

Een dubbel blind placebo gecontroleerd, dubbel dummy gerandomiseerd cross over onderzoek naar de farmacokinetiek, farmacodynamiek en verdraagbaarheid van een nieuwe intranasale midazolam formulering in gezonde volwassen vrijwilligers

Gepubliceerd: 03-12-2010 Laatste bijgewerkt: 03-05-2024

• Om vast te stellen wanneer het begin van werking is bij intranasaal MDZ in vergelijking met intraveneus MDZ • Om vast te stellen: de duur en mate van de sedatieve effecten van 2,5 mg en 5mg intranasaal MDZ. • Om vast te stellen: de absolute en...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON34288

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Intranasaal midazolam

Aandoening

- Overige aandoening
- Convulsies (incl. subtypes)

Synoniemen aandoening

epilepsie, procedurele sedatie

Aandoening

Introduction of conscious sedation

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Medir B.V.

Overige ondersteuning: Medir B.V.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: intranasaal, midazolam, saccadische oog beweging

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Farmacodynamiek:

- Piek Saccadische Snelheid
- Visueel Analoge Schaal (Bond and Lader) voor sedatie
- Waarnemer observatie in Alertheid/Sedatieve schaal
- Eenvoudige reactietijd taken

Pharmacokinetiek:

- AUC 0-t: De oppervlakte onder de plasmaconcentratie tijd curve, van tijd 0 tot de laatst meetbare concentratie, berekend door de lineaire trapezoidal (trapezuïmvormige?) methode
- AUC0-∞: De oppervlakte onder de plasmaconcentratie tijd curve, van tijd 0 tot oneindig.
- AUCextrap: Percentage van de oppervlakte onder de curve uit de laatst kwantificeerbare plasmaconcentratie tot in het oneindige.
- CL: Totale systemische klaring

- V: Verdelingsvolume
- F: Biologische beschikbaarheid
- Cmax: Maximaal gemeten plasmaconcentratie gedurende de gespecificeerde tijdsperiode.
- Tmax: Tijd van de maximale gemeten plasma concentratie
- t*: De schijnbare eerste-orde eliminatie halfwaardetijd
- kel: De eerste-orde eliminatie snelheidsconstante.

Veiligheid en verdraagzaamheid:

- Bijwerking, vitale functies, ECG, bloed hematologie en chemie, saturatie en KNO-onderzoek.

Secundaire uitkomstmaten

n.v.t.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Het farmacologische effect van benzodiazepines komt tot stand door niet selectieve aangrijping van de GABAA-receptoren. Midazolam (MDZ) is een kort werkende benzodiazepine. MDZ oplossing voor parenteraal gebruik is nasaal toegediend in studies voor epilepsie en sedatief in zowel patiënten als gezonde vrijwilligers. Deze studies toonden aan dat parenterale oplossing minder geschikt is voor nasale toediening door een lage pH en te lage concentraties, die vereisten dat er grote volumes toegediend moeten worden wat kan leiden tot nasal run-off. Om doorslikken en gastrointestinale absorptie van overtollig vocht dat de orofarynx bereikt te voorkomen, is het maximale volume van nasale toepassing idealiter beperkt tot ongeveer 100 µL, waarbij de dosis van MDZ moet worden opgelost in dit volume. Daarom zijn zeer hoge concentraties oplossing met een hoge biologische beschikbaarheid essentieel voor het bereiken van klinisch relevante serumconcentraties. Beschikbaarheid van nasale MDZ biedt klinische voordelen in sedatie en in *leken behandeling van patiënten met epileptische aanvallen, waarbij minder kostbare tijd verloren gaat tot intraveneuze toegang vastgesteld wordt. Er lijkt behoefte te zijn aan een

adequate MDZ formulering voor nasale afgifte.

Doel van het onderzoek

- Om vast te stellen wanneer het begin van werking is bij intranasaal MDZ in vergelijking met intraveneus MDZ
- Om vast te stellen: de duur en mate van de sedatieve effecten van 2,5 mg en 5mg intranasaal MDZ.
- Om vast te stellen: de absolute en relatieve biologische beschikbaarheid en de dosis evenredigheid van een enkele dosis van intranasaal MDZ 2.5 en 5mg
- Om vast te stellen wat individuele variabiliteit is van de farmacokinetiek van intranasaal MDZ
- Om van de veiligheid en verdraagzaamheid te evalueren van intranasaal MDZ.
- Optioneel: het beschrijven van de genetische variatie en farmakinetische parameters.

Onderzoeksopzet

Deze studie is een vier-weg cross over studie, gerandomiseerd, dubbel blind, dubbele dummy studie in 16 gezonde vrijwilligers. Voor elke proefpersoon, de gehele studie, screening en follow-up bezoeken inbegrepen, zal minstens vijf weken en maximaal tien weken duren.

De toediening van een enkele dosis met minimaal 6 dagen voor de volgende behandeling zal de carry over effecten van de vorige behandeling minimaliseren. Zes dagen duurt langer dan verwacht voordat MDZ vrijwel zeker afwezig is in het plasma, gebaseerd op de halfwaardetijd.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Midazolam neusspray, injectie en placebo

Inschatting van belasting en risico

Tijdens de screening kunnen klinisch significante afwijking worden ontdekt, terwijl tijdens de studie na toediening van midazolam, respiratoire depressie kan optreden.

Contactpersonen

Publiek

Medir B.V.

Amersfoortseweg 6
3951 LB Maarn
NL

Wetenschappelijk

Medir B.V.

