

Een onderzoek met ^{14}C -radioactief gemerkt ACT-132577 om de massabalans, farmacokinetiek en het metabolisme, na enkelvoudige orale toediening aan gezonde mannelijke proefpersonen, te onderzoeken

Gepubliceerd: 14-02-2017 Laatste bijgewerkt: 12-04-2024

Het doel van het onderzoek is na te gaan hoe snel en in hoeverre ACT-132577 in het lichaam wordt opgenomen, getransporteerd, omgezet en uitgescheiden (dit wordt farmacokinetiek genoemd). ACT-132577 is gemerkt met koolstof-14 (^{14}C) en is dus...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON45381

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

ACT-132577 ADME Studie

Aandoening

- Vasculaire hypertensieaandoeningen

Synoniemen aandoening

hypertensie, PAH

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Actelion Pharmaceuticals, Inc.

Overige ondersteuning: Pharmaceutical Industry

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: ACT-1352577, ADME

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- Verandering van de uitgangswaarde t.o.v. elk gemeten tijdstip in vital signs (supine BP en pulse rate) na toediening van de studie medicatie
- Verandering van de uitgangswaarde t.o.v. elk gemeten tijdstip in in ECG variabelen HR, en de intervallen PR, QRS, QT, RR, QTcB and QTcF na toediening van de studie medicatie.
- Verandering vanaf de uitgangswaarde tot einde studie in klinische laboratoriumtesten (klinische chemie en hematologie).
- ECG afwijkingen als gevolg van de studie medicatie van toediening van de medicatie tot einde studie.
- AEs als gevolg van de studie medicatie van toediening van de medicatie tot einde studie.
- SAEs als gevolg van de studie medicatie van toediening van de medicatie tot einde studie.
- Massabalans (cumulatieve uitscheiding van radioactiviteit in de urine en ontlasting)
- PK ¹⁴C radioactiviteit in bloed en plasma.
- PK van ACT-4658 en zijn metabolieten in plasma.

- Chemische profilering (profielen, identificatie en kwantificatie van cenerimod metabolieten in plasma, urine en feces)

Secundaire uitkomstmaten

n.v.t.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

ACT-132577 is een nieuw onderzoeksmiddel dat mogelijk gebruikt kan worden bij de behandeling van moeilijk behandelbare hoge bloeddruk (ook wel therapieresistente hypertensie genoemd). ACT-132577 is een omzettingsproduct van macitentan. Macitentan is onder de merknaam Opsumit® geregistreerd als geneesmiddel voor de behandeling van pulmonale arteriële hypertensie (PAH) (een te hoge bloeddruk in de slagaders in de longen). In het lichaam wordt macitentan omgezet in ACT-132577. Macitentan en ACT-132577 zijn allebei werkzaam in het lichaam. Ze werken bloeddrukverlagend door te binden aan bepaalde eiwitten op de cellen die de wanden van bloedvaten vormen (de zogenaamde endotheelcellen).

ACT-132577 bevindt zich in de ontwikkelingsfase en is niet geregistreerd als geneesmiddel, maar is al eerder aan mensen toegediend.

Doel van het onderzoek

Het doel van het onderzoek is na te gaan hoe snel en in hoeverre ACT-132577 in het lichaam wordt opgenomen, getransporteerd, omgezet en uitgescheiden (dit wordt farmacokinetiek genoemd). ACT-132577 is gemerkt met koolstof-14 (14C) en is dus radioactief. Zodoende is het mogelijk om ACT-132577 te volgen in bloed, urine en ontlasting. Ook zal worden onderzocht hoe veilig ACT-132577 is en hoe goed het wordt verdragen.

Onderzoeksopzet

Het onderzoek bestaat uit 1 periode waarin de vrijwilliger gedurende 16 dagen (15 nachten) in het klinisch onderzoekscentrum zal verblijven. De vrijwilliger wordt om 14:00 uur op de middag voorafgaand aan de dag van de toediening van het onderzoeksmiddel in het klinisch onderzoekscentrum verwacht (Dag -1; Dag 1 is de dag waarop het onderzoeksmiddel wordt toegediend). De vrijwilliger verlaat het klinisch onderzoekscentrum op Dag 15.

De vrijwilliger dient er rekening mee te houden dat het mogelijk is dat hij na het eerste 16-daagse verblijf terug moet komen voor maximaal 2 extra verblijven van elk 24 uur. Dit wordt in dit onderzoek de verlengde observatie periode genoemd. Of de vrijwilliger deel moet nemen aan de verlengde observatie periode is afhankelijk van de hoeveelheid radioactiviteit die aan het eind van het verblijf in het klinisch onderzoekscentrum (Dag 15) nog in de urine en ontlasting aanwezig is. Op Dag 15 wordt bepaald of in de voorafgaande 14 dagen voldoende radioactiviteit is teruggevonden in urine en ontlasting. Ook wordt gekeken hoeveel radioactiviteit nog in de urine en ontlasting uitgescheiden zijn gedurende de voorafgaande 2 dagen (Dag 13 en Dag 14). Als op Dag 15 één van beide resultaten nog niet aan vooraf bepaalde criteria voldoet moet de vrijwilliger op Dag 18 (vertrek op Dag 19) terugkomen voor een verblijf van 24 uur. Als op Dag 18 de hoeveelheid uitgescheiden radioactiviteit nog niet aan vooraf bepaalde criteria voldoet, moet de vrijwilliger op Dag 21 (vertrek op Dag 22) nogmaals terugkomen voor een verblijf van 24 uur. Bij binnenkomst op Dag 18 en Dag 21 mag de vrijwilliger tenminste 6 uur niets gegeten en gedronken hebben (behalve water).

