

Open-label, vaste-sequentie 3-perioden crossover studie om de effecten van herhaalde orale doseringen van AQX-1125 op de farmacokinetiek, veiligheid en tolerantie van een combinatie orale anticonceptie bij gezonde vrouwelijke vrijwilligers te bepalen

Gepubliceerd: 03-10-2017 Laatste bijgewerkt: 28-06-2025

Het doel van dit onderzoek is uitzoeken hoe snel en in hoeverre de opname en uitscheiding in het lichaam (dit wordt farmacokinetiek genoemd) van een combinatiepil (100 µg levonorgestrel en 20 µg ethinyl estradiol) wordt beïnvloed door het nieuwe...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Beëindigd
Type aandoening	Blaas- en blaashalsaandoeningen (excl. stenen)
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON57753

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Orale AQX-1125 en DDI-OC studie

Aandoening

- Blaas- en blaashalsaandoeningen (excl. stenen)

Synoniemen aandoening

Interstitiële cystitis / blaaspijnsyndroom

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Aquinox Pharmaceuticals (Canada) Inc.

Overige ondersteuning: Farmaceutische industrie

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: AQX-1125, DDI

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

PK variabelen zijn de plasmaconcentraties van LNG, EE en AQX-1125 en hun PK parameters. De PK-parameters die worden bepaald of berekend uit de plasmaconcentratie-tijdgegevens voor LNG, EE en AQX-1125 omvatten maar zijn niet beperkt tot de parameters zoals hieronder gegeven.

C_{max} Maximale waargenomen plasmaconcentratie

t_{max} Tijd om maximale waargenomen plasmaconcentratie te bereiken

AUC₀₋₂₄ Gebied onder de plasmaconcentratie-tijdcurve tot 24 uur,

kel Terminal eliminatietempo constant

t_{1/2} Terminal eliminatie halfwaardetijd, berekend als $0.693 / kel$

Secundaire uitkomstmaten

De gemeten veiligheidsvariabelen omvatten maar zijn niet beperkt tot de variabelen zoals hieronder aangegeven.

- AE's
- Klinisch laboratorium
- Vitale tekenen

- ECG

- Fysiek onderzoek

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

AQX 1125 is een onderzoeksmiddel dat mogelijk gebruikt kan worden bij de behandeling van Interstitiële cystitis (IC)/blaaspijnsyndroom (BPS) en andere ontstekingsziekten. IC/BPS is een chronische pijn van de blaas met symptomen zoals voortdurende sterke aandrang om te plassen, vaak moeten plassen en pijn bij seks. Ontstekingsreacties worden gezien als een mogelijke oorzaak van IC/BPS. Het onderzoeksmiddel activeert een eiwit (SHIP1) dat betrokken is bij het reguleren van ontstekingsreacties in het lichaam en kan helpen bij het behandelen van ontstekingsziekten zoals IC/BPS.

Er zijn aanwijzingen dat het onderzoeksmiddel invloed heeft op leverenzymen die betrokken zijn bij de afbraak van de hormonen in de combinatiepil. Omdat het grootste deel van de patiënten met IC/BPS vrouwen zijn moeten mogelijke interacties met hormonale anticonceptie goed onderzocht worden. De combinatiepil die onderzocht wordt in dit onderzoek is wordt veel voorgeschreven.

Doel van het onderzoek

Het doel van dit onderzoek is uitzoeken hoe snel en in hoeverre de opname en uitscheiding in het lichaam (dit wordt farmacokinetiek genoemd) van een combinatiepil (100 µg levonorgestrel en 20 µg ethinyl estradiol) wordt beïnvloed door het nieuwe middel AQX 1125. Daarnaast wordt onderzocht hoe veilig deze combinatiepil is zonder en met het nieuwe middel AQX 1125. AQX 1125 is al gegeven aan ongeveer 385 mensen, zowel gezonde vrijwilligers als patiënten met ontstekingsziekten.

