

Een dubbel blinde, placebo gecontroleerde en gerandomiseerde studie naar de veiligheid, verdraagbaarheid, farmacokinetisch profiel en cytochroom P450 interactie potentieel van enkel en meervoudige doseringen van tonabersat variërend van 240 mg tot 480 mg in gezonde vrijwilligers.

Gepubliceerd: 06-12-2010 Laatste bijgewerkt: 03-05-2024

to assess the single-dose safety, tolerability and pharmacokinetic profile of (6) individual doses of tonabersat ranging from 160 mg to 480 mg (or to dose-limiting toxicity (DLT)) in healthy subjects under the fasted or fed conditionsto assess the...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON36253

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

SAD/MAD/DDI studie.

Aandoening

- Hoofdpijnen

Synoniemen aandoening

Migraine

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Upsher-Smith Laboratories, Inc.

Overige ondersteuning: Farmaceutische Industrie

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Cytochrome P450, Tonabersat

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Farmacodynamiek : cognitive and psychomotor performance

Farmacokinetiek : plasma tonabersat, SB-277726, midazolam and

1-hydroxymidazolam, metoprolol and *-hydroxymetoprolol,

omeprazole plus

5'-hydroxy-omeprazole, caffeine paraxanthine and tolbutamide,

4-hydroxytolbutamide and carboxyltolbutamide concentrations, pharmacokinetic parameters

Safety : adverse events, vital signs, ECG-parameters, laboratory parameters, physical examination, telemetry,

EEG parameters,

audiometric parameters

Secundaire uitkomstmaten

Niet van toepassing.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De onderzoeksmedicatie die wordt toegediend, tonabersat is een nieuw middel dat mogelijk gebruikt kan worden bij de behandeling van migraine. De onderzoeksmedicatie bevindt zich nog in de ontwikkelingsfase. Migraine is een syndroom dat zich karakteriseert door aanvallen van kloppende hoofdpijn die 4 tot 72 uur (meestal 24 uur) aanhouden en die gepaard gaan met misselijkheid, overgeven en overgevoeligheid voor licht en geluid. Tonabersat is een nieuw middel dat een breder spectrum van activiteit heeft dan het meest gebruikte middel op dit moment, sumatriptan. Tevens mist tonabersat de ongewenste cardiovasculaire en neurotoxische effecten die bij sumatriptan worden waargenomen, waardoor tonabersat in potentie een goed middel tegen migraine is.

Doel van het onderzoek

to assess the single-dose safety, tolerability and pharmacokinetic profile of (6) individual doses of tonabersat ranging from 160 mg to 480 mg (or to dose-limiting toxicity (DLT)) in healthy subjects under the fasted or fed conditions

to assess the multiple-dose safety, tolerability and pharmacokinetic profile of (3) individual dose levels of tonabersat at steady state via a multiple ascending dose, consecutive group study in healthy subjects in fasted or fed conditions (to be determined after the SAD)

to assess the potential of tonabersat to undergo pharmacokinetic drug-drug interactions using a *cocktail* of CYP probe substrates at one of the doses of tonabersat evaluated at steady state under fasted or fed conditions

to assess the pharmacodynamics of tonabersat on CNS function using EEG measurements and cognitive and psychomotor performance testing

Onderzoeksopzet

Een gerandomiseerde, tweedelige, dubbel geblindeerde, placebo-gecontroleerde, enkelvoudige, meervoudig oplopende dosering drug-drug interactie studie. Deel 1 bestaat uit 6 cohorten van 5 gezonde mannelijke en 5 gezonde vrouwelijke vrijwilligers die allemaal een enkelvoudige orale dosis Tonabersat of placebo toegediend krijgen (8 personen actieve stof en 2 personen placebo); Cohort 2 heeft 2 perioden waarbij het effect van voeding op de opnamen wordt bekeken. Deel 2 bestaat uit 3 cohorten van acht gezonde mannelijke en 8 gezonde vrouwelijke vrijwilligers die allemaal een orale dosis Tonabersat of placebo toegediend krijgen (twaalf personen actieve stof en vier personen placebo) eenmaal daags gedurende 14 dagen.

Deel 2, cohort 4 bestaat uit een groep van 16 gezonde mannelijke vrijwilligers die allemaal een orale dosis Tonabersat of placebo toegediend krijgen (twaalf

personen actieve stof en 4 personen placebo) eenmaal daags gedurende 14 dagen een enkelvoudige orale dosis Midazolam, Metoprolol, Omeprazole, Caffeine en Tolbutamide op dag -1 en 13.

Procedures en beoordelingen

Keuring en nakeuring:

Medische achtergrond, demografische data, klinisch laboratorium, genotypering (deel 2, Cohort 4), controle op alcohol en verslavende middelen, HBsAg, anti HCV, anti HIV 1/2, zwangerschap, EEG (Deel 2, cohort 1-3), bloeddruk en hartslag, 12-lead electrocardiogram (ECG), lichamelijk onderzoek, CSSR, bijwerkingen waarvoor getekend is in het Informed Consent Form, voorgaande medicatie en tegelijk gebruikend met andere medicatie.

Toelating:

Controle op alcohol en verslavende middelen, bijwerkingen en andere tegelijk gebruikende medicatie.

