

Een fase 1 open label onderzoek bestaande uit 2 delen naar de farmacokinetiek en veiligheid van Firdapse® (3,4-diaminopyridine fosfaat) na toediening van enkelvoudige en meervoudige doseringen naar de dosisafhankelijke verhouding en accumulatie in gezonde vrijwilligers

Gepubliceerd: 23-02-2011 Laatste bijgewerkt: 27-04-2024

Primair: Het evalueren van de veiligheid en verdraagbaarheid van Firdapse na enkelvoudige en meervoudige doseringen
Secundair: Deel 1: Het bestuderen van de dosisgerelateerde PK-profiel van enkelvoudige, oplopende doseringen van Firdapse
Deel 2: Het...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON36156

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Firdapse® PK-studie in gezonde vrijwilligers

Aandoening

- Neuromusculaire aandoeningen

Synoniemen aandoening

LEMS, spierslapte

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: BioMarin Pharmaceutical Inc.

Overige ondersteuning: BioMarin Pharmaceutical Inc.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: amifampridine, Firdapse, LEMS

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- Farmacokinetiek
- Veiligheid

Secundaire uitkomstmaten

n.v.t.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De onderzoeksmedicatie die wordt toegediend, Firdapse® (Amifampridine (als fosfaat)) is een geregistreerd middel in de Europese Unie dat gebruikt wordt bij de behandeling van Lambert-Eaton myastheen syndroom (LEMS). LEMS is een zeldzame ziekte en veroorzaakt spierslapte in de armen en de benen en andere problemen, zoals spierpijn, stijfheid van de spieren, droge mond, dubbelzien, hangende oogleden, spreken met een dubbele tong, moeilijkheden met slikken en verminderde seksuele prestaties. Van het middel Firdapse® wordt verwacht dat het een bijdrage levert aan de behandeling van patiënten met LEMS door de zenuwen die invloed hebben op de spierfunctie te activeren.

Doel van het onderzoek

Primair:

Het evalueren van de veiligheid en verdraagbaarheid van Firdapse na enkelvoudige en meervoudige doseringen

Secundair:

Deel 1:

Het bestuderen van de dosisgerelateerde PK-profiel van enkelvoudige, oplopende doseringen van Firdapse

Deel 2:

Het evalueren van de stabiele situatie van PK-plasma en de accumulatie van amifampridine na meerdere dagen doseren

Het evalueren van de PK van 3-N-acetyl amifampridine in gezonde vrijwilligers na enkelvoudige en meervoudige doseringen van Firdapse

Exploratief:

Het bestuderen van de algehele activiteit van de N-acetyl transferase-enzymen op het metabolisme van amifampridine door de PK van amifampridine en 3-N-acetyl amifampridine te vergelijken : de activiteit van acetylafienotypering, genotypering van de NAT2 genpolymorfisme.

Onderzoeksopzet

Design:

Een open label, in 1 groep van 12 gezonde mannelijke of vrouwelijke vrijwilligers die een oplopende, enkelvoudige dosering ontvangen van Firdapse in deel 1 van de studie, en 1 groep van 4 gezonde mannelijke en vrouwelijke vrijwilligers en 1 groep van 10 gezonde mannelijke en vrouwelijke vrijwilligers die meervoudige orale doseringen (4 x per dag) van Firdapse ontvangen in deel 2.

Deel 1: dosisevenredigheidsstudie in 12 gezonde mannelijke en vrouwelijke vrijwilligers die 4 oplopende doseringen (5 mg, 10 mg, 20 mg en 30 mg) van Firdapse ontvangen op 4 aaneengesloten dagen. Twee snelle en twee langzame acetylatoeren zullen als eerst worden gedoseerd. De twee snelle acetylatoeren zullen de 30 mg doseringen op Dag 4 ontvangen. De twee langzame acetylatoeren zullen de 30 mg dosering op Dag 5 ontvangen. De overgebleven vrijwilligers krijgen deze dosering op Dag 7 toegediend.

Deel 2 (vrijwilligers 1-4, tenminste twee langzame acetylatoeren): meervoudige doseringen van Firdapse (20 mg), 4 x per dag (met intervallen van 4 uur) op Dag 1-3 en een laatste orale dosering Firdapse op Dag 4.

Procedures en handelingen:

Voor- en nakeuring: klinisch chemisch lab, vitale functies, lichamelijk onderzoek, ECG, tijdens de voorkeuring medische geschiedenis, fenotypering (6-uurs urinecollectie), EEG, keuring op het gebruik van verslavende middelen, zwangerschapstest (alleen vrouwen) en klinisch chemisch lab welke herhaald wordt bij binnenkomst.

Observatieperiode:

Deel 1 (twee snelle acetylatoeren): 1 periode in de kliniek van -17 uur voor dosering op Dag 1 tot 24 uur na dosering op Dag 4.

Deel 1 (twee langzame acetylatoeren): 1 periode in de kliniek van -17 uur voor dosering op Dag 1 tot 24 uur na dosering op Dag 5.

