

Dubbel-blinde, placebo gecontroleerde, gerandomiseerde studie met een eenmalige oplopende dosering om de verdraagbaarheid, veiligheid, farmacokinetiek, farmacodynamiek, absolute biobeschikbaarheid, massa balans en metabolisme van ACT-541468 in gezonde mannen te onderzoeken.

Gepubliceerd: 08-01-2015 Laatste bijgewerkt: 21-04-2024

- Om de tolerantie en veiligheid van oplopende eenmalige orale doses van ACT-541468 bij gezonde mannelijke proefpersonen te evalueren.
- Om de enkelvoudige orale dosis farmacokinetische (PK) en PD eigenschappen van ACT-541468 bij gezonde mannelijke...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON41910

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Veiligheid en verdraagbaarheid van ACT541468

Aandoening

- Overige aandoening

Synoniemen aandoening

slaapstoornissen, slapeloosheid

Aandoening

Sleep disorders

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Actelion Pharmaceuticals

Overige ondersteuning: Actelion Pharmaceuticals

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Eerste toediening bij de mens, Farmacokinetiek&Farmacodynamiek, Slaapstoornissen, Veiligheid&Verdraagbaarheid

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Concentraties van ACT-541468 en zijn metabolieten en radioactiviteit in volbloed en plasma per tijdstip zullen worden samengevat per dosis voor aantal waarnemingen, rekenkundig gemiddelde, minimum, mediaan, maximum, standaarddeviatie (SD), standaardfout (SE), en 95% betrouwbaarheidsinterval (BI) van het gemiddelde.

Dosisproportionaliteit wordt beoordeeld voor ACT-541468 doses (formulering A) met de machtsmodel beschreven door Gough et al., [Gough 1995] die wordt toegepast op de log-e AUC_{0-*} en C_{max} gegevens. Een puntschatting en 90% CI zal worden bepaald voor de helling van het populatiegemiddelde.

Verschillen tussen formulering A (referentie) en formulering B (test) voor

AUC₀₋₈, AUC₀₋₂₄, AUC_{0-t}, AUC_{0-*}, C_{max}, C_u / C, en t* zullen worden onderzocht

met behulp van de verhouding van geometrische gemiddelden (absoluut) en haar 90% CI. Verschillen tussen formulering A en formulering B voor t_{max} zullen worden onderzocht met behulp van de mediaan verschil en zijn 90% CI.

- Individuele absolute biologische beschikbaarheid zal genoteerd worden per subject nummer en samengevat als aantal waarnemingen, rekenkundig gemiddelde en de 95% CI, minimum, mediaan, maximum, SD en CV (%).
- De absolute biologische beschikbaarheid (F) wordt berekend met behulp van de geometrische gemiddelden van AUC_{0-*}

Alle PK parameters van ¹⁴C-gelabeld ACT-541468 (inclusief CL, V_{ss}, en de cumulatieve excretie in de urine en ontlasting) zal worden gepresenteerd zoals hierboven beschreven.

Indien van toepassing, de individuele concentratie van ACT-541468 in de urine zal worden vermeld per verzamelinterval per dosis en deelnemer en samengevat per dosis als aantal waarnemingen, rekenkundig gemiddelde, minimum, mediaan, maximum, SD, SE, CV_b (%), en 95 % CI van de gemiddelden. Percentage van de totale dosis uitgescheiden (ongewijzigd en gemetaboliseerd) in urine en CLR zullen ook worden opgenomen en samengevat behalve dat ook het geometrische gemiddelde en 95% CI zal worden berekend.

Individuele PD gegevens zullen worden gegeven per dosis, formulering, en deelnemer. Op elk tijdstip, zullen absolute waarden en verandering ten opzichte van baseline van PD variabelen worden samengevat met het rekenkundig

gemiddelde, mediaan, SD, SE, 95% CI, minimum en maximum.

De behandelde set zal worden gebruikt om alle veiligheidsanalyses uit te voeren.

Alle AE's en SAE's worden gecodeerd met behulp van de MedDRA woordenboek

(versie 17.1 of een recentere versie, indien beschikbaar).

