

# Een dubbel blinde studie met oplopende en meerdere doseringen, voor het evalueren van de veiligheid en verdraagbaarheid van GAL-021 in gezonde vrijwilligers.

Gepubliceerd: 19-06-2013 Laatste bijgewerkt: 22-04-2024

Primair:1) Het evalueren van de veiligheid en verdraagbaarheid van meerdere doseringen van GAL-021 in gezonde vrijwilligers. 2) Het evalueren van het farmacokinetisch profiel van meerdere doseringen van GAL-021 in gezonde vrijwilligers. 3) Het...

<b>Ethische beoordeling</b>	Goedgekeurd WMO
<b>Status</b>	Werving gestopt
<b>Type aandoening</b>	Luchtwegaandoeningen NEG
<b>Onderzoekstype</b>	Interventie onderzoek

## Samenvatting

### ID

NL-OMON41554

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

Een studie met oplopende, meerdere doseringen van GAL-021.

### Aandoening

- Luchtwegaandoeningen NEG

### Synoniemen aandoening

Ademhalingsstoornissen, Respiratoire insufficiëntie

### Betreft onderzoek met

Mensen

## Ondersteuning

**Primaire sponsor:** Galleon Pharmaceuticals, Inc

**Overige ondersteuning:** Galleon Pharmaceuticals Inc

## Onderzoeksproduct en/of interventie

**Trefwoord:** Farmacodynamiek, Farmacokinetiek, Geneesmiddeleninteractie, Respiratoire stimulatie

## Uitkomstmaten

### Primaire uitkomstmaten

Veiligheid: Veiligheids laboratorium testen (hematologie, klinische chemie en urineanalyse), vitale parameters, ECG parameters,

lichamelijk onderzoek, sedatie score, bloeddruk, hartslag, bijwerkingen en CSSRS.

### Secundaire uitkomstmaten

De PK parameters omvatten, maar zijn niet beperkt tot Cmax, AUCinf, and Tmax, en indien mogelijk, t\* for GAL-021 en CYP substanties.

De PD parameters omvatten teugvolume (TV), ademfrequentie, minuutventilatie (MV) , end-tidal CO2, en transcutane hemoglobine saturatie (SpO2).

## Toelichting onderzoek

### Achtergrond van het onderzoek

Deze studie is gericht op GAL-021 (een BK-channel antagonist); GAL-021 wordt ontwikkeld als intraveneus toegediend geneesmiddel voor acute stimulatie van de ventilatie in patiënten met respiratoire insufficiëntie. Dit onderzoek met meerdere doseringen, in gezonde mannen en vrouwen, is een eerste stap naar het onderzoeken van de veiligheid en verdraagbaarheid van GAL-021 gebruik in de situatie waarin een chirurgische patiënt klinisch opgenomen is. Herhaaldelijke doseringen met GAL-021 in combinatie met bupropion (CYP2B6) of midazolam zou voldoende moeten zijn om de

potentie van het middel om CYP-enzymen te induceren te begrijpen, en hiermee gepast klinisch gebruik van het middel in een poly-farmacie omgeving.

## **Doel van het onderzoek**

Primair:

- 1) Het evalueren van de veiligheid en verdraagbaarheid van meerdere doseringen van GAL-021 in gezonde vrijwilligers.
- 2) Het evalueren van het farmacokinetisch profiel van meerdere doseringen van GAL-021 in gezonde vrijwilligers.
- 3) Het evalueren van het farmacodynamisch effect op vaste intervallen van meerdere doseringen van GAL-021 in gezonde vrijwilligers.

Secundair:

- 1) Het evalueren van de potentie van GAL-021 om metabole inductie te veroorzaken, indien een CYP2B6 substraat mede wordt toegediend.
- 2) Het evalueren van de potentie van GAL-021 om metabole inductie te veroorzaken, indien een CYP3A4 substraat mede wordt toegediend

Exploratief:

Het onderzoeken van het data verzamelings methode om slaap te monitoren met een NOX-T3 polysomnografisch system in een omgeving met meerdere mensen.

