem. Bij deze ziekte treden zwellingen op (oedeem genoemd), meestal in de ledematen, het gezicht (lippen en tong), het darmkanaal, het gebied van de buik nabij de urineweg- en genitale openingen en de luchtwegen. Deze zwellingen leiden vaak tot ongemak, pijn en misselijkheid en kunnen levensbedreigend worden in geval van luchtwegblokkade. Er wordt geschat dat erfelijk angio-oedeem gemiddeld 1 op de 50.000 mensen treft. PHA-022121 kan een bepaalde receptor, bradykinine B2 genaamd, beïnvloeden en heeft daardoor het vermogen om erfelijk angio-oedeem te behandelen.

Doel van het onderzoek

Het hoofddoel van dit onderzoek is te onderzoeken wat het effect is van meervoudige doseringen van PHA 022121 op hoe snel en in hoeverre een geneesmiddelcocktail (een combinatie van middelen bestaande uit cafeïne, omeprazol en midazolam) wordt opgenomen, getransporteerd, omgezet en uitgescheiden.

Ook zal worden onderzocht hoe veilig PHA-022121 is en hoe het wordt verdragen na meervoudige doseringen in de aanwezigheid van het geneesmiddelcocktail.

Tevens wordt gekeken of de genetische achtergrond effect heeft op hoe het lichaam reageert op PHA-022121. Dit onderdeel van het onderzoek is verplicht.

PHA-022121 is al eerder aan mensen toegediend. Cafeïne, omeprazol en midazolam zijn reeds beschikbaar op de markt in diverse doseringen en toedieningsvormen.

Dit onderzoek zal worden uitgevoerd in 14 gezonde mannelijke en vrouwelijke vrijwilligers.

Onderzoeksopzet

Het eigenlijke onderzoek zal bestaan uit 1 periode waarin de vrijwilligers 15 dagen (14 nachten) in het onderzoekscentrum verblijven. Dag 1 is de eerste dag van toediening van de onderzoeksstof. Ze worden verwacht in het onderzoekscentrum om 14.00 uur 's middags voorafgaand aan de dag van de eerste toediening van het onderzoeksmiddel. Het tijdstip van binnenkomst kan worden gewijzigd. Als dit gebeurt, worden de vrijwilligers hierover vooraf geïnformeerd. Ze verlaten het onderzoekscentrum op dag 14 van de studie.

Op Dag 1 krijgt de vrijwilliger het geneesmiddel cocktail als een tablet met cafeïne, een capsule omeprazol en een drankje van midazolam via de mond met 240 milliliter (ml) niet-koolzuurhoudend water, na een nacht vasten van minstens 10 uur.

Op Dag 3 tot en met Dag 12 krijgt de vrijwilliger PHA-022121 tweemaal daags met

240 ml niet-koolzuurhoudend water, 0.5 uur na het opeten van een standaardmaaltijd (Dag 4 tot en met Dag 11) of na een nacht vasten (in de morgen van Dag 3 en Dag 12) van minstens 10 uur zoals hierboven aangegeven.

In de ochtend van Dag 3 en Dag 12 krijgt de vrijwilliger een combinatie van PHA-022121 en het geneesmiddelcocktail. Eerst zal PHA-022121 worden gegeven met 120 ml niet-koolzuurhoudend water en 30 minuten later krijgt de vrijwilliger het geneesmiddelcocktail met 120 ml niet-zoolzuurhoudend water. De onderzoeksmiddelen zullen na een nacht vasten van minstens 10 uur worden gegeven.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Dag Behandeling Hoe vaak 1 geneesmiddelcocktail bestaande uit 50 mg cafeïne, 10 mg omeprazol en 1 mg midazolam éénmalig 3 20 mg PHA-022121 tweemaal daags geneesmiddelcocktail bestaande uit 50 mg cafeïne, 10 mg omeprazole, en 1 mg midazolam éénmalig (30 minuten na PHA-022121) 4-11 20 mg PHA-022121 tweemaal daags 12 20 mg PHA-022121 tweemaal daags geneesmiddelcocktail bestaande uit 50 mg cafeïne, 10 mg omeprazol en 1 mg midazolam éénmalig (30 minuten na PHA-022121)

Inschatting van belasting en risico

Het onderzoeksmiddel kan bijwerkingen geven.

De volgende bijwerkingen zijn het vaakst waargenomen:

- Keelpijn/irritatie van de keel
- Duizeligheid bij het gaan staan
- Misselijkheid
- Droge huid
- Diarree
- Buikpijn

Het onderzoeksmiddel kan ook (ernstige) bijwerkingen hebben die nog onbekend zijn. Naast onbekende bijwerkingen, bestaat er een (kleine) kans dat er een allergische reactie ontstaat. Dit kan worden veroorzaakt door het onderzoeksmiddel of de hulpstoffen.

Indien tijdens het onderzoek meer informatie over bijwerkingen bekend wordt die mogelijk met het onderzoeksmiddel te maken hebben, dan zal de verantwoordelijke arts de vrijwilliger hierover informeren.

Mogelijke ongemakken ten gevolge van metingen

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

Alles bij elkaar nemen we ongeveer 350 milliliter (ml) bloed bij de vrijwilliger af. Deze hoeveelheid geeft bij volwassenen geen problemen. Ter vergelijking: bij de bloedbank wordt 500 ml bloed per keer afgenomen. Afhankelijk van het oordeel van de verantwoordelijke arts kunnen extra monsters worden genomen om de veiligheid van de deelnemers te waarborgen. Als dit gebeurt zal de totale hoeveelheid afgenomen bloed meer zijn dan de hierboven aangegeven hoeveelheid.

