

Dubbel blind, placebo gecontroleerd, gerandomiseerde studie om de veiligheid, verdraagbaarheid, farmacokinetiek en farmacodynamiek van oxathridine na een enkele orale toediening (tussen 0.5 en 100 mg) in gezonde vrijwilligers te beoordelen (deel 1); vervolgens worden de effecten bestudeerd van 3 verschillende orale doseringen van oxathridine op polysomnografie in vergelijking met difenhydramine en placebo in gezonde vrijwilligers (deel 2).

Gepubliceerd: 17-10-2013 Laatste bijgewerkt: 23-04-2024

Primair doel • Deel 1; Het bepalen van de klinische en biologische veiligheid en verdraagbaarheid van oxathridine na een enkele orale toediening van opklimmende doseringen van oxathridine (BP1.5375) in gezonde mannen. • Deel 2; Het bepalen van...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Slaapstoornissen (incl. subtypes)
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON38728

Bron

Verkorte titel

Veiligheid, farmacokinetiek en farmacodynamiek van BP1. 5375

Aandoening

- Slaapstoornissen (incl. subtypes)

Synoniemen aandoening

inslaap problemen, slaapstoornissen

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Bioprojet

Overige ondersteuning: Pharmaceutical Industry

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: eerst toediening in mensen, H3R agonist, oxathridine

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Deel 1:

- Bijwerkingen
- Hartslag, ademhalingsfrequentie en bloeddruk
- Lichamelijk onderzoek
- Klinisch laboratorium onderzoek
- 48-uur Holter ECG

Deel 2:

- Polysomnografie

Secundaire uitkomstmaten

Pharmacokinetische parameters

- Serum en urine levels van oxathridine en zijn inactieve metaboliet BP1.5658
- Tijd die nodig is om de maximale serum concentratie te bereiken (Tmax)
- Maximale serum concentratie (Cmax)
- Area Under the Curve (AUC) van de serum concentratie - tijd curve
- Terminale halfwaardetijd (T1/2)
- Volume van distributie in steady state (Vss) en in de terminale eliminatie fase (Vz)
- De hoeveelheid van oxathridine en van zijn grootste gemethyleerde metaboliet BP1.5658 uitgescheiden in urine (Ae en %fe)
- Renale klaring (Clr)

Pharmacodynamische parameters

- Oog beweging testen
- Body sway
- VAS zoals beschreven door Bond en Lader en Bowdle
- Visual Verbal Learning Test
- Polysomnografie (PSG)
- EEG
- Sustained Attention to Response Time (SART)
- Leeds slaap vragenlijst (LSEQ)

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Oxathridine (BP1.5375) is een partiële agonist van de histamine 3 receptor. Middelen die histamine 3 receptoren activeren remmen de release van endogene histamine uit de opslagplaatsen in de hersens en het maag-darmkanaal. Deze middelen kunnen mogelijke medicatie zijn voor de behandeling van verschillende stoornissen in het CZS zoals slaapstoornissen of neuropsychiatrische stoornissen, maar ook in de perifere weefsels zoals in het maag-darmkanaal of cardiovasculaire systemen.

Oxathridine (BP1.5375) is een partiele histamine H3 receptor agonist zonder effect op andere histamine receptor subtypes of andere receptoren. Preklinische data laat zien dat BP1.5375 de diepe slaap bevordert en de REM slaap reduceert in ratten en katten. Daarnaast bevordert het middel de diepe slaap na het beëindigen van een zolpidem behandeling in vergelijking met de reductie van de diepe slaap na de geleidelijke beëindiging van de zolpidem behandeling. Het middel kan ook angst verminderen. Er zijn momenteel nog geen klinische studies uitgevoerd met BP1.5375. Het doel van deze studie is het vaststellen van verdraagbaarheid, veiligheid, pharmacokinetiek en enkele pharmacodynamische parameters van BP1.5373 in mensen.

Diphenhydramine is een eerstengeneratie (H1R) antihistamine dat wordt voornamelijk gebruikt bij het behandelen van allergieën. Net zoals andere eerstengeneratie antihistamine heeft dit middel een krachtig hypnotisch effect, daarom wordt het ook dikwijls gebruikt als een niet recept-plichtig slaapmiddel. In deze studie is diphenhydramine gebruikt als een vergelijkingsmiddel.

Doel van het onderzoek

Primair doel

- Deel 1; Het bepalen van de klinische en biologische veiligheid en verdraagbaarheid van oxathridine na een enkele orale toediening van opklimmende doseringen van oxathridine (BP1.5375) in gezonde mannen.
- Deel 2; Het bepalen van effecten van een enkele dosering oxathridine, vergeleken met diphenhydramine 50 mg en placebo, op verschillende polysomnografische testen in gezonde mannelijke vrijwilligers.

Secundaire doelen

- Deel 1; Het bepalen van farmacokinetische parameters van oxathridine en zijn primaire metaboliet BP1.5658 in serum en urine.
- Deel 1; Farmacodynamisch effecten (zoals enkele psychometrische testen en EEG) van oxathridine te onderzoeken.
- Deel 1; Op basis van verdraagbaarheid, veiligheid en farmacodynamiek en

farmacokinetiek, drie doseringen te selecteren die kunnen worden bestudeerd in deel 2 van het onderzoek.

- Deel 1; Indien mogelijk de veiligheidsmarge van oxathridine te bepalen.
- Deel 2; Het bepalen van een actieve en veilige dosis range voor oxathridine die gebruikt kan worden in verder onderzoek.

