

Twee groepen, open-label, vaste sequentie studie om het effect van CYP3A4/P-gp-remming (itraconazol) of CYP1A2/3A4-remming (Fluvoxamine) op de farmacokinetiek van een enkelvoudige dosis van MEN1611 bij gezonde proefpersonen te evalueren.

Gepubliceerd: 09-06-2022 Laatste bijgewerkt: 17-01-2025

In dit onderzoek kijken we hoe snel en in hoeverre het onderzoeksmiddel MEN1611 in het lichaam wordt opgenomen, getransporteerd en uitgescheiden (dit wordt farmacokinetiek genoemd) en hoe het goedgekeurde geneesmiddel itraconazol of fluvoxamine dit...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Beëindigd
Type aandoening	Overige aandoening
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON51334

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Een onderzoek naar het effect van itraconazol of fluvoxamine op MEN1611

Aandoening

- Overige aandoening

Synoniemen aandoening

Kanker, tumoren

Aandoening

Cancer with PIK3CA mutation

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Menarini Recherche S.p.A.

Overige ondersteuning: Pharmaceutical industry

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Farmacokinetiek, Fluvoxamine, Itraconazol, MEN1611

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Om het effect van CYP3A4/P-gp (itraconazol) of CYP1A2/3A4 (fluvoxamine) remming op de PK van MEN1611 enkelvoudige dosis bij gezonde proefpersonen te evalueren.

Secundaire uitkomstmaten

- Om het effect op de elektrocardiografische parameters bij gezonde proefpersonen van MEN1611 enkelvoudige dosis alleen en in aanwezigheid van een CYP3A4/P-gp-remmer (itraconazol) of een CYP1A2/3A4-remmer (fluvoxamine) te evalueren.
- Om de veiligheid en verdraagbaarheid van MEN1611 bij gezonde vrijwilligers te beoordelen bij gelijktijdige toediening met een CYP3A4/P-gp-remmer (itraconazol) of met een CYP1A2/3A4-remmer (fluvoxamine).

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

MEN1611 is een nieuwe middel dat mogelijk gebruikt kan worden voor de behandeling van kanker. MEN1611 grijpt in in een mechanisme genaamd PI3K/AKT. PI3K/AKT speelt een belangrijke rol bij celdgroei en celdood. De abnormale activering ervan kan ervoor zorgen dat tumorcellen zich snel vermenigvuldigen. MEN1611 remt PI3K/AKT en heeft daarmee als doel de tumorgroei te remmen.

Doel van het onderzoek

In dit onderzoek kijken we hoe snel en in hoeverre het onderzoeksmiddel MEN1611 in het lichaam wordt opgenomen, getransporteerd en uitgescheiden (dit wordt farmacokinetiek genoemd) en hoe het goedgekeurde geneesmiddel itraconazol of fluvoxamine dit beïnvloedt. Geneesmiddelen worden in de lever afgebroken door specifieke enzymen. Itraconazol Fluvoxamine kan deze enzymen remmen. We zullen onderzoeken of dit leidt tot andere concentraties van het onderzoeksmiddel MEN1611 in uw bloed.

We onderzoeken ook hoe veilig het nieuwe middel MEN1611 is en hoe goed het wordt verdragen als gezonde deelnemers dit gebruiken. Zowel als het alleen wordt gegeven en als het wordt gegeven in combinatie met itraconazol of fluvoxamine.

MEN1611 is al eerder door mensen gebruikt. Ook is het uitgebreid in het laboratorium getest en op dieren.

Itraconazol is een goedgekeurd medicijn dat wordt gebruikt voor de behandeling van infecties veroorzaakt door schimmels. In dit onderzoek wordt het gebruikt omdat het de activiteit van een leverenzym vermindert dat belangrijk is voor de afbraak van medicijnen in het lichaam. We gaan onderzoeken of itraconazol invloed heeft op de manier waarop het lichaam omgaat met MEN1611.

Fluvoxamine is een goedgekeurd medicijn dat wordt gebruikt voor de behandeling van depressie en obsessieve compulsieve stoornis (OCD). In dit onderzoek wordt het gebruikt omdat het de activiteit van een leverenzym vermindert dat belangrijk is voor de afbraak van medicijnen in het lichaam. We gaan onderzoeken of fluvoxamine invloed heeft op de manier waarop het lichaam omgaat met MEN1611.

Onderzoeksopzet

Voor de Itraconazol groep:

- Screeningsbezoek: op een dag tussen dag -23 en dag -3
- Binnenkomst: Dag -2
- Verblijfsperiode: Dag -2 t/m Dag 15
- Vertrek: Dag 15

- Nacontrole: op een dag tussen dag 28 en dag 33

Voor de Fluvoxamine groep:

- Screeningsbezoek: op een dag tussen dag -23 en dag -3
- Binnenkomst: Dag -2
- Verblijfsperiode: Dag -2 tot Dag 13
- Vertrek: Dag 13
- Nacontrole: op een dag tussen dag 26 en dag 31

De vrijwilliger krijgt MEN1611 als orale capsules met 240 milliliter (ml) water. De vrijwilliger dient de eerste 4 uur na toediening van MEN1611 zittend of halfliggend blijven (tenzij anders geïnstrueerd door een van de onderzoekers).

Itraconazol zal worden gegeven als een drank van 20 ml.

Fluvoxamine wordt toegediend als een orale tablet met 240 ml water.

