

Een single-center, open-label, fase 1-studie met een vaste sequentie om het effect van meerdere doses van pritelivir op de farmacokinetiek van substraten voor CYP2C9, CYP2B6, CYP3A4 en OATP2B1 te evalueren

Gepubliceerd: 22-09-2021 Laatste bijgewerkt: 05-04-2024

In dit onderzoek onderzoeken wij hoe snel en in hoeverre het onderzoeksgeneesmiddel pritelivir in het lichaam wordt opgenomen, getransporteerd, en uitgescheiden (dit wordt farmacokinetiek genoemd). Verder, onderzoeken wij een mogelijke interactie...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON50697

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Pritelivir DDI studie met celiprolol, flurbiprofen, bupropion and midazolam

Aandoening

- Virale infectieziekten

Synoniemen aandoening

Herpes simplexvirusinfectie, HSV

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: AiCuris Anti-infective Cures AG
Overige ondersteuning: farmaceutische industrie

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: DDI, Farmacokinetiek, Meervoudige doses, Pritelivir

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- * AUC0-*, AUC0-last, Cmax van celiprolol, fluriprofen, bupropion, midazolam
- Hydroxy-bupropion tot bupropion AUC0-* en AUC0-last ratios en hydroxy-flurbiprofen tot flurbiprofen AUC0-* and AUC0-last ratios

Secundaire uitkomstmaten

- * tmax, tlag, t1/2, CL/F, Vd/F, MRT van celiprolol, lurbiprofen, bupropion and midazolam in plasma
- AUC0-*, AUC0-last, Cmax, , tmax, tlag, t1/2 van hydroxy-flurbiprofen and hydroxy-bupropion
- C0h van pritelivir en zijn metabolieten AIC090015 en AIC090105 in plasma
- AUC0-24h, Cmax,ss, Cmin, tmax, tlag, CL/F, Vd,ss/F, MRT van pritelivir in plasma
- AUC0-24h, Cmax,ss, Cmin, tmax, tlag, CL/F, Vd,ss/F, MRT van pritelivir in bloed
- AUC0-24h, Cmax,ss, Cmin, tmax, tlag, MRT van metabolieten AIC090015 en AIC090105 in plasma
- AUC0-24h, Cmax,ss, Cmin, tmax, tlag, MRT van metabolieten AIC090015 en

AIC090105 in bloed

- Ratio tussen beide metabolieten AIC090015 en AIC090105 versus pritelivir
- De bloed/plasma ratio van pritelivir, AIC090015 and AIC090105
- De bloed/plasma ratio van AUC0-*, AUC0-last, Cmax van pritelivir, AIC090015 en AIC090105

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Pritelivir is een nieuw middel dat mogelijk gebruikt kan worden voor de behandeling van huidinfecties die veroorzaakt worden door virussen zoals het herpes simplex virus (HSV). Infecties met HSV zijn levenslang, met regelmatige en soms pijnlijke heroplevingen, en hebben risico op ernstige complicaties bij patiënten met een zwak immuunsysteem. Pritelivir kan de vermenigvuldiging van HSV remmen en kan niet-geïnfekteerde cellen beschermen. Het wordt ontwikkeld voor de behandeling van patiënten met een zwak immuunsysteem waarbij andere behandelingen voor HSV niet werken.

In dit onderzoek zal het effect van pritelivir op diverse bestaande medicijnen (celiprolol, flurbiprofen, bupropion en midazolam) worden bekeken. Het zijn stoffen waarop bepaalde leverenzymen en -transporters inwerken. Uit eerder onderzoek is gebleken dat pritelivir de activiteit van deze enzymen en transporters kan beïnvloeden en daardoor de aanwezigheid van deze medicijnen in het lichaam kan beïnvloeden wanneer ze gelijktijdig worden gegeven.

Celiprolol is een bètablokker en wordt gebruikt om hoge bloeddruk te behandelen. Flurbiprofen is een geneesmiddel dat wordt gebruikt om pijn, zwelling, en gewrichtsstijfheid bij artritis te verminderen. Bupropion is een antidepressivum en wordt gebruikt voor de behandeling van depressieve stoornissen en om mensen te helpen te stoppen met roken. Midazolam is een kortwerkend kalmerend middel dat wordt gebruikt voorafgaand aan een medisch onderzoek of procedure. De doseringen van flurbiprofen, bupropion, en midazolam die in het huidige onderzoek worden gebruikt, liggen ver onder de doseringen die op de markt zijn gebracht. De dosering van celiprolol dat in het huidige onderzoek wordt gebruikt, is vergelijkbaar met de dosering die op de markt is gebracht

