

# Een single-center, niet-gerandomiseerde, open-label, een-opeenvolging, twee periodes met proefpersonen onderzoek naar het effect van rifampicine op de farmacokinetiek van meervoudige doseringen balovaptan bij gezonde vrijwilligers

Gepubliceerd: 21-06-2018 Laatste bijgewerkt: 11-04-2024

Het doel van het onderzoek is te onderzoeken hoe snel en in hoeverre balovaptan in het lichaam wordt opgenomen en uitgescheiden (dit wordt farmacokinetiek genoemd) na toediening alleen of in combinatie met rifampicine. Ook zal worden onderzocht hoe...

|                             |                       |
|-----------------------------|-----------------------|
| <b>Ethische beoordeling</b> | Goedgekeurd WMO       |
| <b>Status</b>               | Werving gestopt       |
| <b>Type aandoening</b>      | Overige aandoening    |
| <b>Onderzoekstype</b>       | Interventie onderzoek |

## Samenvatting

### ID

NL-OMON46088

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

Balovaptan - Rifampicin DDI studie

### Aandoening

- Overige aandoening

### Synoniemen aandoening

Autisme Spectrum Stoornissen (ASS)

## Aandoening

Autisme spectrum stoornissen (ASS)

## Betreft onderzoek met

Mensen

## Ondersteuning

**Primaire sponsor:** PRA Health F. Hoffmann-La Roche Ltd

**Overige ondersteuning:** Farmaceutische Industrie

## Onderzoeksproduct en/of interventie

**Trefwoord:** Balovaptan, Drug-drug-interactie, Pharmacokinetiek, Rifampicine

## Uitkomstmaten

### Primaire uitkomstmaten

Onderzoek naar het effect van meerdere doseringen van rifampicine op de farmacokinetiek van balovaptan en zijn belangrijkste metabolieten in gezonde vrijwilligers.

### Secundaire uitkomstmaten

Onderzoek naar de veiligheid en verdraagbaarheid van balovaptan wanneer het alleen wordt gegeven en in combinatie met rifampicine in gezonde vrijwilligers.

Onderzoek van het effect van meerdere doseringen van rifampicine op secundaire PK parameters op meerdere doseringen van balovaptan en zijn belangrijkste metabolieten.

## Toelichting onderzoek

### Achtergrond van het onderzoek

Balovaptan (voorheen RO5285119 genoemd) is een nieuw middel dat mogelijk gebruikt kan worden bij de behandeling van autisme spectrum stoornis (ASS), een

diverse neurologische ontwikkelingsstoornis. Deze stoornis wordt meestal gekenmerkt door beperkingen in de sociale omgang en communicatie, herhaald gedrag, en in sommige gevallen een leerachterstand. Vasopressine is een hormoon dat de bloeddruk en de heropname van water in de nieren reguleert. Vasopressine is ook aanwezig in de hersenen en speelt mogelijk een rol bij autisme. Balovaptan vermindert signaaloverdracht via vasopressine en is in ontwikkeling voor de behandeling van ASS. Balovaptan is nog niet geregistreerd als geneesmiddel, maar is al wel in doseringen tot 10 mg gedurende een periode van 12 weken aan volwassenen met ASS gegeven en in doseringen tot 52 mg gedurende een periode van 2 weken aan gezonde vrijwilligers.

Rifampicine is een goedgekeurd middel voor de behandeling van tuberculose dat invloed heeft op de werking van het leverenzym CYP3A4. Dit enzym is betrokken bij het afbreken van balovaptan in het lichaam en kan hierdoor invloed hebben op de aanwezigheid van balovaptan in het lichaam. Rifampicine stimuleert het enzym CYP3A4, waardoor de activiteit van dit enzym wordt verhoogd. Er zal worden onderzocht of de verhoogde activiteit van CYP3A4 invloed heeft op de concentratie van balovaptan in het bloed. In dat geval wordt verwacht dat rifampicine de concentratie van balovaptan in het bloed zal verlagen tijdens dit onderzoek. In dat geval wordt verwacht dat rifampicine uw bloedspiegels van balovaptan tijdens dit onderzoek verlaagt, maar de bloedspiegels van de afbraakproducten (metabolieten) verhoogt.