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.

Monsters voor de coronavirus test zullen met wattenstaafjes achter in de neus en keel worden afgenomen. Het afnemen van de monsters duurt slechts enkele seconden, maar kan ongemak veroorzaken en een onaangenaam gevoel geven. Het afnemen van een monster achter in de keel kan er toe leiden dat de vrijwilliger moet kokhalzen. Wanneer het monster achter in de neus wordt afgenomen kan de vrijwilliger een prikkelend gevoel ervaren en kunnen de ogen gaan tranen.

Contactpersonen

Publiek

Pharvaris Netherlands BV

J.H. Oortweg 21
Leiden 2333 CH
NL

Wetenschappelijk

Pharvaris Netherlands BV

J.H. Oortweg 21
Leiden 2333 CH
NL

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. De proefpersoon moet bij screening een gezonde mannelijke of vrouwelijke proefpersoon zijn, tussen 18 en 65 jaar oud, extremen inbegrepen.
2. De proefpersoon moet een body mass index (BMI; gewicht in kg gedeeld door het kwadraat van de lengte) hebben in meters) tussen 18,0 en 30,0 kg / m², extremen inbegrepen, en een lichaamsgewicht van niet minder dan 50,0 kg, inclusief, bij screening.
3. De proefpersoon moet een ICF ondertekenen die aangeeft dat hij of zij het doel van het onderzoek, inclusief de vereiste procedures, begrijpt en bereid is deel te nemen aan het onderzoek, inclusief dat hij / zij ermee instemt om DNA-monsters te verstrekken voor onderzoek, voordat met enige screening wordt begonnen. activiteiten.

Tijdens het onderzoek en gedurende minimaal 1 spermatogenesecyclus (gedefinieerd als ongeveer 90 dagen) na ontvangst van de laatste dosis onderzoeksgeneesmiddel, moet een mannelijke proefpersoon:

- die seksueel actief is met een vrouw in de vruchtbare leeftijd en geen vasectomie heeft ondergaan, moet akkoord gaan met het gebruik van een barrièremethode voor anticonceptie (bijv. condoom of partner met afsluitkap [pessarium of cervicale / sprongkap]). Bovendien moet hun vrouwelijke partner gedurende ten minste dezelfde duur ook een zeer effectieve anticonceptiemethode gebruiken (bijv. Hormonale anticonceptie, intra-uterien apparaat).
- Wie seksueel actief is met een vrouw die zwanger is, moet een condoom gebruiken.
- Moet ermee instemmen geen sperma te doneren tot 90 dagen na ontvangst van de laatste toediening van het onderzoeksgeneesmiddel.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. De vrijwilliger heeft een voorgeschiedenis van een huidige klinisch

significante medische ziekte, waaronder (maar niet beperkt tot) hartritmestoornissen of andere hartaandoeningen, hematologische aandoeningen, lipidenafwijkingen, significante longziekte, waaronder bronchospastische ademhalingsziekte, diabetes mellitus, lever- of nierinsufficiëntie (geschat creatinineklaring <90 ml / min bij / $1,73$ m² bij screening, berekend met MDRD-formule), schildklieraandoening, neurologische of psychiatrische aandoening, infectie of enige andere ziekte, die volgens de medische toezichthouder van de onderzoeker en / of sponsor de proefpersoon moet uitsluiten of die de interpretatie van de studieresultaten kunnen verstoren.

2. de proefpersoon heeft een van de volgende laboratoriumafwijkingen bij screening zoals gedefinieerd door de National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) versie 4. 14, 2010 en in overeenstemming met het normale bereik van het klinische laboratorium, indien nee sorteringen zijn beschikbaar.

- Serumcreatinineverhoging graad 1 of hoger ($> 1,1$ x bovengrens van normaal bereik [ULN])
- hemoglobine lager dan de LLN (referentie van de locatie geldt voor respectievelijk mannen en vrouwen) met een verlaging van grad 1 of hoger ($\leq 6,5$ mmol; ≤ 109 g / l);
- aantal bloedplaatjes lager dan de LLN;
- Absoluut aantal neutrofielen met verlaging van graad 1 of hoger ($\leq 1,5 \cdot 10^9$ / L);
- aspartaataminotransferase (ASAT) of alanineaminotransferase (ALAT) $\geq$ ULN;
- Totaal bilirubine $\geq$ ULN;
- Elke andere toxiciteit graad 2 of hoger, behalve graad 2 verhogingen voor triglyceriden, low density lipoprotein (LDL) cholesterol en / of totaal cholesterol.

3. Klinisch significante abnormale waarden voor hematologie, klinische chemie of urineonderzoek bij screening of bij opname op de klinische locatie op dag -1, zoals door de onderzoeker passend wordt geacht.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland
Status: Werving gestopt
(Verwachte) startdatum: 07-12-2020
Aantal proefpersonen: 14
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Midazolam
Generieke naam: n.a.
Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Omerprazole
Generieke naam: n.a.
Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 20-10-2020
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 18-11-2020
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	EUCTR2020-004130-38-NL
CCMO	NL75390.056.20

Resultaten

Datum eerste publicatie onderzoek

15-10-2021