Onderzoeksmedicatie en CYP probes

Nakeuring:

Klinisch laboratorium, zwangerschap, bloeddruk en hartslag, ademhalingsfrequentie, ECG, lichamelijk onderzoek, bijwerkingen en andere tegelijk gebruikende medicatie.

Deel1 Cohort 1 en 3-6: 13 dagen plus 2 ambulante dagen

Deel 1 Cohort 2: 1 of 2 periodes van 13 dagen gevolgd door 2 ambulante bezoeken na beide periodes

Part 2 Cohort 1 t/m 3: 26 dagen plus 2 ambulante dagen

Part 2 Cohort 4: 17 dagen

Onderzoeksproduct en/of interventie

Deel 1 (SAD) Cohort 1: een enkelvoudige orale dosis 240 mg tonabersat of placebo op Dag 1 zonder ontbijt Cohort 2 periode 1: een enkelvoudige orale dosis 320 mg tonabersat of placebo op Dag 1 zonder ontbijt Cohort 2 periode 2: een enkelvoudige orale dosis 320 mg tonabersat of placebo op Dag 1 na een vetrijk ontbijt Cohort 3: een enkelvoudige orale dosis 360 mg tonabersat of placebo op Dag 1 nuchter of na een (vetrijk) ontbijt Cohort 4: een enkelvoudige orale dosis 400 mg tonabersat of placebo op Dag 1 nuchter of na een (vetrijk) ontbijt Cohort 5: een enkelvoudige orale dosis 440 mg tonabersat of placebo op Dag 1 nuchter of na een (vetrijk) ontbijt Cohort 6: een enkelvoudige orale dosis 480 mg tonabersat of placebo op Dag 1 nuchter of na een (vetrijk) ontbijt Deel 2 (MAD) Cohort 1: een orale dosis van x mg tonabersat of placebo eenmaal daags op Dagen 1-14 nuchter of na een (vetrijk) ontbijt Cohort 2: een orale dosis van y mg tonabersat of placebo eenmaal daags op Dagen 1-14 nuchter of na een (vetrijk) ontbijt Cohort 3: een orale dosis van z mg tonabersat of placebo eenmaal daags op Dagen 1-14 nuchter of na een (vetrijk) ontbijt Deel 2 (DDI) Cohort 4: een orale dosis van xyz mg tonabersat of placebo eenmaal daags op Dagen 1-14 nuchter of na een (vetrijk) ontbijt, en een enkelvoudige orale dosis van 2 mg midazolam, 50 mg metoprolol, 150 mg caffeine, 40 mg omeprazole en 500 mg tolbutamide op Dagen -1 en 13.

Inschatting van belasting en risico

Voorafgaande onderzoeken met het zelfde middel werden gedaan in 221 gezonde vrijwilligers (148 mannen en 73 vrouwen) en 44 patienten met migraine. Bij deze onderzoeken met doseringen tot en met 200 mg 1 maal daags gedurende maximaal 14 dagen in vrijwilligers van < 60 jaar zijn de volgende bijwerkingen opgetreden: misselijkheid, diarree, slaperigheid, hoofdpijn, duizeligheid, draaierigheid en scotoma (dit is een vorm van zichtsverlies, een blinde vlek in het gezichtsveld). Tevens zijn er 4 ernstige bijwerkingen gerapporteerd: lage bloeddruk en epileptische aanval; verlaging van bloed kalium met uitdroging na overgeven en duizeligheid en ernstige migraine en spierzwakte aan de linkerkant aan het lichaam.

Het inbrengen van de verblijfscanule en het aanprikken kan pijnlijk zijn en kan soms een bloeditstorting tot gevolg hebben, maar het eigenlijke afnemen van bloed is pijnloos. Er kan een lichte bloeding en/of een infectie optreden. De kans dat deze complicaties zullen optreden is echter gering.

Contactpersonen

Publiek

Upsher-Smith Laboratories, Inc.

6701 Evenstad Drive
Maple Grove, Minnesota 55369
US

Wetenschappelijk

Upsher-Smith Laboratories, Inc.

6701 Evenstad Drive
Maple Grove, Minnesota 55369
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)

18 - 65 jaar, BMI 18 - 30 kg/m², niet-roker of lichte roker (minder dan 5 sigaretten per dag).

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Lijidend aan: hepatitis A, B of C, kanker of HIV/AIDS. Indien gedurende 60 dagen voorafgaand aan de start van dit onderzoek aan een ander geneesmiddelenonderzoek is deelgenomen. Indien gedurende de 90 dagen voor start van dit onderzoek bloed is gegeven, of indien gedurende 10 maanden voor de start van dit onderzoek meer dan 1,5 liter bloed is gegeven.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	05-01-2010
Aantal proefpersonen:	129

Werkelijke startdatum

Goedgekeurd WMO

06-12-2010

Eerste indiening

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

Datum:

14-12-2010

Eerste indiening

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

Datum:

09-02-2011

Amendement

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

Datum:

10-02-2011

Amendement

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

Datum:

07-06-2011

Amendement

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

Datum:

14-11-2011

Amendement

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

Datum:

14-12-2012

Amendement

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	EUCTR2010-023924-25-NL
CCMO	NL34545.056.10