## **Onderzoeksopzet**

Een dubbelblind onderzoek met oplopende, meerdere doseringen, om de veiligheid en verdraagbaarheid van GAL-021 in gezonde vrijwilligers te evalueren.

## **Onderzoeksproduct en/of interventie**

Bupropion, midazolam en GAL-021

## **Inschatting van belasting en risico**

Bupropion toediening: de bijwerkingen die geassocieerd worden met dit geneesmiddel zijn slapeloosheid, hoofdpijn, duizeligheid, tremor, concentratiestoornis, depressie, opwinding, agitatie, angst, gastr-intestinale bijwerkingen (zoals misselijkheid, braken, buikpijn, obstipatie), droge mond, smaakstoornissen, koorts, transpiratie, acuut exantheem, jeuk, urticaria en anorexie.

Midazolam toediening: de bijwerkingen die geassocieerd worden met dit geneesmiddel zijn slaperigheid, spierzwakte, duizeligheid, verwardheid, vermoeidheid, dubbelzien, gastro-intestinale bijwerkingen, vermeerderde eetlust, huidreactie.

GAL-021 toediening: In eerdere studies met dit middel werden in gezonde vrijwilligers de volgende bijwerkingen gerapporteerd: infusie gerelateerde reacties (branderig gevoel), hoofdpijn, nasofaryngitis (verkoudheidsymptomen), misselijkheid, pijn rond de katheterlocatie (pijn op de locatie waar farmaco-kinetische samples worden verzameld), duizeligheid, braken, buikpijn, hyperventilatie en diaree. De ernst van deze adverse events werd geschaald als mild tot matig.

Soms treedt een allergische reactie op bij mensen die een geneesmiddel toegediend krijgen (bijvoorbeeld uitslag, kortademigheid, plotselinge bloeddrukdaling, versnelde polsslag en zweten)

Venapunctie: het inbrengen van een katheter voor toediening van (studie) geneesmiddelen en bloed afname voor tests kan pijn en ongemak veroorzaken zoals bloedingen, blauwe plekken, duizeligheid, flauwvallen, inflammatie van het bloedvat en infectie.

Naar verwachting is er geen voordeel voor de proefpersonen te behalen in deze studie. De ontwikkeling van GAL-021 kan mogelijk bijdragen aan de therapeutische mogelijkheden voor behandeling van respiratoire insufficiëntie.

## Contactpersonen

### Publiek

Galleon Pharmaceuticals, Inc

Witmer Rd 213  
Horsham PA 19044  
US

### Wetenschappelijk

Galleon Pharmaceuticals, Inc

Witmer Rd 213  
Horsham PA 19044  
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)

1. Proefpersoon moet akkoord gaan in de vorm van een geschreven informed consent en zich kunnen houden aan de dosis en onderzoeksdagen.
2. Proefpersoon is man of vrouw tussen de 30 en 60 jaar oud.
3. Proefpersoon weegt tussen de 70 en 120 kg.
4. Proefpersoon heeft een Body Mass Index [gewicht/lengte<sup>2</sup> (kg/m<sup>2</sup>)] van 25 tot 35 kg/m<sup>2</sup>.
5. Vrouwelijke proefpersonen moeten:
  - a. Postmenopausaal (gedefinieerd als 12 maanden geen menstruatie, met een oestradiol van <30 pmol/L) en FSH concentraties overeenkomstig met postmenopausaal zijn.
  - b. Operatief gesteriliseerd tenminste 3 maanden voor baseline (gedocumenteerde hysterectomy of tubusligatie) met een negatief serum  $\beta$ -hCG. Vrouwen mogen geen borstvoeding geven en niet lacteren 1 jaar voor en na afronden van de studie.
  - c. Premenopauzaal en, indien niet gesteriliseerd, akkoord gaan om medisch geaccepteerd anticonceptie te gebruiken vanaf 3 maanden voor de keuring (of aan geheelonthouding doen), en tevens akkoord gaan om anticonceptie te gebruiken tijdens de studie en 2 maanden na het stoppen van de studie. Adequate anticonceptie bestaat uit een van de volgende:
    - I. Stabiele orale, transdermale, injecteerbare, of vertraagde afgifte vaginale anticonceptie zonder dat er doorbraakbloedingen zijn geweest 3 maanden voor de medische keuring. Daarnaast moet tijdens de studie een condoom en/of spermadodend glijmiddel (indien op de markt in het betreffende land) gebruikt worden.
    - II. Intra-uterien systeem (minstens 2 maanden voor de keuring ingebracht). Daarnaast moet tijdens de studie een condoom en/of spermadodend glijmiddel (indien op de markt in het betreffende land) gebruikt worden.
- NOTE: Vasectomie van de partner wordt niet beschouwd als adequate anticonceptie and een van de twee bovengenoemde criteria moet aan voldaan worden.
- III. Condoom (man of vrouw) met spermadodend glijmiddel (indien op de markt in het betreffende land).
- IV. Pessarium of cervixkapje met spermadodend glijmiddel (indien op de markt in het betreffende land) en condoom (mannen).
6. Proefpersoon heeft geen klinische of electrocardiografische aanwijzingen van ischaemisch