ECG-afwijkingen zullen worden gecodeerd met behulp van de clinical data

interchange standards consortium terminologie.

Veiligheid en verdraagbaarheid gegevens zullen worden genoteerd en descriptief samengevat.

Secundaire uitkomstmaten

NA

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De neuropeptiden orexine-A en orexine-B worden gesynthetiseerd door een discreet aantal neuronen (~ 3500 in rat, ~ 70.000 man) in de laterale hypothalamus gebieden (LHA) en werken in op het snijvlak van de slaap, energie homeostase, en beloning / aversie systemen van de hersenen. Endogene orexines activeren twee nauw verwante G-proteïne gekoppelde receptoren, de orexine-1 (OX1) en de orexine-2 (OX2) receptoren, wat leidt tot tijdelijke verhoging van de intracellulaire calciumconcentraties in projectie neuronen met orexin receptoren. In slapeloosheid patiënten, de duale orexine receptor antagonist almorexant verbeterde dosis-afhankelijk de slaap efficiëntie en totale slaaptijd door het verminderen van latentie van aanhoudende slaap en ontwaken na inslapen. Meervoudige doses dierstudies toonden geen verminderde werkzaamheid over de tijd. De dubbele orexine receptor antagonist suvorexant is goedgekeurd voor de behandeling van slapeloosheid gekenmerkt door problemen met inslapen en / of doorslapen. Slapeloosheid (als ongepast nachtelijk wakker zijn) beïnvloedt 10-15% van de Amerikaanse bevolking chronisch, tot een derde heft er af en toe last van. Slapeloosheid heeft een breed scala aan effecten op de kwaliteit van leven en wordt geassocieerd met een verhoogd risico op ongevallen en chronische gezondheidsproblemen. Momenteel zijn standaard

slapeloosheid behandelingen voornamelijk γ -aminoboterzuur-A receptor modulators, die slaap oproepen door het verhogen van non-REM-slaap, maar het verminderen van de REM-slaap. Ze kunnen ook cognitieve prestaties verminderen, evenals motorische vaardigheden, en het evenwicht bij het wakker. Dit laatste is van bijzonder belang voor oudere volwassenen omdat vallen een primaire oorzaak van letsel is in deze populatie. Orexine receptor antagonisten zouden deze bijwerkingen moeten minimaliseren, omdat de orexine receptoren zich niet in het cerebellum of de vestibulaire kernen bevinden, waar balans en locomotorische activiteit gecontroleerd wordt. ACT-541468 is een krachtige en selectieve orexine receptor antagonist die het effect van de orexine neuropeptiden bij zowel OX1 en OX2 receptoren blokkeert. Het orexin systeem is betrokken bij de regulatie van slaap en opwindings van het centrale zenuwstelsel en wordt momenteel ge-target op de ontwikkeling van nieuwe therapieën voor slaapstoornissen. ACT-541468 verlaagt wakker zijn terwijl het behoud van natuurlijke slaappatronen bij ratten en honden geeft en is dus een potentiële kandidaat voor de behandeling van slapeloosheid.

Doel van het onderzoek

- Om de tolerantie en veiligheid van oplopende eenmalige orale doses van ACT-541468 bij gezonde mannelijke proefpersonen te evalueren.
- Om de enkelvoudige orale dosis farmacokinetische (PK) en PD eigenschappen van ACT-541468 bij gezonde mannelijke proefpersonen te onderzoeken.
- Om dosisproportionaliteit over verschillende doses van ACT-541468 onderzoeken.
- Om de relatieve PK eigenschappen van twee orale formuleringen van ACT-541468 evalueren na een enkelvoudige dosis bij gezonde mannelijke proefpersonen.
- Om de absolute biologische beschikbaarheid van een eenmalige orale dosis van ACT-541468 in vergelijking met een iv toediening van ¹⁴C-gelabeld ACT-541468 tracer te onderzoeken .
- Om de snelheid en de routes van de eliminatie van een enkele orale dosis van een ¹⁴C-gelabeld ACT-541468 tracer en de massabalans in de urine en ontlasting te onderzoeken.
- Om de PK van totale radioactiviteit (tracer) in bloed en plasma na orale toediening van ¹⁴C-gelabeld ACT-541468 te onderzoeken.
- Het identificeren en kwantificeren van ACT-541468 metabolieten in plasma, urine en ontlasting.