## **Doel van het onderzoek**

Het doel van het onderzoek is te onderzoeken hoe snel en in hoeverre balovaptan in het lichaam wordt opgenomen en uitgescheiden (dit wordt farmacokinetiek genoemd) na toediening alleen of in combinatie met rifampicine. Ook zal worden onderzocht hoe balovaptan wordt verdragen na toediening alleen of in combinatie met rifampicine.

## **Onderzoeksopzet**

In Periode 1 zult u gedurende 12 dagen (11 nachten) in het onderzoekscentrum verblijven. Dag 1 is de eerste dag waarop het onderzoeksmiddel wordt toegediend. U wordt om 14:00 uur op de middag voorafgaand aan de dag van de eerste toediening van het onderzoeksmiddel in het onderzoekscentrum verwacht (Dag -1). U verlaat het onderzoekscentrum op Dag 11.

De periode tussen de laatste toediening van het onderzoeksmiddel in Periode 1 en de eerste toediening van het onderzoeksmiddel in Periode 2 zal minimaal 14 dagen (en maximaal 21 dagen) bedragen. Dit wordt ook wel de \*washout\* periode genoemd.

U wordt om 14:00 uur in de middag op Dag 1 van Periode 2 in het onderzoekscentrum terug verwacht. In Periode 2 zult u gedurende 18 dagen (17

nachten) in het onderzoekscentrum verblijven. U verlaat het onderzoekscentrum dan op Dag 17 van Periode 2.

## **Onderzoeksproduct en/of interventie**

In Periode 1 wordt balovaptan gedurende 10 achtereenvolgende dagen éénmaal daags in een dosis van 10 mg gegeven. Balovaptan krijgt de vrijwilliger toegediend als een tablet via de mond met 240 milliliter (mL) water, nadat de vrijwilliger een gestandaardiseerd ontbijt heeft gegeten. In Periode 2 wordt rifampicine gedurende éénmaal daags in een dosis van 600 mg gegeven gedurende 6 achtereenvolgende dagen. Daarna krijgt de vrijwilliger rifampicine in combinatie met balovaptan gedurende 10 achtereenvolgende dagen. Wanneer balovaptan en rifampicine op dezelfde dag worden gegeven, worden ze gelijktijdig toegediend. Rifampicine krijgt de vrijwilliger toegediend als 2 capsules van 300 mg met 240 mL water. De onderzoeksmiddelen worden na een nacht vasten (ten minste 8 uur geen eten en drinken) toegediend. Dertig minuten na toediening van het onderzoeksmiddel krijgt de vrijwilliger een ontbijt. Op Dag 10 van Periode 1 en op Dag 6 en Dag 16 van Periode 2, krijgt de vrijwilliger een gestandaardiseerd ontbijt. Vier en 8 uur na toediening van het onderzoeksmiddel, krijgt de vrijwilliger een gestandaardiseerde lunch en maaltijd. Na inname van het onderzoeksmiddel zullen de handen en mond van de de vrijwilliger geïnspecteerd worden door een van de onderzoekers.

## **Inschatting van belasting en risico**

Het onderzoeksmiddel kan bijwerkingen geven. Balovaptan is nog beperkt onderzocht bij mensen. Bijwerkingen die zijn waargenomen bij klinische onderzoeken met balovaptan zijn hieronder weergegeven. Het is echter niet duidelijk of deze door balovaptan veroorzaakt zijn. Aan de andere kant kunnen er bijwerkingen zijn die op dit moment nog niet bekend zijn.

De vaakst voorkomende bijwerking die is genoemd door gezonde vrijwilligers was hoofdpijn. De meest voorkomende bijwerkingen die zijn genoemd door patiënten met ASS zijn hieronder genoemd. De meeste bijwerkingen waren mild of matig van aard.

