

Een gerandomiseerd, dubbel-blind, placebo-gecontroleerd fase I onderzoek naar de veiligheid, verdraagbaarheid en farmacokinetiek van enkelvoudige opklimmende doseringen GRC 17536, een nieuwe TRPA1 antagonist, in gezonde proefpersonen.

Gepubliceerd: 17-03-2011 Laatste bijgewerkt: 27-04-2024

Dit onderzoek bestaat uit 3 gedeeltes. Het doel van alle delen van het onderzoek is na te gaan hoe veilig de onderzoeksmedicatie is en hoe goed de onderzoeksmedicatie wordt verdragen. Ook zal worden onderzocht hoe snel en in welke mate de...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON36129

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Veiligheid, verdraagbaarheid, farmacokinetiek, voedsel effect op GRC 17536

Aandoening

- Overige aandoening

Synoniemen aandoening

Astma, COPD

Aandoening

Astma, COPD, hoesten, chronische pijn

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Glenmark Pharmaceuticals SA

Overige ondersteuning: Farmaceutische Industrie

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Acute en Chronische pijn, Astma, COPD, Hoesten

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Pharmacokinetiek:

Plasma en urine parameters voor GRC 17536

Veiligheid:

Bijwerkingen, hematologie, klinische chemie en urine analyse, ECGs, bloeddruk

(zittend en staand), pols, ademhalingsfrequentie, lichaams temperatuur,

telemetrie, (Deel 4 en 6a bij vrijwilligers *65 jr), lichamelijk onderzoek

Secundaire uitkomstmaten

Niet van toepassing.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Het te onderzoeken middel, GRC 17536, is een nieuw middel dat mogelijk gebruikt kan worden bij de behandeling van acute danwel chronische pijn,

longaandoeningen zoals astma en COPD en overmatig hoesten. Het middel bevindt zich nog in de ontwikkelingsfase. Het is dus niet geregistreerd als geneesmiddel en het wordt in dit onderzoek voor het eerst aan mensen toegediend. Het middel blokkeert de werking van een eiwit (TRPA1) dat van nature op zenuwcellen in ons lichaam voorkomt. Dit eiwit heeft een rol als "sensor" voor prikkels als druk, kou en irriterende stoffen (bv luchtverontreiniging, traangas). Het lichaam kan daarop reageren, door te proberen de pijn prikkel te vermijden of te verminderen (bijvoorbeeld door een zere arm minder gebruiken), of door luchtwegvernauwing of hoesten om de schade van de prikkel te beperken. In sommige gevallen is de reactie van het lichaam (dus de pijn, de luchtwegvernauwing, het hoesten) echter een groter probleem dan de irriterende prikkel zelf en zou men die reactie (gedeeltelijk of geheel) willen onderdrukken met een middel dat dit (TRPA1) eiwit blokkeert. In die gevallen zou dit nieuwe middel (GRC 17536) een rol kunnen spelen, omdat het er voor zorgt dat de betreffende zenuwcellen minder snel geprikkeld raken.

Doel van het onderzoek

Dit onderzoek bestaat uit 3 gedeelten.

Het doel van alle delen van het onderzoek is na te gaan hoe veilig de onderzoeksmedicatie is en hoe goed de onderzoeksmedicatie wordt verdragen. Ook zal worden onderzocht hoe snel en in welke mate de onderzoeksmedicatie in het lichaam wordt opgenomen en uitgescheiden (dit wordt farmacokinetiek genoemd).

Deel 1 van het onderzoek wordt uitgevoerd in gezonde, jonge mannen (18-45 jaar) en bestudeert de eigenschappen van het middel (veiligheid, verdraagbaarheid, farmacokinetiek) wanneer het wordt ingenomen in enkelvoudige, opklimmende doseringen.