Onderzoeksopzet

Dit is een single-center, dubbelblinde, gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde fase 1 studie met een oplopende eenmalige orale dosis. Daarnaast omvat de studie een biocomparatie deel, een absolute biobeschikbaarheid deel en een massabalans en metabolisme deel. Elke dosis groep zal worden onderzocht in een nieuwe groep van acht gezonde mannelijke proefpersonen (zes op actieve medicatie en twee op placebo). Als zeven dosis groepen zullen worden uitgevoerd, zullen 56 gezonde mannelijke proefpersonen worden geïncludeerd.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Bij elke dosis zullen zes proefpersonen een enkele orale dosis van ACT-541468 (formulering A) ontvangen en twee proefpersonen een enkele orale dosis van bijpassende placebo. Voor het biocomparison deel, de tweede dosis groep, zullen proefpersonen deelnemen in twee verschillende behandelperiodes, gescheiden door een wash-out periode van 10-14 dagen tussen studiemedicatie administraties. In een dubbelblind, gerandomiseerde, cross-over ontwerp zullen zes proefpersonen een enkele orale dosis van ACT-541468 formulering A en een enkele orale dosis van ACT-541468 formulering B krijgen. Twee proefpersonen op placebo ontvangen de bijpassende placebo's in beide behandelingsperiodes. Deelnemers in de absolute biologische beschikbaarheid in de vierde dosis groep krijgen een enkele orale dosis van ACT-541468 (formulering A), gevolgd door een 2,3 ug (250 nCi) van de met ¹⁴C gemerkte ACT-541468 tracer als een korte iv infusie. Deelnemers in de massabalans in de derde dosis groep krijgen een enkele orale dosis van ACT-541468 (formulering A), gevolgd door een orale toediening van 15 ml van 2,3 ug (250 NCI) van de ¹⁴C-gelabeld ACT-541468 tracer. Formulering A: ACT-541468 als het hydrochloridezout, harde capsules voor orale toediening geformuleerd in sterktes van 5 mg, 25 mg en 100 mg. Formulering B: ACT-541468 als de vrije base, lipide gebaseerde vloeistof gevulde zachte capsules voor orale toediening geformuleerd in de sterkte van 25 mg.

Inschatting van belasting en risico

Belasting:

- De deelnemers moeten vasten van ten minste 10 uur voorafgaand aan de toediening van het geneesmiddel tot 3,5 uur daarna.
- De inname van vloeistoffen is niet toegestaan vanaf 1 uur vóór tot 1 uur na orale studie toediening van het geneesmiddel.
- Roken en het gebruik van grapefruit of grapefruitsap wordt niet toegestaan vanaf de screening tot de follow-up. Het drinken van alcoholische dranken en xanthine bevattende dranken (zoals koffie, thee, cola, cacao, Red Bull) of voedsel is niet toegestaan van ten minste 48 uur voorafgaand aan de kliniek opname en tijdens de behandelingsperiode(s).
- Vanaf de screening tot de follow-up moeten de proefpersonen zich onthouden van zware fysieke inspanning, lichamelijk werk, inspannende sportactiviteiten (duursport), en activiteiten die het circadiane ritme te verstoren.
- Op de dag(en) van de studie toediening dient de proefpersoon in een zittende positie te blijven van ongeveer 5 min vóór en tot 4 uur na inname van studiemedicatie, behalve voor de body sway meting (uitgevoerd in staande positie), meting van de vitale functies (twee pre-dosis metingen, uitgevoerd in rugligging), ECG en EEG (uitgevoerd in rugligging), of naar het toilet gaan.
- Subjects moeten verschillende farmacodynamische tests en vragenlijsten uitvoeren.

Risico:

-In dierstudies met ACT-541468 werd bij zeer hoge doses (veel hoger dan die in deze studie) een daling van de lichaamstemperatuur en hartslag waargenomen. Wij zullen de hartslag, lichaamstemperatuur en bloeddruk regelmatig te meten tijdens de studie.