Doel van het onderzoek

In dit onderzoek onderzoeken wij hoe snel en in hoeverre het onderzoeksgeneesmiddel pritelivir in het lichaam wordt opgenomen, getransporteerd, en uitgescheiden (dit wordt farmacokinetiek genoemd). Verder, onderzoeken wij een mogelijke interactie tussen pritelivir en diverse bestaande medicijnen. Dit doen we door het effect van pritelivir op de farmacokinetiek van celiprolol, flurbiprofen, bupropion, en midazolam te onderzoeken. Al deze middelen zullen in dit onderzoek worden toegediend

We onderzoeken ook hoe veilig pritelivir is en hoe goed het wordt verdragen als gezonde deelnemers dit gebruiken.

Als laatste kijken wij of uw erfelijke eigenschappen effect hebben op hoe uw lichaam reageert op pritelivir (dit wordt farmacogenetica genoemd)

Onderzoeksopzet

Voor het onderzoek is het nodig dat de vrijwilliger 1 periode van 26 dagen (25 nachten) in het onderzoekscentrum verblijft. Dag 1 is de dag waarop de vrijwilliger één van de onderzoeksmiddelen (celiprolol) voor het eerst krijgt. We verwachten de vrijwilliger op de dag voorafgaand aan de eerste toediening van het onderzoeksmiddel in het onderzoekscentrum, dus op Dag -1. De vrijwilliger moet zich dan om ongeveer 18:00 uur melden. De binnenkomsttijd kan worden aangepast. Als dit gebeurt, dan zal de vrijwilliger hierover vooraf worden geïnformeerd. De vrijwilliger verlaat het onderzoekscentrum op Dag 25 van het onderzoek.

Hieronder staat een overzicht van de dagen waarop de vrijwilliger in het onderzoekscentrum verblijft of waarop de vrijwilliger een bezoek brengt aan het onderzoekscentrum.

Keuring 1 kort bezoek tussen Dag -28 en Dag -2

Verblijfsperiode Dag -1 t/m Dag 25

Nakeuring 1 kort bezoek tussen Dag 28 en Dag 35

De vrijwilliger krijgt pritelivir en celiprolol als tabletten, flurbiprofen en midazolam als een klein drankje, en bupropion als capsules via de mond toegediend. De vrijwilliger krijgt verder 240 milliliter (ml) water na iedere toediening.

Na inname van het onderzoeksmiddel zal een van de onderzoekers de handen en mond inspecteren. Dit is om te controleren of de vrijwilliger het onderzoeksmiddel heeft ingenomen.

Onderzoeksproduct en/of interventie

De vrijwilliger krijgt pritelivir en celiprolol als tabletten, flurbiprofen en midazolam als een klein drankje, en bupropion als capsules via de mond toegediend. De vrijwilliger krijgt verder 240 milliliter (ml) water na iedere toediening. Na inname van het onderzoeksmiddel zal een van de onderzoekers de handen en mond inspecteren. Dit is om te controleren of de

vrijwilliger het onderzoeksmiddel hebt ingenomen. Dag Onderzoeksmiddel Hoeveel Hoe vaak
1 Celiprolol 200 mg Eénmalig 2 - - 3 Flurbiprofen 10 mg Eénmalig Bupropion 20 mg
Eénmalig Midazolam 1 mg Eénmalig 4 en 5 - - 6 Pritelivir 400 mg Eénmalig 7 Pritelivir 100
mg Eénmalig 8 Celiprolol 200 mg Eénmalig Pritelivir 100 mg Eénmalig 9 t/m 18 Pritelivir 100
mg Eénmaal daags 19 Flurbiprofen 10 mg Eénmalig Bupropion 20 mg Eénmalig Midazolam 1
mg Eénmalig Pritelivir 100 mg Eénmalig 20 en 21 Pritelivir 100 mg Eenmaal daags 22 t/m 25
- - -

Inschatting van belasting en risico

Pritelivir is onderzocht in onderzoeken met gezonde proefpersonen die enkele doseringen tussen 5 mg en 600 mg kregen, en meervoudige doseringen tussen 5 mg/dag en 400 mg/dag gedurende 21 dagen. In totaal werden 202 proefpersonen met HSV infecties met terugkerende genitale herpes behandeld met pritelivir tot 100 mg/dag of 400 mg/week gedurende maximaal 4 weken.