Onderzoeksopzet

Na de keuring mag de vrijwilliger haar eigen anticonceptiepil blijven gebruiken tot Dag -63 wanneer de vrijwilliger wordt gevraagd om te stoppen met de pil als de vrijwilliger deze al gebruikte. De vrijwilliger wordt vooraf verteld welke dag Dag -63 is en de dag ervoor wordt de vrijwilliger ter herinnering opgebeld.

Tijdens het onderzoek moet de vrijwilliger de voor het onderzoek verstrekte combinatiepil gebruiken. De vrijwilliger brengt een bezoek aan het onderzoekscentrum op de dag voor de start van de voorbehandeling

(Dag -57). De vrijwilliger krijgt hier de combinatiepillen en een dagboekje om bij te houden. Tijdens de voorbehandelperiode (Pilcyclus 1), neemt de vrijwilliger de combinatiepil elke dag (gedurende 21 dagen), voor het ontbijt, tussen 08:00 en 11:00 uur in de morgen in en noteert de vrijwilliger in het dagboekje het aantal, de datum en hoe laat zij combinatiepil heeft ingenomen en het tijdstip waarop u ontbeten heeft. Na de 7 combinatiepil-vrije dagen keert de vrijwilliger terug naar het onderzoekscentrum op de dag voordat de volgende voorbehandelperiode begint (Dag -29) om de lege verpakkingen van de combinatiepil in te leveren en het dagboekje in te leveren. De vrijwilliger krijgt dan ook de combinatiepillen voor Pilcyclus 2, een nieuw dagboekje en wordt een bloed zwangerschapstest gedaan. Nadat de vrijwilliger klaar is met Pilcyclus 2 brengt de vrijwilliger een bezoek aan het onderzoekscentrum (Dag -1) waar de vrijwilliger de lege verpakkingen van de combinatiepil inlevert, waar we het dagboekje controleren, en de gezondheid controleren om te kijken of de vrijwilliger nog steeds kan deelnemen. Ook geven we de vrijwilliger nieuwe combinatiepillen en een nieuw dagboekje. De gezondheidscheck op Dag -1 bestaat uit een lichamelijk onderzoek (inclusief een ogentest), de vrijwilliger wordt gewogen, de hartslag en lichaamstemperatuur wordt gemeten, er wordt een hartfilmpje gemaakt en een aantal bloed en urine onderzoeken gedaan.

Tijdens BPA (Pilcyclus 3) neemt de vrijwilliger elke dag de combinatiepil voor het ontbijt (tussen 8:00 en 11:00 uur in de ochtend), gedurende 21 dagen en noteert de vrijwilliger in het dagboekje het aantal, de datum en hoe laat de vrijwilliger de combinatiepil heeft ingenomen en het tijdstip waarop de vrijwilliger ontbeten heeft. De combinatiepil moet in de ochtend ingenomen worden. Na de 7 combinatiepil-vrije dagen keert de vrijwilliger terug naar het onderzoekscentrum waar de vrijwilliger de lege verpakkingen van de combinatiepil inlevert, waar we het dagboekje controleren, en de gezondheid controleren om te kijken of de vrijwilliger nog steeds kan deelnemen. Ook geven we de vrijwilliger nieuwe onderzoeksmiddelen en een nieuw dagboekje.

Tijdens BPB (Pilcyclus 4) begint de vrijwilliger met het innemen van enkel de combinatiepil voor het ontbijt, tussen 8:00 en 11:00 uur in de ochtend, gedurende 12 dagen (van Dag 1 tot Dag 12), vanaf Dag 13 neemt de vrijwilliger ook het onderzoeksmiddel AQX-1125 tussen 8 en 11 uur in de ochtend in als orale tablet met water op hetzelfde tijdstip waarop de vrijwilliger ook de combinatiepil inneemt. Opnieuw noteert de vrijwilliger in het dagboekje het aantal, de datum en hoe laat de vrijwilliger de combinatiepil en AQX-1125 heeft ingenomen en het tijdstip waarop de vrijwilliger heeft ontbeten. Om de vrijwilliger hieraan te herinneren wordt de vrijwilliger opgebeld op de dag voorafgaand aan de eerste keer dat de vrijwilliger AQX-1125 moet innemen samen met de combinatiepil.