Amersfoortseweg 6
3951 LB Maarn
NL

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. Mannen en vrouwen met de leeftijd 18-55 jaar (beide includeerbaar)
2. Vrouwen die zwanger kunnen worden, zullen abstineren of maken gebruiken (ook de partner) van acceptabele methode van anticonceptie gedurende de hele studie.
3. Vrijwillige verstrekking van schriftelijke informed consent voorafgaand aan studie procedures.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Proefpersoon is niet gezond volgens medische voorgeschiedenis, lichamelijk onderzoek, ECG, bloeddruk en hartslag, en laboratorium uitslagen van bloed en urine. Een vrijwilliger met klinische afwijkingen mag geincludeerd worden als de verantwoordelijke onderzoeker van mening is dat de afwijkingen geen extra risicofactor is voor de gezondheid van de betrokkene

of interfereert met de studie doelstellingen.

2. Aanwezigheid of voorgeschiedenis van klinisch significante psychiatrische ziekten, beoordeeld door de onderzoeker.

3. Geen klinische relevante acute of chronische ziekten die volgens de onderzoeker zouden kunnen interfereren met de veiligheid van de proefpersoon gedurende het onderzoek, of bloedstelling van onnodig risico, of die interfereren in studie doelstellingen.

4. Aanwezigheid of voorgeschiedenis van klinisch significante ziekten van de nieren, lever, gastrinstetinaal cardiovasculair of spieren. Of aanwezigheid of voorgeschiedenis van klinische significante immunologische -, endocriene -, metabole ziekten of andere condities waarbij bekend is dat de interferen met de absorptie, verdelingsvolume, metabolisme of excretie van medicijnen beoordeelt door de onderzoeker.

5. Aanwezigheid of voorgeschiedenis klinische significante allergieën of bekend met een overgevoeligheidsreactie voor een bestanddeel van het onderzochte geneesmiddelen.

6. Klinisch significante bovenste luchtweginfectie, verkoudheid of griep-achtige symptomen en/of rhinitis, beoordeeld door de onderzoeker.

7. Aanwezigheid of voorgeschiedenis van klinische significante neus problemen (bijvoorbeeld poliepen, of andere lichamelijke afwijkingen), beoordeeld door de onderzoeker.

8. Recente neusbloeding (<4 weken)

9. Voorgeschiedenis van klinische significante neus chirurgie, dat de nasale absorptie van midazolam zou kunnen beïnvloeden of leidt tot een verminderde tolerantie van midazolam, beoordeeld door de onderzoeker.

10. Heeft een Body Mass Index (BMI) <18 or >33 kg/m²

11. Heeft een positieve serologie voor HIV, hepatitis B (oppervlakte antigenen) en/of hepatitis C anti-lichamen.

12. Heeft een afspraak voor een medische behandeling (inclusief tandarts) tussen screening en follow-up bezoek.

13. Het gebruik van voorgeschreven medicijnen of medicijnen die bij de drogisterij (over-the-counter medicatie) verkrijgbaar zijn twee weken voor toediening van medicatie met uitzondering van paracetamol (tot aan 1.5 gram per dag).

14. Inschrijving aan een onderzoekstudie of inname van een experimenteel geneesmiddel 3 maanden vooraf aan de studie en niet meer dan 4 keer per jaar.

15. Op dit moment regelmatige gebruiker van illegale drugs of een voorgeschiedenis van drugs- of alcoholmisbruik of het gebruik van intranasale drugs (bijvoorbeeld cocaine).

Proefpersonen die een positieve drugs test of een positieve alcohol adem test hebben bij screening worden geëxcludeerd.

16. Donatie van bloed/plasma buiten de richtlijnen van Stichting Sanquin Bloedvoorziening.

17. Waarschijnlijk niet medewerkt aan de studie en/of slechte naleving verwacht wordt door de onderzoeker. Of niet consistent bereikbaar is in geval van nood.

18. Dagelijkse consumptie van xanthine-bevattende producten meer dan 8 eenheden. Bereid of instaat om zich te onthouden van de consumptie van xanthine-bevattende voedingsmiddelen of dranken vanaf 1 dag voorafgaand aan opname en gedurende het verblijf in de onderzoeksruimte. Een cafeïne eenheid is opgenomen in de volgende items: een kopje koffie, twee blikjes cola, een glas thee, * kopje energie drink (bijvoorbeeld Red Bull) of drie chocolade repen.

19. Bereid en instaat om zich te onthouden intensieve lichamelijk inspanning van screening tot aan follow-up bezoek.

20. Bereid en in staat om zich te onthouden van producten die alcohol bevatten vanaf 1 dag

voorafgaand aan opname en gedurende het verblijf in de onderzoeksruimte.

21. Bereid en in staat om zich te onthouden van producten die grapefruit of sterfruit, gedurende 2 dagen voor opname en gedurende het verblijf in de onderzoeksruimte.

22. Bereid en in staat om zich te onthouden van roken gedurende opname en verblijf in de onderzoeksruimte.

23. Manen die niet bereid zijn om zich te onthouden van onbeschermd geslachtsgemeenschap of donatie van sperma gedurende de studie en 3 maanden na de studie.

24. Partner van de man waar een zwangerschap gepland is binnen 3 maanden na dosering.

25. Niet geschikt wordt gevonden door de onderzoeker, om deel te nemen aan het onderzoek om andere redenen.

26. Bereid om zich te onthouden van het eten van St. Janskruid, een kruidenmiddel, van screening tot de laatste beoordeling.

Onderzoekopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	20-01-2011
Aantal proefpersonen:	16
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	midazolam
Generieke naam:	midazolam
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 03-12-2010

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)

Goedgekeurd WMO

Datum: 17-01-2011

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)

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	EUCTR2010-023425-38-NL
CCMO	NL34435.058.10