Het is mogelijk dat de vrijwilliger geen, sommige, of alle bijwerkingen ervaart die hieronder worden beschreven en waarvan is gemeld dat ze mogelijk worden veroorzaakt door pritelivir.

In Fase 1 onderzoeken met enkelvoudige doseringen meldde 110 gezonde proefpersonen die pritelivir kregen 149 bijwerkingen die verband hielden met toediening van pritelivir.

Gemelde bijwerkingen waarvan wordt gedacht dat ze vaak ($\geq 1/100$ en $< 1/10$ [$\geq 1\%$ en $< 10\%$]) verband houden met pritelivir na enkelvoudige doseringen waren:

- verhoogde leverfunctietesten bij 7 proefpersonen (6%), en
- hoofdpijn bij 4 proefpersonen (4%).

Er werden in Fase 1 onderzoeken in totaal 267 bijwerkingen gemeld in 68 gezonde proefpersonen die meervoudige doseringen pritelivir kregen tussen 5 mg/dag en 400 mg/dag gedurende 21 dagen.

Gemelde bijwerkingen waarvan wordt gedacht dat ze zeer vaak ($\geq 1/10$ [$\geq 10\%$]) verband houden met pritelivir waren:

- hoofdpijn (26%),
- jeuk (19%),
- rood worden van de huid (16%),
- uitslag (13%), en
- vermoeidheid (12%).

Gemelde bijwerkingen waarvan wordt gedacht dat ze vaak ($\geq 1/100$ en $< 1/10$ [$\geq 1\%$ en $< 10\%$]) gerelateerd zijn aan pritelivir waren:

- verhoogde leverfunctietesten (7%), en
- droge huid (4%).

Deze bijwerkingen werden vooral gemeld bij meervoudige dagelijkse doseringen van 400 mg pritelivir en werden mogelijk gevonden als gevolg van een virale infectie, maar een effect van behandeling met pritelivir kon niet worden uitgesloten.

In twee Fase 2 onderzoeken werden in totaal 202 proefpersonen behandeld met pritelivir.

In het eerste Fase 2 onderzoek (AIC316-01-II-01) meldden 103 proefpersonen van de 125 die behandeld werden met pritelivir bijwerkingen die verband hielden met toediening van pritelivir. Deze proefpersonen werden behandeld met 5 mg/dag, 25 mg/dag, 75 mg/dag, of 400 mg/week. De behandeling duurde 4 weken.

Zeer vaak gemelde bijwerkingen waren:

- hoofdpijn (18%), en
- misselijkheid (17%).

Vaak gemelde bijwerkingen waren:

- buikpijn en -ongemak (8%),
- duizeligheid (6%),
- vermoeidheid (5%), en
- uitslag (5%).

De incidentie (hoe vaak een bijwerking voorkomt) van de gemelde bijwerkingen in dit onderzoek bleek vergelijkbaar te zijn tussen de behandelings (=dosis) groepen.

In het tweede Fase 2 onderzoek (AIC316-01-II-02) melden 20 van de 77 proefpersonen die behandeld werden met 100 mg/dag pritelivir gedurende 28 dagen bijwerkingen die verband hielden met toediening van pritelivir.

Een zeer vaak gemelde bijwerking was:

- hoofdpijn (10%)

Vaak gemelde bijwerkingen waren:

- diarree (4%),
- misselijkheid (4%),
- vermoeidheid (4%),
- duizeligheid (3%), en
- vaginale jeuk (3%).

De incidentie van de gemelde bijwerkingen was vergelijkbaar met valacyclovir, een geneesmiddel dat is goedgekeurd voor de behandeling van deze aandoening.

Pritelivir remt een enzym dat koolzuuranhydrase wordt genoemd en dat kan leiden tot een aantal bijwerkingen, waaronder maar niet beperkt tot urinaire urgentie (plotselinge aandrang om te plassen), verslechtering van het prestatievermogen, slechthorendheid, depressie, en lever insufficiëntie bij gebruik in therapeutische hoeveelheden. In pritelivir Fase 1 onderzoeken werden verhoogde leverfunctietesten (leverfunctiestoornis) en vermoeidheid (verslechtering van het prestatievermogen) als bijwerkingen gevonden. Het is echter onduidelijk of deze bijwerkingen werden veroorzaakt door een remming van het koolzuuranhydrase enzym.