Deel 2 van het onderzoek wordt ook uitgevoerd in gezonde, jonge mannen (18-45 jaar) en is erop gericht uit te vinden of de eigenschappen van enkelvoudige doseringen van het middel verschillend zijn bij inname met of zonder voedsel. De mannen die deelnemen aan Deel 2 van het onderzoek doen in feite ook mee aan Deel 1 en aan Deel 3, dit wordt verder uitgelegd in het informatieformulier van Deel 1, 2 en 3.

Deel 3 van het onderzoek wordt uitgevoerd in gezonde, jonge mannen (18-45 jaar) en bestudeert of de eigenschappen van het middel, met name de farmacokinetiek, verschillend zijn wanneer een enkelvoudige dosering van het middel wordt ingenomen in de vorm van een suspensie (troebel drankje) of als capsules. De mannen die deelnemen aan Deel 3 van het onderzoek doen in feite ook mee aan Deel 1 en aan Deel 2, dit wordt verder uitgelegd in het informatieformulier van Deel 1, 2 en 3.

Onderzoeksopzet

Deel 1 van het onderzoek zal bestaan uit totaal 7 groepen, namelijk 5 groepen van 8 en 2 groepen van 18 gezonde, jonge mannen (18-45 jaar). De reden hiervoor is dat in totaal 7 enkelvoudige, opklimmende doseringen van het nieuwe middel zullen worden onderzocht (1 dosis in elk van die 7 groepen), maar dat in 2 van die 7 groepen het middel nog een tweede en een derde keer zal worden toegediend, met steeds ongeveer 3 weken ertussen. De tweede toediening zal direct na een ontbijt zijn (in plaats van op een lege maag zoals bij de eerste toediening) en de derde toediening zal zijn in de vorm van capsules (in plaats van een suspensie zoals in de eerste en tweede periode), hetzij op een lege maag, hetzij direct na een ontbijt. Op deze manier worden dus Deel 1, 2 en 3 van het onderzoek gecombineerd en kunnen meerdere onderzoeksvragen beantwoord worden zonder dat het onderzoek (voor de opdrachtgever) langer duurt.

Het is op dit moment nog niet precies bekend welke groepen in Deel 1 van het onderzoek een tweede en derde dosering van het nieuwe middel zullen krijgen en dus in feite Deel 2 en Deel 3 zullen vormen; dit hangt af van de resultaten die worden gevonden in de eerste twee groepen in Deel 1. Verwacht wordt dat de tweede en derde dosering zullen gelden voor Groep 3 en Groep 4 of voor Groep 4 en Groep 5 (dus sowieso voor Groep 4). Wel is besloten dat in ieder geval Groep 1, 2, 6 en 7 (de groepen die de twee laagste en de twee hoogste doseringen zullen krijgen) geen tweede en derde dosering zullen krijgen.

Groep 1 krijgt een enkelvoudige dosering van 10 mg GRC 17536 of placebo krijgen in de vorm van een suspensie, in te nemen op een lege maag (gevast). Groep 1 bestaat uit 8 vrijwilligers, die gedurende 1 periode in de kliniek verblijven. Groep 2 krijgt een enkelvoudige dosering van 30 mg GRC 17536 of placebo krijgen in de vorm van een suspensie, in te nemen op een lege maag (gevast). Groep 2 bestaat uit 8 vrijwilligers, die gedurende 1 periode in de kliniek verblijven. Groep 3 krijgt in ieder geval een enkelvoudige dosering van 90 mg GRC 17536 of placebo krijgen in de vorm van een suspensie, in te nemen op een lege maag (gevast). Afhankelijk van de uitkomsten van Groep 1 en 2 wordt besloten of Groep 3 een tweede en derde dosering krijgt. Indien dat inderdaad het geval is, zal de vrijwilliger terug moeten komen voor een tweede en een derde onderzoeksperiode, steeds ongeveer 3 weken na de start van de vorige, waarin men dan nog eens een enkelvoudige dosering van 90 mg GRC 17536 of placebo krijgt. In de tweede onderzoeksperiode krijgt men het te onderzoeken middel weer in de vorm van een suspensie, maar nu in te nemen vlak na het ontbijt, in de derde onderzoeksperiode is dit in de vorm van capsules, in te nemen op een lege maag of na het ontbijt (dit hangt af van de resultaten van de eerste en tweede onderzoeksperiode). In geval Groep 3 slechts 1x een dosering krijgt zal Groep 3 bestaan uit 8 vrijwilligers, die gedurende 1 periode in de kliniek verblijven. Echter, als in Groep 3 de invloed van voedsel en de capsule zal worden onderzocht en Groep 3 dus 3x een dosering krijgt, zal Groep 3 bestaan uit 18 vrijwilligers, die gedurende 3 periodes in de kliniek verblijven. In dit geval zal Groep 3 om praktische redenen worden gesplitst in een groep van 8 (Groep 3a) en een groep van 10 deelnemers (Groep 3b). Groep 4 krijgt driemaal een enkelvoudige dosering van 250 mg GRC 17536 of

