

Niet-geblindeerde, niet-gerandomiseerde studie om de farmacokinetiek te onderzoeken, inclusief absolute biologische beschikbaarheid van BAY 2433334 na toediening van een orale dosis van 25 mg en een intraveneuze [¹³C₇,¹⁵N] -gemerkte BAY 2433334-microdosis van 50 µg bij gezonde mannelijke deelnemers.

Gepubliceerd: 02-06-2020 Laatste bijgewerkt: 09-04-2024

Het doel van dit onderzoek is te onderzoeken hoe snel en in hoeverre BAY 2433334 in het lichaam wordt opgenomen, afgebroken en uitgescheiden (dit wordt farmacokinetiek genoemd). De farmacokinetiek van BAY 2433334 toegediend als een tablet zal worden...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Embolieën en trombose
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON49790

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

PK en absolute biologische beschikbaarheids onderzoek BAY 2433334

Aandoening

- Embolieën en trombose

Synoniemen aandoening

coronaire hartziekte

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Bayer AG

Overige ondersteuning: Pharmaceutical industry.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: BAY 2433334, Farmacokinetiek

Uitkomstmaten**Primaire uitkomstmaten**

Het onderzoeken van de absolute biologische beschikbaarheid en farmacokinetiek van BAY 2433334 met een gelijktijdige orale ongelabelde en i.v.

[13C7,15N] -gelabelde microdosis.

Secundaire uitkomstmaten

Om de veiligheid en verdraagbaarheid van BAY 2433334 te onderzoeken.

Toelichting onderzoek**Achtergrond van het onderzoek**

BAY 2433334 is een nieuw middel dat mogelijk gebruikt kan worden bij het voorkomen van de vorming van bloedstolsels in het hart, in bloedvaten of in de hersenen, zoals dat kan gebeuren na een hartaanval of beroerte, bij een onregelmatige hartslag of door andere redenen. Wereldwijd zijn hart- en vaatziekten de eerste doodsoorzaak bij volwassenen met een geschatte 17,7 miljoen doden in 2015. BAY 2433334 is een bloedverdunner (een *anticoagulans*) die de vorming van bloedstolsels in de bloedvaten kan voorkomen (zogenaamde *trombo-embolische* ziekten). Deze bloedstolsels kunnen door de bloedbaan gaan en slagaders blokkeren, waardoor het bloed geen zuurstof en voedingstoffen bij de organen kan brengen. Als dit gebeurt in het hart heet het een hartaanval en als het in de hersenen gebeurt een herseninfarct, ook wel beroerte genoemd. Al

deze aandoeningen kunnen uiteindelijk resulteren in de dood of blijvende invaliditeit. BAY 2433334 probeert de vorming van de bloedstolsels te verhinderen (antistollingsmiddel). Het werkt door een *bloed klonter* eiwit (FXIa) te blokkeren waardoor deze zijn functie niet meer uit kan voeren.

Doel van het onderzoek

Het doel van dit onderzoek is te onderzoeken hoe snel en in hoeverre BAY 2433334 in het lichaam wordt opgenomen, afgebroken en uitgescheiden (dit wordt farmacokinetiek genoemd). De farmacokinetiek van BAY 2433334 toegediend als een tablet zal worden vergeleken met de farmacokinetiek van BAY 2433334 toegediend als een intraveneus (iv; in de ader) infuus.

Ook wordt onderzocht hoe veilig het nieuwe middel BAY 2433334 is en hoe goed het wordt verdragen als het aan gezonde mannelijke vrijwilligers wordt gegeven. Tevens wordt gekeken of uw genetische achtergrond effect heeft op hoe uw lichaam reageert op BAY 2433334

Het iv infuus van BAY 2433334 zal een zeer lage dosis zijn (microdosis) die zal worden gemerkt met koolstof-13 (¹³C7) en stikstof-15 (¹⁵N). Koolstof-13 en stikstof-15 zijn isotopen. Isotopen zijn atomen van hetzelfde element met hetzelfde aantal protonen, maar met een verschillend aantal neutronen in de atoomkern. Koolstof-13 en stikstof-15 hebben beide een neutron meer dan hun normale elementen. Daardoor zijn ze zwaarder en kunnen ze apart gemeten worden zodat de absolute biologische beschikbaarheid bepaald kan worden (farmacokinetiek van BAY 2433334 tablet zonder isotopen vergeleken met farmacokinetiek van BAY 2433334 iv infuus met isotopen). De koolstof-13 en stikstof-15 isotopen zijn niet radioactief.

BAY 2433334 is een onderzoeksmiddel. Het is in geen enkel land goedgekeurd voor verkoop. Dat betekent dat het alleen gebruikt kan worden in onderzoeken zoals deze. BAY 2433334 is eerder toegediend aan gezonde vrijwilligers. Het is ook eerder uitgebreid getest in het laboratorium en op dieren.