Onderzoeksopzet

Een fase I/II studie, voor het eerste in mensen, in een enkel centrum en bestaand uit twee delen:

Deel 1: Dubbel blind, gerandomiseerd, placebo gecontroleerd, parallelle groepen, een enkele stijgende dosering, (range 0.5 mg tot 100 mg), in 6 groepen met ieder 8 vrijwilligers. Plus de mogelijkheid om twee extra groepen van 8 vrijwilligers (6 vrijwilligers op actieve medicatie en 2 op placebo) te onderzoeken.

Deel 2. Een 5-weg gekruist, dubbel blind, placebo en positieve gecontroleerde proof of concept studie, waarbij het effect van 3 verschillende doseringen oxathridine op polysomnografie (PSG) wordt onderzocht in 10 mannelijke vrijwilligers.

Onderzoeksproduct en/of interventie

n.v.t.

Inschatting van belasting en risico

Bij de keuring kunnen klinische significante aandoeningen aan het licht komen.

De studiedagen zijn intensief: CNS-batterij (oog beweging testen, Body sway, VAS zoals beschreven door Bond en Lader en Bowdle, Visual Verbal Learning Test, Polysomnografie (PSG), EEG, Sustained Attention to Response Time (SART), Leeds slaap vragenlijst (LSEQ)), bloedafnames, ECG, EEG, PSG, bloeddrukmetingen.

Van nieuwe middelen, zoals oxathridine, die voor het eerste in de mens worden toegediend, zijn nog niet alle bijwerkingen bekend. Er kunnen dus onverwachte bijwerkingen optreden. Effecten die samenhangen met de werking van een slaapmiddel zijn: slaperigheid, duizeligheid, moeheid en hoofdpijn. In honden bij hogere doseringen, waren hart ritme storingen gezien.

De meeste voorkomende bijwerkingen van difenhydramine zijn: slaperigheid, duizeligheid, droge mond, hartslag toenemen, wazig zien, misselijkheid, buikgriep, allergie, lage bloeddruk en geelzucht.

Soms krijgen mensen die besluiten mee te doen aan een onderzoek hoofdpijn, misselijkheid of duizeligheid. De oorzaak hiervan kan zijn dat u een tijd niet mag eten, geen koffie mag drinken of door de bloedafnames tijdens het

onderzoek.

Contactpersonen

Publiek

Bioprojet

Rue Rameau 9
Paris 75002
FR

Wetenschappelijk

Bioprojet

Rue Rameau 9
Paris 75002
FR

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. Getekend informed consent voorafgaand aan alle studieactiviteiten.
2. Gezonde mannen met de leeftijd tussen 18 en 45 jaar.
3. Mannen met minimaal lichaamsgewicht van 50 kg en body mass index (BMI) tussen 18.0 en 28.0 kg/m² (inclusief).

4. Gezonde vrijwilligers, gebaseerd op medische geschiedenis, lichamelijk onderzoek, complete klinische evaluatie en 12-lead ECG.
5. Normale arteriële bloeddruk en hartslag of, indien niet normaal, niet klinisch relevant voor de hoofdonderzoeker.
6. De proefpersonen zijn in staat om goed te communiceren met de onderzoeker in het Nederlands en de eisen van de studie te begrijpen.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Mensen met een voorgeschiedenis van cardiovasculaire, long, gastro-intestinale, hematologische, neurologische, psychiatrische, systemische of lokale infectie, of andere aandoeningen of ziekten die in de mening van de hoofdonderzoeker de veiligheid van mensen kan beïnvloeden, of direct effecten hebben op de resultaten van het onderzoek.
2. Voorgeschiedenis van syncope, orthostatische hypotensie, flauwvallen, vasovagale reactie.
3. Hematologie, klinische chemie, en urine onderzoek met klinisch significant abnormale waarden of resultaten bij de keuring.
4. Klinisch significant bevindingen bij het lichamelijk onderzoek bij de keuring.
5. 12-lead ECG met klinisch relevant afwijkingen bij de medische keuring.
6. Positief uitslag in de urine drugs testen.
7. Geschikte aderen voor intraveneuze punctie in minstens een arm.
8. Behandeling met geneesmiddelen of medicijnen (inclusief vaccins) of OTC (medicatie verkrijgbaar zonder recept of kruidengeneesmiddelen) vanaf 2 weken vóór de eerste dag van toediening van de onderzoeksmedicatie, behalve paracetamol (maximaal 1 g/dag).
9. Deelnemen in een ander geneesmiddelonderzoek binnen 3 maanden van ten voren of meer dan vier keer peer jaar op moment van de medische keuring.
10. Voorgeschiedenis of bewijzen van alcohol of drugs misbruik in drie jaar voorafgaand aan de medische keuring.
11. Voorgeschiedenis of bewijzen van aandoeningen en/of aanwezigheid van medische omstandigheden die de absorptie, distributie, metabolisme of verklaring van de studiemiddel kunnen belemmeren.
12. Mensen die hebben in de vorige 3 maanden meer dan 500 mL bloed of 300 mL plasma hebben gedoneerd, of hebben een chirurgische procedure hebben ondergaan.
13. Positief uitslag van de hepatitis (HBsAg, anti-HCV) test bij de medische keuring.
14. Positief uitslag van de HIV (1 en 2) test bij de medische keuring.
15. Voorgeschiedenis van een allergische reacties als gevolg van difenhydramine of antihistamine medicatie.
16. Mensen die meer dan 5 sigaretten per dag roken.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	29-10-2014
Aantal proefpersonen:	74
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	NA
Generieke naam:	difenhydramine
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	NA
Generieke naam:	oxathridine

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-10-2013
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-10-2013
Soort:	Eerste indiening

Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-10-2014
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	EUCTR2013-000697-30-NL
CCMO	NL44541.056.13