placebo. Dit zal tweemaal zijn in de vorm van een suspensie, éénmaal in te nemen op een lege maag (gevast; dit is de bijdrage aan Deel 1 van het onderzoek) en éénmaal vlak na een ontbijt (Deel 2 van het onderzoek), en éénmaal in de vorm van capsules, in te nemen op een lege maag of na het ontbijt (dit hangt af van de resultaten van de eerste en tweede onderzoeksperiode) (Deel 5 van het onderzoek). Groep 4 bestaat uit 18 vrijwilligers, die gedurende 3 periodes in de kliniek verblijven; de tijd tussen de doseringen in beide periodes is ongeveer 3 weken.

Groep 5 krijgt in ieder geval een enkelvoudige dosering van 500 mg GRC 17536 of placebo in de vorm van een suspensie, in te nemen op een lege maag (gevast). Afhankelijk van de uitkomsten van de voorgaande groepen wordt besloten of Groep 5 een tweede en derde dosering krijgt. Indien dat inderdaad het geval is, zal men terug moeten komen voor een tweede en derde onderzoeksperiode, steeds ongeveer 3 weken na de start van de vorige, waarin men beide keren dan nog eens een enkelvoudige dosering van 500 mg GRC 17536 of placebo krijgt. Dit zal dan weer zijn in de vorm van een suspensie, maar nu in te nemen vlak na het ontbijt en in de vorm van capsules, in te nemen op een lege maag of na het ontbijt (dit hangt af van de resultaten van de eerste en tweede onderzoeksperiode). In geval Groep 5 slechts 1x een dosering krijgt zal Groep 5 bestaan uit 8 vrijwilligers, die gedurende 1 periode in de kliniek verblijven. Echter, als in Groep 5 de invloed van voedsel en de capsule zal worden onderzocht en Groep 5 dus 3x een dosering krijgt, zal Groep 5 bestaan uit 18 vrijwilligers, die gedurende 3 periodes in de kliniek verblijven.

Groep 6 krijgt een enkelvoudige dosering van 750 mg GRC 17536 of placebo in de vorm van een suspensie, in te nemen op een lege maag (gevast). Groep 6 bestaat uit 8 vrijwilligers, die gedurende 1 periode in de kliniek verblijven.

Groep 7 krijgt een enkelvoudige dosering van 1000 mg GRC 17536 of placebo krijgen in de vorm van een suspensie, in te nemen op een lege maag (gevast).

Groep 7 bestaat uit 8 vrijwilligers, die gedurende 1 periode in de kliniek verblijven.

Voor alle groepen:

De voorkeuring zal bestaan uit een lichamelijk onderzoek inclusief meting van liggende en staande bloeddruk en polsfrequentie, ademhalingsfrequentie, lichaamstemperatuur, lichaamsgewicht en -lengte, een hartfilmpje (electrocardiogram) en een aantal bloed- en urine-onderzoeken. Ook wordt een zwangerschapstest uitgevoerd (alleen bij vrouwen). Tenslotte zal er een controle op verslavende middelen, alcohol, hepatitis B en C en HIV (= AIDS-test) worden verricht.