Bij zowel BPA (pilcyclus 3) en BPB (pilcyclus 4) verblijft de vrijwilliger gedurende 7 dagen (6 nachten) in het onderzoekscentrum in Groningen locatie Martiniziekenhuis. De vrijwilliger verblijft dan in het onderzoekscentrum van Dag 16 tot Dag 22. Voorafgaand aan deze verblijfperiodes wordt de vrijwilliger

hierover opgebeld om de vrijwilliger hieraan te herinneren. De vrijwilliger wordt om 14.00 uur verwacht in de middag van Dag 16. De vrijwilliger zult het onderzoekscentrum verlaten op Dag 22 nadat alle onderzoekshandelingen zijn afgerond. Voor de bezoeken op Dag -57, Dag -29, Dag -1 en Dag 28 (beide behandelperioden) wordt u op 11:00 uur in de morgen in het onderzoekscentrum verwacht.

Een aantal bloedmonsters zullen worden afgenomen om te onderzoeken wat het effect is van het onderzoeksmiddel AQX-1125 op de opname en afbraak van bestanddelen van de combinatiepil.

Periode Pilcyclus Bloedmonster dagen

Behandelperiode A (BPA) Pilcyclus 3 • Een serie van monsters gedurende 24 uur van Dag 21 tot Dag 22

Behandelperiode B (BPB) Pilcyclus 4 • Dag 18 en Dag 20

• Een serie van monsters gedurende 24 uur van Dag 21 tot Dag 22

Op Dag 28 van pilcyclus 4 ondergaat de vrijwilliger een nakeuring. De nakeuring zal bestaan uit een lichamelijk onderzoek inclusief controle van de ogen, meting van bloeddruk, hartslag en lichaamstemperatuur, een hartfilmpje en een aantal bloed- en urine-onderzoeken.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Periode Pilcyclus Behandeling Voorbehandelperiode Pilcyclus 1 21 dagen combinatiepil gevolgd door 7 combinatiepil-vrije dagen Pilcyclus 2 21 dagen combinatiepil gevolgd door 7 combinatiepil-vrije dagen Behandelperiode A (BPA) Pilcyclus 3 21 dagen combinatiepil gevolgd door 7 combinatiepil-vrije dagen Behandelperiode B (BPB) Pilcyclus 4 21 dagen combinatiepil gevolgd door 7 combinatiepil-vrije dagen en Dagelijks 200 mg AQX 1125 van Dag 13 tot Dag 21

Inschatting van belasting en risico

Gegevens over de veiligheid van het onderzoeksmiddel zijn bekend van 385 personen die zijn blootgesteld aan 17 tot 542 mg AQX-1125 gedurende 10 dagen en doseringen van 200 mg per dag tot 84 opeenvolgende dagen. Tijdens de 4e cyclus (BPB) krijgt de vrijwilliger 9 dagen lang 200 mg AQX-1125 per dag toegediend.

De bijwerkingen van AQX-1125 die het vaakst zijn gemeld zijn bijwerkingen in het maag darm kanaal, vooral:

- diarree
- misselijkheid
- indigestie
- buikpijn
- lage buikpijn

Deze bijwerkingen waren over het algemeen mild, duurden kort en verdwenen

zonder dan het onderzoeksmiddel moest worden gestopt of er een andere behandeling moest worden gegeven.

Sommige bijwerkingen in het maag darm kanaal kwamen minder voor als het onderzoeksmiddel voor of na een lichte maaltijd ingenomen werd.