Bijwerkingen Genoemd in Vorige Klinische Onderzoeken met Balovaptan:

Agressie  
Angst, nachtmerries, en slapeloosheid  
Gewrichtspijn  
Rugpijn  
Longontsteking  
Diarree  
Problemen met de spijsvertering  
Duizeligheid  
Smaakstoornis  
Digestie (verstoring van de spijsvertering)  
Moeheid Hoofdpijn

Prikkelbaar  
Spierpijn  
Neusverkoudheid (loopneus en keelpijn)  
Misselijkheid  
Loopneus  
Huidletsel  
Flauwvallen na te snel opstaan  
Veranderde smaak  
Infectie van de bovenste luchtwegen

Indien de vrijwilliger zich licht in het hoofd voelt of duizelig wanneer u opstaat of zelfs flauwvalt, of als de vrijwilliger spierpijn of hart en vaatsymptomen ervaart zoals pijn op de borst, hartkloppingen of buiten adem raakt, dan dient de vrijwilliger de verantwoordelijk arts zo snel mogelijk te waarschuwen.

#### Rifampicine

Mogelijke bijwerkingen van rifampicine zijn hieronder genoemd.

- Trombocytopenie (verminderd aantal bloedplaatjes) met of zonder paarse plekjes die zich vooral op de huid bevinden
- Duizeligheid
- Hoofdpijn
- Misselijkheid
- Overgeven
- Verhoogde waarden van leverfunctie enzymen

Aangezien rifampicine van zichzelf een felrode kleur heeft, kan rifampicine een rode verkleuring veroorzaken van urine, zweet, sputum en tranen. Zachte contactlenzen (maar ook witte kleding) kunnen mogelijk blijvend verkleuren.

#### Metingen

Bloedafnames en/of het inbrengen van een verblijfscanule kunnen pijn doen of een bloeditstorting geven.

Voor het bewaken van uw hartritme worden elektroden (kleine, plastic pleisters) op bepaalde locaties op de borst en de buik geplaatst. Langdurige toepassing van deze elektroden kan huidirritatie (huiduitslag en jeuk) veroorzaken

## Contactpersonen

## Publiek

PRA Health F. Hoffmann-La Roche Ltd

Grenzacherstrasse 124  
Basel 4070  
CH

## Wetenschappelijk

PRA Health F. Hoffmann-La Roche Ltd

Grenzacherstrasse 124  
Basel 4070  
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)

1. Gezonde mannelijke en vrouwelijke vrijwilligers, 18-65 jaar inclusief bij screening.
2. BMI tussen 18 en 30 kg/m<sup>2</sup>, inclusief, bij screening
3. Vrouwen in vruchtbare leeftijd moeten akkoord gaan met het gebruik van een effectieve niet-hormonale anticonceptiva gecombineerd met een barriere methode vanaf screening tot 90 dagen na de laatste dosering.
4. Mannen moeten akkoord gaan met het gebruik van anticonceptie en het weerhouden van spermadonatie.
5. De vrijwilliger moet bereid zijn informed consent te tekenen en zich aan de studie restricties te houden.

## Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Vrouwelijke zwangere of lacterende vrijwilligers.
2. Vrouwen met een positieve serum zwangerschapstest bij screening of bij binnenkomst.
3. Een medische conditie of ziekte ontdekt bij de screening welke de subject ongeschikt maakt voor het onderzoek.
4. Geschiedenis van klinisch significantie aandoeningen.

## Onderzoeksopzet

### Opzet

**Type:** Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

### Deelname

Nederland

Status: Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 03-07-2018

Aantal proefpersonen: 16

Type: Werkelijke startdatum

## In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: Rifadin

Generieke naam: Rifampicine

Registratie: Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

## Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 21-06-2018

|                           |                                                                  |
|---------------------------|------------------------------------------------------------------|
| Soort:                    | Eerste indiening                                                 |
| Toetsingscommissie:       | BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen) |
| Goedgekeurd WMO<br>Datum: | 02-07-2018                                                       |
| Soort:                    | Eerste indiening                                                 |
| Toetsingscommissie:       | BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen) |
| Goedgekeurd WMO<br>Datum: | 27-08-2018                                                       |
| 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  | EUCTR2018-001783-40-NL |
| CCMO     | NL66326.056.18         |