Er werden onderzoeksmiddel gerelateerde effecten op de mannelijke

vruchtbaarheid waargenomen bij ratten die enkele weken pritelivir kregen en met een hogere dosis dan bij de mens wordt gebruikt. Deze effecten waren volledig omkeerbaar na een periode van enkele weken zonder behandeling. Deze effecten traden niet op bij chronisch gebruik van pritelivir bij apen in zeer hoge doses. Daarom wordt het onwaarschijnlijk geacht dat deze bevindingen relevant zijn voor mensen.

Zeer vaak voorkomende, vaak voorkomende, en soms voorkomende bijwerkingen van celiprolol, flurbiprofen, bupropion, en midazolam worden hieronder vermeld.

Celiprolol

De volgende bijwerkingen zijn gemeld voor celiprolol.

Vaak

- (Ernstige) neerslachtigheid
- Beving, tinteling, hoofdpijn, krachteloosheid, slaperigheid, duizeligheid
- Opvliegers, bleekheid van vingers of tenen
- Braken, misselijkheid, pijn in de bovenbuik, droge mond
- Overmatig zweten, roodheid van de huid, uitslag, jeuk
- Impotentie

Soms

- Slapeloosheid
- Droge ogen, gezichtsstoornissen
- Hartkloppingen
- Te lage bloeddruk, koude blauwe ledematen
- Kortademigheid
- Spierkramp

Flurbiprofen

De volgende bijwerkingen zijn gemeld voor flurbiprofen.

Vaak

- Duizeligheid, hoofdpijn
- Irritatie van de keel
- Mondzweren, pijn of verdoofd gevoel in de mond
- Keelpijn
- Ongemak (warm of brandend gevoel of tintelingen) in de mond
- Misselijkheid, diarree
- Prikkelen en jeukend gevoel van de huid

Soms

- Slaperigheid
- Blaarvorming in de mond of keel, verdoofd gevoel in de keel
- Opzwellen van de maag, buikpijn, winderigheid, verstopping, indigestie, overgeven
- Droge mond
- Branderig gevoel in de mond, veranderde smaakzin
- Slaperigheid of moeite met in slaap vallen
- Verergering van astma, fluitende ademhaling, kortademigheid
- Minder gevoel in de keel

Bupropion

De volgende bijwerkingen zijn gemeld voor bupropion.

Zeer vaak

- Slaapproblemen
- Hoofdpijn
- Droge mond
- Misselijkheid, braken

Vaak

- Koorts, duizeligheid, jeuk, zweten en huiduitslag
- Beven, trillen, zwakte, vermoeidheid, pijn op de borst
- Zich angstig of onrustig voelen
- Buikpijn of andere problemen (verstopping), veranderingen in de smaak van voedsel, verlies van eetlust (anorexia)
- Verhoogde bloeddruk (soms ernstig), plotselinge roodheid van het gezicht en hals
- Oorsuizen, stoornissen in het zien

Soms

- Zich depressief voelen
- Zich verward voelen
- Concentratieproblemen
- Hogere hartslag
- Gewichtsverlies

Midazolam

Voor de bijwerkingen van midazolam is het, met de gegevens die bekend zijn, niet mogelijk om de frequentie van voorkomen vast te stellen. De volgende bijwerkingen zijn gemeld voor midazolam.

Immuunsysteemaandoeningen:

- Algemene allergische reacties (huidreacties, reacties van het hart- en bloedsysteem, piepende ademhaling)

Psychische stoornissen:

- Verwardheid
- Euforie (overdreven gevoel van welbehagen of opgewondenheid)
- Hallucinaties (het zien en mogelijk horen van dingen die er niet zijn)
- Opwindig (onrust)
- Rusteloosheid
- Vijandigheid, woede of agressie
- Opgewondenheid (blijdschap)

Zenuwstelselaandoeningen:

- Slaperigheid en langdurige sedatie
- Verminderde alertheid
- Hoofdpijn
- Duizeligheid
- Moeite met spiercoördinatie
- Tijdelijk geheugenverlies

Hartaandoeningen en bloedvataandoeningen:

- Lage bloeddruk
- Langzame hartslag
- Roodheid in het gezicht en de hals (blozen), flauwvallen of hoofdpijn

Maagdarmstelselaandoeningen:

- Misselijkheid
- Braken
- Verstopping
- Droge mond

Huid- en onderhuidaandoeningen:

- Uitslag
- Galbulten (uitslag met bulten)
- Jeuk

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen:

- Spierspasmen en trillingen (beven van uw spieren zonder dat u er iets aan kunt doen)

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:

- Vermoeidheid
- Roodheid
- Zwelling van de huid

Letsels, vergiftiging en verrichtingscomplicaties:

- Bij patiënten die geneesmiddelen van het type benzodiazepinen gebruiken, is er een risico dat ze kunnen vallen en botten kunnen breken. Dit risico is hoger bij ouderen en mensen die ook andere verdovingsmiddelen gebruiken (waaronder alcohol).