Over het algemeen werd AQX-1125 goed verdragen door gezonde vrijwilligers. Enkelvoudige toedieningen tot 542 mg gaven geen bijwerkingen die een relatie hadden tot de hoeveelheid die werd toegediend. Herhaalde dagelijkse doseringen van 542 mg gedurende 10 dagen gaven een toename van effecten in het maag darm kanaal. Er is geen maximaal verdragen dosering bepaald voor mensen.

In dieren die doses AQX-1125 kregen die hoger waren dan wat de vrijwilliger tijdens het onderzoek zult ontvangen werden bepaalde bijwerkingen gezien. Bij een hoeveelheid AQX-1125 vergelijkbaar met de hoeveelheid die de vrijwilliger tijdens dit onderzoek krijgt (200 mg) werden geen effecten gezien op de proefdieren en hun nageslacht, het is echter erg belangrijk dat de vrijwilliger de instructies over het voorkomen van een zwangerschap tijdens dit onderzoek opvolgt.

In onderzoeken met honden en ratten werden bijwerkingen gezien in de ogen. In ratten werden vervormingen aan de lens en staar gezien. Vergelijkbare bijwerkingen werden bij veel hogere doseringen gezien bij honden. Bij mensen zijn dit soort veranderingen tot nu toe niet gezien.

Als hoge doseringen AQX-1125 aan zwangere ratten werden toegediend veroorzaakte dit vervormingen aan zacht weefsel en beenderen bij de foetussen. De overleving van ratten-puppy's was lager als zwangere ratten hoge doseringen kregen toegediend rond de geboorte. Er werden geen effecten gezien bij konijnen en hun nageslacht bij de hoogste toegediende doseringen.

Soms komen er allergische reacties voor bij het gebruik van bepaalde middelen. Een ernstige allergische reactie kan dodelijk zijn. In de 7 afgeronde onderzoeken die tot nu toe met AQX 1125 in mensen zijn uitgevoerd zijn geen allergische reacties gemeld.

Signalen voor een levensbedreigende allergische reactie (anafylactische reactie) kunnen zijn:

- huiduitslag
- snelle hartslag
- zweten
- een angstig gevoel
- zwelling rond mond en ogen
- zwelling van de keel
- piepende ademhaling
- moeilijkheden met ademen
- een plotselinge daling van de bloeddruk (waardoor de vrijwilliger zich

duizelig of licht in het hoofd voelt)
- niet zonder hulp kunnen ademen

Als dit gebeurt tijdens het verblijf in het klinisch onderzoekscentrum wordt de vrijwilliger direct geholpen. Als de vrijwilliger niet in het onderzoekscentrum is moet zij direct medische hulp inroepen en contact opnemen met de onderzoeksarts of medewerkers als de vrijwilliger dit soort symptomen krijgt tijdens het onderzoek.

Het onderzoeksmiddel kan ook nadelige effecten hebben die nog onbekend zijn. Ook kan het zijn dat de risico's of ongemakken vaker voorkomen of ernstiger zijn dan eerder is gemeld.

Risico's Bij een Zwangerschap/ Gebruik van Anticonceptie

De vrijwilliger mag niet meedoen met dit onderzoek als de vrijwilliger zwanger is of borstvoeding geeft. Als de vrijwilliger wel wil deelnemen aan dit onderzoek moet de vrijwilliger vanaf het moment dat zij het toestemmingsformulier tekent tot 90 dagen na de laatste inname van het onderzoeksmiddel afdoende maatregelen neemt om een zwangerschap te voorkomen gebruiken.

Als de vrijwilliger seksueel actief is, dient de vrijwilliger naast de combinatiepil die de vrijwilliger krijgt een van de volgende vormen van anticonceptie te gebruiken:

- Sterilisatie van de mannelijke partner door middel van vasectomie (met negatieve zaadceltelling) ten minste 6 maanden voor de keuring,
- Spiraaltje, zonder hormonen,
- Condoom
- Diafragma of cervix kapje.