Onderzoeksproduct en/of interventie

In totaal krijgt de vrijwilliger 2 doses MEN1611. Elke dosis is 48 mg en wordt gegeven als 3 capsules van elk 16 mg. De Itraconazol groep krijgt MEN1611 op dag 1 en op dag 12. Fluvoxamine groep krijgt MEN1611 op dag 1 en op dag 10. Voor de Itraconazol groep: Itraconazol wordt eenmaal daags gegeven van dag 4 tot dag 14, dus in totaal 11 keer. Elke dosis is 200 mg en wordt als een drankje gegeven. Voor de Fluvoxamine groep: Fluvoxamine wordt van dag 4 tot dag 12 eenmaal daags toegediend, dus in totaal 9 keer. Elke dosis is 50 mg en wordt als een enkele tablet gegeven.

Inschatting van belasting en risico

Bloedafname:

Bloedafnames kunnen pijn doen of een bloeditstorting geven. Het gebruik van een verblijfscanule kan soms leiden tot ontsteking, zwelling, verharding van de ader, of bloedstolling en bloeding rondom de prikplaats. Bij sommige personen kan een bloedafname soms bleekheid, misselijkheid, zweten, lage hartslag, of bloeddrukdaling met duizeligheid of flauwvallen veroorzaken.

Alles bij elkaar nemen we van de keuring tot de nacontrole ongeveer 171,5 mL (Itraconazole groep) of 169,5 mL (Fluvoxamine groep) bloed af. Deze hoeveelheid geeft bij volwassenen geen problemen. Ter vergelijking: bij de bloedbank wordt 500 ml bloed per keer in één keer afgenomen. Als de onderzoeker dit nodig vindt om de veiligheid van de deelnemer te kunnen waarborgen, kunnen extra monsters worden genomen voor eventueel aanvullende testen. Als dit gebeurt dan kan de totale hoeveelheid afgenomen bloed meer zijn dan de hierboven aangegeven hoeveelheid.

Hartfilmpje:

Voor het maken van een hartfilmpje worden elektroden op armen, borst en benen geplaatst. Langdurige toepassing van deze elektroden kan huidirritatie veroorzaken.

Maaltijden/Vasten:

Als men tijdens het onderzoek langere tijd moet vasten, kan dit leiden tot symptomen zoals duizeligheid, hoofdpijn, maagklachten of flauwvallen.

Coronavirus test:

Monsters voor de coronavirus test zullen met wattenstaafjes achter 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 men moet kokhalzen. Wanneer het monster achter in de neus wordt afgenomen kan men een prikkelend gevoel ervaren en kunnen ogen gaan tranen.

Contactpersonen

Publiek

Menarini Recherche S.p.A.

Via Sette Santi 1
Firenze 50131
IT

Wetenschappelijk

Menarini Recherche S.p.A.

Via Sette Santi 1
Firenze 50131
IT

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. In staat zijn de onderzoeksprocedures te begrijpen en ermee in te stemmen om deel te nemen aan het onderzoek door schriftelijke geïnformeerde toestemming te geven voordat enige aan het onderzoek gerelateerde activiteit (inclusief screening) wordt uitgevoerd.
2. Gezonde mannen en gezonde steriele of postmenopauzale vrouwen van 18 tot 65 jaar.
3. BMI tussen $\geq 18,5$ kg/m² en < 30 kg/m² met een lichaamsgewicht > 50 kg.
4. Door de onderzoeker geacht in goede gezondheid te verkeren, beoordeeld voor deelname aan dit onderzoek, vastgesteld tijdens het medisch onderzoek, lichamelijk onderzoek, vitale functies, ECG en klinisch laboratorium.
5. Hematologie en biochemie zonder klinisch significante afwijkingen tijdens screening. OPMERKING: ALT, AST, GGT, nuchtere glucose en geglycosyleerde hemoglobine (HbA1c) moeten binnen de bovengrens van normaal (ULN) liggen.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Vrouwen die zwanger kunnen worden, zwanger zijn of borstvoeding geven.
2. Vrouwen die minder dan 1 jaar postmenopauzaal zijn (FSH-waarden van $\leq 33,4$ IE/L) of hormoonvervangende therapie (HST) ondergaan.
3. Personen met een voorgeschiedenis van allergische, idiosyncratische of overgevoeligheidsreacties op fluvoxamine, itraconazol of op een van de bestanddelen van MEN1611 en fluvoxamine en itraconazol-formuleringen.
4. Geschiedenis of klinisch bewijs van een ziekte die een risico zou kunnen vormen voor de proefpersoon of de studieprocedures of de integriteit van de studie zou kunnen verstoren of de interpretatie van gegevens zou kunnen verstoren. In het bijzonder voorgeschiedenis of klinische manifestaties van metabole (inclusief type 1 en 2 diabetes), lever-, nier-, hematologische, pulmonale, cardiovasculaire, endocriene, gastro-intestinale, urologische, neurologische (inclusief convulsieve stoornissen), ernstige psychiatrische stoornissen (inclusief stemmingsstoornissen en obsessieve dwangstoornissen), chronische huidaandoeningen, chronische oogaandoeningen (behalve bijziendheid, hypermetropie en astigmatisme) of kanker.
5. Geschiedenis van risicofactoren voor torsades de pointes, waaronder onverklaarde syncope, bekende lange QT-syndroom, hartfalen, myocardinfarct,

angina. Proefpersonen worden ook uitgesloten als er een familiegeschiedenis is van het lange QT-syndroom of het Brugada-syndroom of onverklaarbare plotselinge dood.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Anders
Toewijzing:	Niet-gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Actieve controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Beëindigd
(Verwachte) startdatum:	16-06-2022
Aantal proefpersonen:	44
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Fevarin
Generieke naam:	Fluvoxamine
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Trisporal
Generieke naam:	Itraconazol
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-06-2022
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-06-2022
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	EUCTR2022-001188-29-NL
CCMO	NL81096.056.22

Resultaten

Einddatum onderzoek:	09-11-2022
Datum resultaten gemeld:	11-12-2023

Datum eerste publicatie onderzoek
28-11-2023