De nakeduring (de laatste keer dat de vrijwilliger het klinisch onderzoekscentrum bezoekt) vindt 1 tot 2 dagen na het laatste verblijf in het klinisch onderzoekscentrum plaats. Bij binnenkomst voor de nakeduring mag hij tenminste 6 uur niets gegeten en gedronken hebben (behalve water). De afspraak voor de nakeduring wordt gemaakt zodra duidelijk is wanneer het onderzoek voor hem afgelopen is.

De vrijwilliger zal 30 tot 32 dagen na toediening van het onderzoeksmiddel gebeld worden voor een laatste telefonische veiligheidscontrole. Tijdens dit telefoongesprek wordt gevraagd hoe de vrijwilliger zich voelt en of er iets met hem gebeurd is sinds de nakeduring.

Onderzoeksproduct en/of interventie

De vrijwilliger krijgt een enkelvoudige dosering van 25 mg/3.7 MBq van het radioactief gemerkt ACT-132577 toegediend als een capsule die via de mond zal worden ingenomen.

Inschatting van belasting en risico

Alle geneesmiddelen in ontwikkeling kunnen mogelijk bijwerkingen veroorzaken; de mate waarin dit gebeurt verschilt. Mensen worden in de medische praktijk blootgesteld aan ACT-132577 als een omzettingsproduct van macitentan na toediening van Opsumit®. Opsumit® is een geregistreerd geneesmiddel in een dosering van 10 mg eenmaal daags.

ACT-132577 zelf is aan 56 gezonde vrijwilligers toegediend in een eerder klinisch onderzoek. In dit onderzoek is ACT-132577 in enkelvoudige doseringen van 5, 25, 100, 300 en 600 mg toegediend, en in meervoudige doseringen van 5,

25 en 100 mg eenmaal daags gedurende 10 dagen. ACT-132577 werd in dit onderzoek goed verdragen bij alle dosering niveaus die getest zijn. De bijwerkingen die het vaakst gerapporteerd werden na een enkelvoudige dosering waren hoofdpijn, misselijkheid, en een sterke verhoging van de hartslag bij het opstaan vanuit een zittende of liggende houding (orthostatische tachycardie). De bijwerking die het vaakst gerapporteerd werd na meervoudige doseringen was hoofdpijn. Daarnaast rapporteerden vrijwilligers die deelnamen aan het onderdeel van het onderzoek met meervoudige doseringen ook slaperigheid (somnolentie), een verstopte neus, misselijkheid, infectie van de bovenste luchtwegen, uitslag en een sterk verhoogde hart slag bij het opstaan vanuit een zittende of liggende houding. Alle bijwerkingen waren mild tot matig in intensiteit (dit is de mate waarin hinder werd ondervonden van de klachten) en de meeste klachten waren verdwenen ten tijde van het laatste bezoek aan het klinisch onderzoekscentrum.

In onderzoeken waarin ratten en honden aan ACT-132577 werden blootgesteld betroffen de bijwerkingen afwijkingen in het hart (alleen honden), de lever (ratten en honden), de nieren (alleen honden), de neusholte (alleen honden), en de teelballen (ratten en honden). ACT-132577 behoort tot een klasse van middelen die een afname kunnen veroorzaken in de bloedwaarden van eiwitten die gerelateerd zijn aan de leverfunctie evenals een afname van de hoeveelheid zuurstof in het bloed.

In dit onderzoek wordt radioactief gemerkt ACT-132577 gebruikt. De hoeveelheid radioactiviteit zal ongeveer 3.7 MBq zijn (MBq = megaBecquerel, een maat voor de hoeveelheid radioactiviteit in het onderzoeksmiddel). De gemiddelde stralingsbelasting ten gevolge van natuurlijke bronnen in Nederland is ongeveer 2 mSv per jaar (mSv = milliSievert, dit is de eenheid waarin de belasting voor het menselijk lichaam wordt uitgedrukt; dus het effect op het menselijk lichaam van de hoeveelheid toegediende straling). De extra belasting in dit onderzoek door de toediening van ongeveer 3.7 MBq radioactief gemerkt ACT-132577 is berekend op 0.17 mSv. Dit is ongeveer 9% van de gemiddelde jaarlijkse stralingsbelasting.

Contactpersonen

Publiek

Actelion Pharmaceuticals, Inc.

Gewerbstrasse 16
Allschwil CH-4123
CH

Wetenschappelijk

Actelion Pharmaceuticals, Inc.

Gewerbestrasse 16
Allschwil CH-4123
CH

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 mannelijke vrijwilligers
- 45-65 jaar, inclusief
- BMI: 18.0-28.0 kg/m², inclusief
- SBP: 100-145 mmHg
- DBP: 50-90 mmHg
- HR: 45-90 bpm

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Lijidend aan hepatitis B, hepatitis C, kanker of HIV/AIDS. Behandeling met andere experimentele geneesmiddelen binnen 3 maanden voor screening of deelname aan meer dan 4 onderzoeksgeneesmiddel studies binnen 1 jaar voorafgaand aan screening. Verlies van 250 ml of meer van bloed binnen 3 maanden voor screening. Een stralingsbelasting van > 0,1 millisievert (mSv) en ≤ 1,0 mSv in de periode van 1 jaar voorafgaand aan de screening; een stralingsbelasting van ≥ 1,1 mSv en ≤ 2,0 mSv in de periode van 2 jaar voorafgaand aan de screening, etc. (voeg 1 jaar per 1 mSv).

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 08-03-2017

Aantal proefpersonen: 6

Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 14-02-2017

Soort: Eerste indiening

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 02-03-2017

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	EUCTR2016-004175-44-NL
CCMO	NL60698.056.17