hartlijden, zoals vastgesteld door de onderzoeker, met normale intervallen op ECG voor het geslacht. Het 12-lead ECG op de keuring heeft intervallen binnen de referentiewaarde voor het geslacht (QTcF voor mannen  $\leq 450$  msec, PR interval voor mannen  $\leq 220$  msec, QTcF voor vrouwen  $\leq 450$  msec, PR interval voor vrouwen  $\leq 200$  msec). Elk ECG wordt beoordeeld door de onderzoeker of sub-onderzoeker op basis van gestandaardiseerde procedures.

7. De klinische laboratorium testen (CBC, stolling, chemie en urineanalyse) van de proefpersoon zijn binnen normale waarden of zijn als klinisch aanvaardbaar beoordeeld door de onderzoeker op basis van breder bereik aan waarden, opgesteld door de sponsor (Appendix 2). Echter, de leverfunctietesten namelijk AST, ALT, mogen op de keuring en dag -1 niet boven de normale waarden zijn. Er mag geen herbepaling van deze testen worden uitgevoerd.

8. Vitale waarden van de proefpersoon behoren de volgende waarden te hebben: (Wanneer de waarden afwijken, dan kan de proefpersoon worden geïncludeerd als de waarden klinisch aanvaardbaar zijn voor de onderzoeker en sponsor.)

9.
  - a. lichaamstemperatuur tussen 35.5 en 37.5 gr C.
  - b. systolische bloeddruk tussen 90 en 150 mmHg
  - c. diastolische bloeddruk tussen 40 en 100 mmHg
  - d. polsslag tussen 50 en 100 slagen per minuut
10. Niet-gesteriliseerde mannen moeten als anticonceptie condooms met spermadodend middel (indien verkrijgbaar in het land) gebruiken, of dubbele barriere anticonceptie of zich onthouden van seksuele gemeenschap, tijdens de gehele duur van het onderzoek en tot 3 maanden na de laatste toediening van de medicatie.
11. Proefpersoon mag geen klinisch significante ziekte hebben, welke de evaluatie van de studie zou kunnen verstoren.

## **Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)**

1. Het hebben van een huidige psychiatrische aandoening, waarvoor dagelijks gebruik van medicatie nodig is, waaronder behandelde of niet-behandelde schizofrenie, huidige of recent behandelde depressieve stoornis of een Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS), wijzend op het hebben van suicidale gedachten of gedrag
2. Een verleden van een angststoornis, waaronder paniekaanvallen, depressie, dwangstoornissen, een fobie met repercussie op het dagelijks functioneren, sociale fobie en paranoia.
3. Een verleden van alcoholmisbruik (gemiddeld meer dan 2 eenheden alcohol per dag) in de afgelopen 2 jaar.
4. Een verleden van roken in het afgelopen jaar.
5. Een positieve drugsscreening tijdens de keuring of check-in.
6. Positieve bloedtest voor HIV, hepatitis B of hepatitis C tijdens de keuring.
7. Een donatie van volbloed of significant bloedverlies in de afgelopen 60 dagen voor de keuring of donatie van plasma in de afgelopen 7 dagen voor de keuring.
8. Een verleden van een stollingsstoornis.