Na afloop van het onderzoek zal een dubbele nakeuring worden uitgevoerd. Deze dubbele nakeuring vindt plaats 10 dagen en 14 dagen na toediening van de (laatste) onderzoeksmedicatie. De eerste nakeuring zal bestaan uit een meting van liggende en staande bloeddruk, polsfrequentie, ademhalingsfrequentie en lichaamstemperatuur, een hartfilmpje (electrocardiogram) en een aantal bloed- en urine-onderzoeken; de tweede

nakeuring zal bestaan uit een lichamelijk onderzoek inclusief lichaamsgewicht, een meting van liggende en staande bloeddruk, polsfrequentie, ademhalingsfrequentie en lichaamstemperatuur, een hartfilmpje (electrocardiogram) en een aantal bloed- en urine-onderzoeken.

Onderzoeksproduct en/of interventie

GRC 17536 capsules/granules of placebo enkelvoudige of meervoudige doseringen op de nuchtere maag of na een maaltijd.

Inschatting van belasting en risico

Omdat GRC 17536 in dit onderzoek voor het eerst aan de mens zal worden toegediend, zijn er tot op dit moment nog geen bijwerkingen van dit middel bij mensen gerapporteerd. In een voorgaand onderzoek met ratten en honden, waarbij GRC 17536 dagelijks in (zeer) hoge doseringen werd toegediend over een periode van 4 weken, werden de volgende bijwerkingen waargenomen: er was sprake van enige hypertrofie (toename in de grootte) van de levercellen, zonder dat hierbij schade of ontsteking optrad. Dit werd waargenomen bij alle toegediende doses en herstelde zich wanneer de toediening gestopt werd. Deze waarneming wordt gezien als een reactie van de lever op de toediening en het weer willen verwijderen uit het lichaam door de lever van het onderzoeksmiddel, dus in feite geen ongewenste nevenwerking.

Omdat GRC 17536 in dit onderzoek voor het eerst aan de mens zal worden toegediend, zijn er tot op dit moment nog geen bijwerkingen van dit middel bij mensen gerapporteerd. In een voorgaand onderzoek met ratten en honden, waarbij GRC 17536 dagelijks in (zeer) hoge doseringen werd toegediend over een periode van 4 weken, werden de volgende bijwerkingen waargenomen: er was sprake van enige hypertrofie (toename in de grootte) van de levercellen, zonder dat hierbij schade of ontsteking optrad. Dit werd waargenomen bij alle toegediende doses en herstelde zich wanneer de toediening gestopt werd. Deze waarneming wordt gezien als een reactie van de lever op de toediening en het weer willen verwijderen uit het lichaam door de lever van het onderzoeksmiddel, dus in feite geen ongewenste nevenwerking.

Procedures:

Pijn, lichte bloedingen, blauwe plekken, mogelijk een infectie

Contactpersonen

Publiek

Glenmark Pharmaceuticals SA

Glenmark Research Centre, Plot No. A-607, T.T.C. Industrial Area,
MIDC, Mahape, Navi Mumbai, India- 400 709
IN

Wetenschappelijk

Glenmark Pharmaceuticals SA

Glenmark Research Centre, Plot No. A-607, T.T.C. Industrial Area,
MIDC, Mahape, Navi Mumbai, India- 400 709
IN

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)

18 - 45 jaar, mannen, BMI 18.0 - 28.0 kg/m², niet rokers.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Lijgend aan: hepatitis B, kanker of HIV/AIDS. Indien gedurende 60 dagen voorafgaand aan de start van dit onderzoek aan een ander geneesmiddelenonderzoek is deelgenomen. Indien gedurende de 90 dagen voor start van dit onderzoek bloed is gegeven, of indien gedurende 10 maanden voor de start van dit onderzoek meer dan 1,5 liter bloed is gegeven.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Cross-over
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	29-03-2011
Aantal proefpersonen:	76
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-03-2011
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-03-2011
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-04-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	

Datum: 19-04-2011
Soort: Amendement
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	EUCTR2011-000119-25-NL
CCMO	NL35863.056.11