Bloedafnames

Bloedafnames kunnen pijn doen of een bloeditstorting (blauwe plek) geven. Op Dag 1, 3, 8, 17, en 19 zal zeer regelmatig bloed worden afgenomen door middel van een verblijfscanule (een slangetje in een ader in de arm) om het verloop van de concentratie van de onderzoeksmiddelen in het bloed over de tijd te bepalen. Het gebruik van een verblijfscanule kan soms leiden tot ontsteking, zwelling, verharding van de ader, bloedstolling, en/of een bloeditstorting rondom de prikplaats. Bij sommige personen kan een bloedafname soms bleekheid, misselijkheid, zweten, lage hartslag, en/of een bloeddrukdaling met duizeligheid of flauwvallen veroorzaken.

Hartfilmpje

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

Vasten

Als de vrijwilliger langdurig moet vasten tijdens het onderzoek, kan dit leiden tot klachten zoals duizeligheid, hoofdpijn, maagklachten, of flauwvallen.

Coronavirus test

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

AiCuris Anti-infective Cures AG

Friedrich-Ebert-Strasse 475
Wuppertal 42117
DE

Wetenschappelijk

AiCuris Anti-infective Cures AG

Friedrich-Ebert-Strasse 475
Wuppertal 42117
DE

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

De proefpersoon is zowel mondeling als schriftelijk geïnformeerd over de

doelstellingen van het klinisch onderzoek, de methoden en de mogelijke risico's en het ongemak waaraan hij/zij kan worden blootgesteld en heeft voorafgaand aan de start van het onderzoek schriftelijke toestemming gegeven voor deelname aan het onderzoek en elke procedure die verband houdt met het onderzoek.

- Gezonde mannelijke en vrouwelijke proefpersonen van welke etnische afkomst dan ook, tussen 18 en 55 jaar (inclusief). Als gezond beoordeeld op basis van een screening onderzoek inclusief medische geschiedenis, lichamelijk onderzoek, bloeddruk, hartslag, lichaamstemperatuur, ECG-beoordeling en klinische laboratoriumresultaten.
 - Bij vrouwen negatieve serum β -HCG (bèta-humaan choriongonadotrofine) test bij screening en negatieve urine- β -HCG-test op dag -1.
 - Vrijwilliger gaat akkoord met farmacogenetische bloedafname.
 - Normaal lichaamsgewicht zoals blijkt uit een Body Mass Index (BMI) $\geq 18,0$ en $\leq 30,0$ kg/m² en een lichaamsgewicht $\geq 50,0$ kg bij screening.
- Er zijn meer criteria van toepassing

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Geschiedenis of actueel bewijs van klinisch relevante allergieën of eigenaardigheden voor medicijnen of voedsel.
 2. Geschiedenis van allergische reacties op een of meer actieve of inactieve ingrediënten van de geneesmiddelen voor onderzoek (IMP's).
 3. Geschiedenis of huidig ****bewijs** van enige klinisch relevante cardiovasculaire, pulmonale, lever-, nier-, gastro-intestinale, hematologische, endocrinologische, metabole, neurologische, psychiatrische of andere ziekte waarvan wordt vermoed dat deze de farmacokinetiek of veiligheid van de IMP's beïnvloedt.
 4. Geschiedenis van maligniteit binnen 5 jaar, tenzij een van de volgende, behandeld en als genezen beschouwd: basaalcelcarcinoom, in situ baarmoederhalskanker of ductaal borstcarcinoom in situ.
 5. Hartslag in rust na 5 minuten in rugligging bij screening en dag -1: <45 of >100 slagen per minuut (bpm), indien buiten bereik, is maximaal één herhalingsbeoordeling toegestaan.
- Er zijn meer criteria van toepassing

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blindering: Open / niet geblindeerd

Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	18-10-2021
Aantal proefpersonen:	16
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Pritelivir
Generieke naam:	n.a.

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-09-2021
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-10-2021
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	EUCTR2021-004263-27-NL
CCMO	NL79024.056.21

Resultaten