9. Een verleden van dyspneu, astma, tuberculosis, COPD, obstructief slaapapneu of een andere ventilatoire of respiratoire aandoening.
10. Een behandeling met een ander experimenteel middel in de afgelopen 3 maanden voor dosering of deelname aan meer dan 4 geneesmiddelonderzoeken binnen 1 jaar voor de keuring.
11. Het niet kunnen uitvoeren van een aanvaardbare spirometrie van voldoende kwaliteit en het hebben van van een FEV1 < 80% van de voorspelde waarde voor de leeftijd, het geslacht en lengte, volgens de standaard, ATS, ECCS, criteria.
12. Drugsmisbruik in de afgelopen 3 jaar.
13. Een sterke gezichtsbeharig, welke het correct passen en afsluiten van een gezichtsmasker onmogelijk maakt.
14. Elke heelkundige of medische aandoening, welke een mogelijk significant effect zou kunnen hebben op de distributie, het metabolisme of excretie van het geneesmiddel. De volgende aandoeningen moeten hierbij met de sponsor worden besproken alvorens deelname aan de studie:
  - a. een verleden van pancreatitis of pancreasletsel;
  - b. een verleden van of het hebben van een lever ziekte of leverletsel;
  - c. een verleden van verminderde nierfunctie op basis van een significante stijging van creatinine, BUN/ureum, urinair albumine of klinisch significante cellulair urinaire afwijking; of
  - d. een verleden van urinaire obstructie of moeite met urineren.
15. Een infectieuze aandoening in de afgelopen 4 weken voor de keuring, welke volgens de onderzoeker een repercussie kan hebben op de geschiktheid voor deelname aan de studie.
16. Medewerkers van de studie of familie van medewerkers van de studie.
17. Proefpersonen met doorgemaakte allergische reactie (voedsel, geneesmiddelen, atopie of asthmatische episodes), welke volgens de onderzoeker en sponsor deelname aan de studie zullen verstoren.
18. Een verleden van kwaadaardige tumoren.
19. Een persoonlijke of familie voorgeschiedenis van maligne hyperthermie.
20. Een persoonlijke of familie voorgeschiedenis van ritmestoornissen of geleidingsstoornissen op ECG.
21. Proefpersoon met dagelijks gebruik van meer dan 6 cafeïne houdende dranken (koffie, thee, cola, red bull, etc), elke 40 ml, of cafeïne houdend voedsel (chocolade, ijs, koekjes), elk 45 gram.
22. Proefpersonen die drugs of stoffen hebben gebruikt die CYP450 enzymen inhiberen (binnen 10 dagen) of induceren (binnen 28 dagen) voor de eerste dosis.
23. Proefpersonen die monoamine oxidase inhibitoren hebben gekregen binnen 28 dagen voor start van de studie.
24. Proefpersonen die hormoonvervangende therapie krijgen, of gevoelig zijn voor benzodiazepines, midazolam of bupropion.
25. Proefpersonen die, naar mening van de onderzoeker, niet in staat zijn optimaal te participeren in het onderzoek.
26. Vrouwen die zwanger zijn, de intentie hebben om zwanger te worden (binnen 3 maanden na het einde van de studie), of die borstvoeding geven.

# Onderzoeksopzet

## Opzet

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

## Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	01-10-2013
Aantal proefpersonen:	36
Type:	Werkelijke startdatum

## In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Bupropion
Generieke naam:	Bupropion
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Dormicum
Generieke naam:	Midazolam
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	GAL-021
Generieke naam:	GAL-021

## Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 19-06-2013  
Soort: Eerste indiening  
Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO  
Datum: 23-07-2013  
Soort: Eerste indiening  
Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO  
Datum: 11-03-2015  
Soort: Amendement  
Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO  
Datum: 20-03-2015  
Soort: Amendement  
Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO  
Datum: 22-04-2015  
Soort: Amendement  
Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO  
Datum: 28-05-2015  
Soort: Amendement  
Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO  
Datum: 29-05-2015  
Soort: Amendement  
Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO  
Datum: 17-06-2015  
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

<b>Register</b>	<b>ID</b>
EudraCT	EUCTR2013-002427-41-NL
CCMO	NL45121.056.13