Deel 1 (8 overgebleven vrijwilligers): 1 periode in de kliniek van -17 uur voor dosering op Dag 1 tot 24 uur na dosering op Dag 7.

Deel 2 (vrijwilligers 1-4): 1 periode in de kliniek van -17 uur voor de eerste dosering op Dag 1 tot 24 uur na dosering op Dag 1.

Deel 2 (vrijwilligers 5-14): 1 periode in de kliniek van -17 uur voor de eerste dosering op Dag 1 tot 24 uur na dosering op Dag 4.

Bloedmonsters:

Deel 1:

Bloedmonsters voor plasma PK van amifampridine en 3-N-acetyl amifampridine: voor dosering en op 10, 20, 30, 45, 60, 75 minuten, en 1.5, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 16 en 24 uur na elke enkelvoudige dosering (de bloedmonsters voor dosering op Dag 2-3 [alle vrijwilligers], Dag 4 [alleen de snelle acetylatooren] zijn hetzelfde als de 24 uren monsters van de voorgaande dosering).

Deel 2 (vrijwilligers 1-4):

Bloedmonsters voor plasma PK van amifampridine en 3-N-acetyl amifampridine: Dag 1, dosering 1 en 3, voor dosering en op 10, 20, 30, 45, 60, 75 minuten, en 1.5, 2, 3, en 4 uur na elke dosering. Dosering 2 en 4: 0.5, 1, 1.5, 2 en 4 uur na dosering (het 4-uurs monster na de tweede dosering is hetzelfde als het bloedmonster dat wordt genomen voor doseren voor dosering 3). Dosering 3 zal worden toegediend na een snack, doseringen 1, 2 en 4 zullen worden toegediend na een maaltijd.

Deel 2 (vrijwilligers 5-14):

Bloedmonsters voor plasma PK van amifampridine en 3-N-acetyl amifampridine: Dag 1 en Dag 3, dosering 1 en 3 van iedere dag, voor dosering en op 10, 20, 30, 45, 60, 75 minuten, en 1.5, 2, 3, en 4 uur na elke dosering. Dosering 2 en 4: 0.5, 1, 1.5, 2 en 4 uur na dosering (het 4-uurs monster na de tweede dosering is hetzelfde als het bloedmonster dat wordt genomen voor doseren voor dosering 3). Dosering 3 zal worden toegediend na een snack, doseringen 1, 2 en 4 zullen worden toegediend na een maaltijd. Dag 2, monsters om te bepalen hoe laag de concentratie van de medicatie is voor doseren worden verzameld in de morgen (voor dosering van dosering 1) en in de middag (voor dosering van dosering 3). Dag 4, voor dosering en 10, 20, 30, 45, 60, 75 minuten en 1.5, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 16 en 24 uur na doseren.

Urineverzameling:

Voor

Acetylatiefenotypering: Tijdens de voorkeuring in een 6-uurs interval na een enkelvoudige orale dosering van cafeïne (150 mg).

Veiligheidsmaatregelen:

Deel 1:

Bijwerkingen door de gehele studie heen, vitale functies voor dosering in de morgen en 1, 3 en 12 uur na dosering. ECG voor dosering op Dag 1 en 2 uur na dosering op Dag 1-4. Klinisch chemisch lab op Dag 1 en Dag 3.

Deel 2 (vrijwilligers 1-4):

Bijwerkingen door de gehele studie heen, vitale functies voor dosering in de morgen en 1 en 3 uur na de eerste, tweede en derde dosering. ECG voor dosering en 1 en 2 uur na de eerste, tweede en derde dosering. Klinisch chemisch lab op Dag 1 en Dag 2.

Deel 2 (vrijwilligers 5-14):

Bijwerkingen door de gehele studie heen, vitale functies voor dosering in de morgen en 1 en 3 uur na de eerste, tweede en derde dosering op Dag 1 en Dag 2 en na de laatste dosering op Dag 4. ECG voor dosering op Dag 1 en 2 en 1 uur na de laatste dosering op Dag 4. Klinisch chemisch lab op Dag 1 en Dag 5 (bij vertrek).

Bioanalyse:

Analyse van de plasma Firdapse met een gevalideerde methode aangeleverd door de sponsor.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Actieve substantie: Amifampridine

Inschatting van belasting en risico

Procedures: pijn, lichte bloeding, blauwe plekken, mogelijk een infectie.

Contactpersonen

Publiek

BioMarin Pharmaceutical Inc.

105 Digital Drive
Novato, CA 94949
US

Wetenschappelijk

BioMarin Pharmaceutical Inc.

105 Digital Drive
Novato, CA 94949
US

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 man of vrouw

Leeftijd tussen 18 en 55, inclusief

BMI tussen 18 en 30 kg/m², inclusief

Niet rokend

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Lijidend 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 60 dagen voor start van dit onderzoek bloed is gegeven.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland
Status: Werving gestopt
(Verwachte) startdatum: 14-03-2011
Aantal proefpersonen: 26
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: 3,4-diaminopyridinefosfaat
Generieke naam: Amifampridine
Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 23-02-2011
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 08-04-2011
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	EUCTR2011-000596-13-NL
CCMO	NL35790.056.11