Total onthouding van seksueel contact kan een vorm van anticonceptie zijn als dit de voorkeur heeft en het de normale levensstijl is. Periodieke onthouding of het voorkomen van seksueel contact op dagen waarop de vrijwilliger vruchtbaar is (kalender, symptothermale of post ovulatie methoden), terugtrekken (coitus interruptus) en het uitblijven van de menstruatie vanwege het geven van borstvoeding, zijn geen afdoende anticonceptie methoden.

Wordt de vrijwilliger tijdens het onderzoek tot en met 3 maanden na de nakeuring toch zwanger? Dan moeten ze dit direct laten weten aan de onderzoeker. De zwangerschap kan dan extra gecontroleerd worden en gemeld aan de opdrachtgever van dit onderzoek. Voor de extra controles (en het opvragen van informatie over het verloop en de uitkomst van de zwangerschap bij andere hulpverleners) zal apart toestemming worden gevraagd.

Combinatiepil

Ook de combinatiepil kan bijwerkingen hebben. De belangrijkste zijn:

Vaak voorkomende bijwerkingen (komen voor bij 1 op de 10 vrouwen):

- stemmingswisselingen, depressie

- hoofdpijn
- misselijkheid, buikpijn
- pijnlijke of gevoelige borsten
- gewichtstoename

Soms voorkomende bijwerkingen (komen voor bij 1 op de 100 vrouwen):

- minder zin in seks
- huiduitslag
- migraine
- braken en diarree
- vergroting van de borsten
- vochtophoping

- jeuk of bultjes op de huid

Zelden voorkomende bijwerkingen (komen voor bij 1 op de 1000 vrouwen):

- intolerantie voor contactlenzen
- overgevoeligheid
- meer zin in seks
- borst of vaginale afscheiding
- erythema nodosum (gekenmerkt door pijnlijke rode knobbels)
- erythema multiforme (uitslag met rode schijfvormige zweren)
- gewichtsverlies

De volgende ernstige bijwerkingen zijn iets vaker gemeld bij vrouwen die een anticonceptiepil gebruikten.

- bloedstolsels in de aderen of slagaderen
- beroerte
- hoog cholesterol
- verandering in glucosetolerantie
- geelbruine pigmentvlekken (chloasma), zogenaamde *zwangerschapsvlekken*
- verhoogde bloeddruk
- levertumoren of borstkanker
- leverfunctiestoornissen

Contactpersonen

Publiek

Aquinox Pharmaceuticals (Canada) Inc.

Great Northern Way, Suite 450 887
Vancouver V5T 4T5
CA

Wetenschappelijk

Aquinox Pharmaceuticals (Canada) Inc.

Great Northern Way, Suite 450 887
Vancouver V5T 4T5
CA

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)

Geslacht: vruchtbare vrouw

Leeftijd: 18-45 jaar, inclusief, bij het screenen

Body Mass Index (BMI): 18,0-35,0 kg / m²

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Lijdend aan hepatitis B, hepatitis C, kanker of HIV/AIDS. Deelname aan een geneesmiddelenonderzoek binnen 30 dagen voorafgaand aan het screenen. Deelname aan meer dan 2 andere drugsstudies in de 10 maanden voorafgaand aan (de eerste) geneesmiddeladministratie in de huidige studie. Donatie of verlies van meer dan 100 ml bloed binnen 60 dagen voor aanvang van BPA op dag 1. Donatie of verlies van meer dan 1,0 liter bloed in de 10 maanden voorafgaand aan de start van BPA op dag 1.

Onderzoekopzet

Opzet

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Cross-over
Toewijzing:	N.v.t. / één studie arm
Blindering:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Beëindigd
(Verwachte) startdatum:	16-10-2017
Aantal proefpersonen:	32
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Lovette
Generieke naam:	n.v.t.
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-10-2017
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-10-2017
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	EUCTR2017-002873-21-NL
Ander register	NL54911.056.15
CCMO	NL63388.056.17