Het onderzoek zal worden uitgevoerd in maximaal 16 gezonde mannelijke vrijwilligers.

Onderzoeksopzet

Het eigenlijke onderzoek bestaat uit 1 periode waarin men gedurende 5 dagen (4 nachten) in het onderzoekscentrum zal verblijven.

Dag 1 is de dag waarop het onderzoeksmiddel wordt toegediend. De vrijwilliger wordt om 11:00 uur in de ochtend één dag voorafgaand aan de dag van de toediening van het onderzoeksmiddel (Dag -1) in het onderzoekscentrum verwacht. De vrijwilliger verlaat het onderzoekscentrum op Dag 4 van het onderzoek.

De vrijwilliger wordt bij het bezoek op Dag -5 of -4 en bij binnenkomst in het onderzoekscentrum op Dag -1 getest op dragerschap van coronavirus. Totdat de testresultaten beschikbaar zijn wordt de vrijwilliger gescheiden van andere vrijwilligers en heeft de vrijwilliger slechts zeer beperkt contact met het onderzoekspersoneel. Dit is om verspreiding van het virus van mogelijk besmette vrijwilligers naar andere vrijwilligers of onderzoekspersoneel te voorkomen omdat, totdat de resultaten bekend zijn, niet zeker is of de vrijwilliger besmet is of niet en dus mogelijk anderen kunt besmetten. De resultaten van de test zullen binnen een paar uur bekend zijn. Als de vrijwilliger positief test voor het coronavirus dan kan hij niet deelnemen aan het onderzoek. Er kan worden besloten dat er meer tests nodig zijn (bijv. als de vrijwilliger COVID 19 symptomen heeft).

Onderzoeksproduct en/of interventie

Op dag 1 krijgen de vrijwilligers een toediening van 25 mg BAY 2433334 gevolgd 2 uur later door 50 µg ¹³C₇,¹⁵N-labeled BAY 2433334.

Inschatting van belasting en risico

BAY 2433334 is toegediend aan in totaal 219 gezonde mannen in 7 voorgaande geneesmiddelenonderzoeken. Deze onderzoeken vonden geen relevante effecten van BAY 2433334 op verschillende gezondheid parameters zoals hartfilmpjes (ECG), bloeddruk en hartslag. BAY 2433334 is veilig bevonden en werd goed verdragen.

Bijwerkingen die optraden waren:

- Misselijkheid
- Hoofdpijn
- Duizeligheid
- Droge mond
- Bitter smaakgevoel
- Snelle of onregelmatige hartslag
- Tintelend of prikkend gevoel (paresthesie) in handen en vingertoppen.
- Koud gevoel in de voeten
- Gevoel van een *brok in de keel*

De bijwerkingen verdwenen weer binnen een paar uur. Alleen de onregelmatige hartslag werd gedurende een langere periode van ongeveer 1 dag waargenomen.

In vorige onderzoeken werden enkelvoudige doseringen van 5 mg tot 150 mg BAY 2433334 en meervoudige doseringen van 25 tot 100 mg BAY 2433334 toegediend en deze werden als veilig en goed verdragen beschouwd. Daarom wordt verwacht dat de dosering die voor dit onderzoek wordt gebruikt (25 mg BAY 2433334) en de intraveneuze microdosis (50 µg BAY 2433334) ook veilig is en goed wordt verdragen.

BAY 2433334 is uitgebreid onderzocht in het laboratorium en bij dieren.

Onderzoek in dieren vond effecten van BAY 2433334 op de lever. Daarom wordt er in onderzoeken bij mensen extra op gelet dat er bij vrijwilligers geen soortgelijke tekenen of symptomen optreden. In alle voorgaande onderzoeken bij mensen is geen veranderde werking van de lever gevonden na toediening van BAY 2433334.

Het werkingsmechanisme van BAY 2433334 is dat het bloedstolling remt. Een risico van andere stoffen die een vergelijkbaar werkingsmechanisme hebben (bloedverduunners) is dat ze kunnen leiden tot spontane bloedingen. Omdat het werkingsmechanisme van BAY 2433334 net iets anders is dan die van andere bloedverduunners, zijn bloedingen met BAY 2433334 minder waarschijnlijk. Het belangrijkste risico waarvan verwacht wordt dat het verband houdt met BAY 2433334 is een verhoogde bloeding na een trauma of operatie. Tot nu toe zijn bloedingen nog niet gezien in vorige onderzoeken waarbij BAY 2433334 werd toegediend aan mensen.

Het onderzoeksmiddel kan ook 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.

Een allergische reactie is altijd mogelijk bij medicijnen die u nog niet eerder heeft genomen. Onverwachte serieuze allergische reacties kunnen levensbedreigend zijn. Sommige dingen die kunnen gebeuren bij een allergische reactie op enig type medicijn zijn huiduitslag, moeite met ademen, plotselinge daling in bloeddruk, opzwellen van mond/keel/ogen, snelle hartslag en/of zweten.

Mogelijke ongemakken ten gevolge van metingen

Op de dag van toediening van het onderzoeksmiddel wordt bloed afgenomen met behulp van een verblijfscanule (slangetje in een ader in de onderarm). Dit kan soms milde pijn, ontsteking, zwelling, verharding van de ader, bloedstolling en bloeding in de omgeving (blauwe plekken) op de prikplaats veroorzaken. In zeldzame gevallen kan er sprake zijn van ontsteking en schade aan bloedvaten en / of schade aan aangrenzende zenuwen. Bij gevoelige personen kan een bloedafname soms bleekheid, misselijkheid, zweten, lage hartslag, of bloeddrukdaling met duizeligheid of flauwvallen veroorzaken. Op de dag van toediening van het onderzoeksmiddel zal er met een verblijfscanule zeer vaak (20x) bloed worden afgenomen om het verloop van de concentratie BAY 2433334 in bloed te bepalen. Het gebruik van pleisters om de prikplaats af te dekken kan milde, tijdelijke roodheid en jeuk aan de huid veroorzaken.

Voor de toediening van het onderzoeksmiddel door middel van een intraveneus infuus wordt een extra verblijfscanule ingebracht op Dag 1 naast de verblijfscanule die gebruikt wordt voor de bloedafnames. Men zal dus in beide armen een canule hebben gedurende de 30 minuten durende toediening van het onderzoeksmiddel.

Alles bij elkaar nemen we ongeveer 170 milliliter (mL) bloed af. Deze hoeveelheid geeft bij volwassenen geen problemen.

Voor het maken van een hartfilmpje worden elektroden (kleine, plastic pleisters) op bepaalde locaties op uw armen, borst en benen geplaatst. Langdurige toepassing van deze elektroden kan huidirritatie (huiduitslag en jeuk) veroorzaken.

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

Contactpersonen

Publiek

Bayer AG

Kaiser-Wilhelm-Allee 1
Leverkusen 51368
DE

Wetenschappelijk

Bayer AG

Kaiser-Wilhelm-Allee 1
Leverkusen 51368
DE

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 witte mannen
- leeftijd 18 tot 45 jaar oud op het moment van de keuring
- BMI tussen de 18 en 29,9 kilogram/meter²
- drinkt niet regelmatig meer dan 17,5 eenheden alcohol per week. 17,5 eenheden alcohol is gelijk aan ongeveer 12 glazen (285 mL) bier of pils, 12 glazen (125 mL) wijn of 17 kleine shots (25 mL) sterke drank
- consumeert niet regelmatig meer dan 1 L methylxanthine- of cafeïne-bevattende dranken per dag
- niet meer dan 100 mL bloed of plasma gedoneerd binnen 4 weken of 500 mL bloed binnen 3 maanden voorafgaand aan de toediening van het onderzoeksmiddel. Het doneren van bloed is niet toegestaan tijdens deelname aan dit onderzoek tot 3 maanden na het laatste bezoek.
- gedurende 3 maanden voorafgaand aan de toediening van het onderzoeksmiddel niet deelgenomen aan een ander geneesmiddelenonderzoek. .
- geen geschiedenis van COVID-19 infectie, heeft niet positief getest op SARS-CoV-2 en niet in contact geweest met SARS-CoV-2 positieve of COVID-19 patiënten binnen 4 weken voorafgaand aan binnenkomst in het onderzoekscentrum.
- bij keuring moet de gezondheid voldoen aan de toelatingscriteria van het onderzoek

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Een medische geschiedenis van relevante ziekten van vitale organen, van het centrale zenuwstelsel of andere organen.
2. Medische stoornis, aandoening of voorgeschiedenis die de mogelijkheid van de deelnemer om deel te nemen of deze studie af te ronden naar het oordeel van de onderzoeker zou schaden.
3. Onvolledig genezen van reeds bestaande ziekten waarvan kan worden aangenomen dat de absorptie, distributie, metabolisme, eliminatie en effecten van de onderzoeksinterventie niet normaal zullen zijn.
4. Bekende overgevoeligheid voor de onderzoeksinterventies (werkzame stof of hulpstoffen van het preparaat).

5. Bekende ernstige allergieën, b.v. allergieën voor meer dan 3 allergenen, allergieën die de onderste luchtwegen - allergische astma, allergieën waarvoor therapie nodig is corticosteroïden, urticaria of significante niet-allergische geneesmiddelen reacties

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 22-07-2020

Aantal proefpersonen: 16

Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 02-06-2020

Soort: Eerste indiening

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 21-07-2020

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	EUCTR2019-004049-34-NL
CCMO	NL74123.056.20