-Bij deze hoge doses werden ook enkele effecten waargenomen op de lever. Als gevolg hiervan werd de lever vergroot. We zullen de leverfunctie meten door het analyseren van bloedmonsters tijdens de studie.

-Omdat ACT-541468 is niet getest bij de mens tot nu toe, zijn niet alle bijwerkingen nog bekend. Gebaseerd op het feit dat het wordt ontwikkeld als een slaapmiddel kunnen effecten die hieraan gerelateerd zijn, zijn: slaperigheid, duizeligheid, vermoeidheid en verminderde alertheid. Meer ernstige gevolgen zouden kunnen zijn narcolepsie achtige symptomen, kataplexie, of zwakke spieren. Er kunnen ook onverwachte bijwerkingen optreden.

-De risico's gerelateerd aan het gebruik van radioactief materiaal zijn minimaal in dit onderzoek vanwege de zeer kleine geplande radioactieve dosis (tracer) van 9,25 kilobecquerel (kBq), overeenkomend met 250 nanocurie (NCI) die wordt toegediend. Een gemiddeld volwassen menselijk lichaam bevat als natuurlijke ¹⁴C achtergrond straling ongeveer 100 nCi, een kortstondige blootstelling aan 250 nCi van een ¹⁴C-gemerkte verbinding wordt beschouwd als zeer veilig - een verwaarloosbaar niveau van straling. Daarom vragen de regelgevende instanties geen formele aanvraag met dierlijke dosimetrie gegevens om een dergelijke laag niveau van ¹⁴C-onderzoek bij menselijke proefpersonen mogelijk te maken.

Contactpersonen

Publiek

Actelion Pharmaceuticals

Gewerbstrasse 16
Allschwil CH-4123
CH

Wetenschappelijk

Actelion Pharmaceuticals

Gewerbstrasse 16
Allschwil CH-4123
CH

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)

- Ondertekende toestemmingsverklaring, in de lokale taal, voorafgaand aan de eerste studie-gerelateerde procedure.
- Gezonde mannelijke proefpersonen in de leeftijd tussen 18 en 45 jaar (inclusief) bij de screening.
- Hematologie, klinische chemie, en urineonderzoeks resultaten niet klinisch relevante afwijkend van de normaalwaarden bij de screening.
- Geen klinisch significante bevindingen bij lichamelijk onderzoek bij de screening.
- Body mass index (BMI) tussen 18,0 en 30,0 kg / m² (inclusief) bij de screening.
- De systolische bloeddruk 100-145 mmHg, diastolische bloeddruk 50-90 mmHG, en hartslag 45-90 slagen per minuut (inclusief) gemeten bij de screening van de dominante arm na 5 min in rugligging.
- 12-lead ECG zonder klinisch relevante afwijkingen in rugligging bij de screening.
- Negatieve resultaten van alcohol blaastest en urine drug screen bij de screening en op dag 1.
- Mogelijkheid om goed te communiceren met de onderzoeker in de lokale taal, en de eisen van de studie te begrijpen en hieraan te voldoen.
- Alleen voor deelnemers in de massabalans en het metabolisme deel (derde dosis groep): deelnemers moeten een regelmatig (dagelijks) defaecatiepatroon hebben.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Voorgeschiedenis van flauwvallen, collaps, syncope, orthostatische hypotensie, of vasovagale reacties.
- Aders niet geschikt voor intraveneus prikken aan beide armen (bijvoorbeeld, aders die moeilijk zijn te vinden, te bereiken of doorboren, aders met een neiging tot scheuren tijdens

of na de punctie).

- De behandeling met voorgeschreven medicatie (waaronder vaccins) of over-the-counter (OTC) geneesmiddelen (inclusief kruidengeneesmiddelen, zoals Sint-Janskruid) binnen 2 weken voorafgaand aan de (eerste) toediening van het onderzoeksmiddel.
- De behandeling met een ander onderzoeksmiddel binnen de 3 maanden voorafgaand aan de screening of deelname in meer dan vier experimentele geneesmiddel studies binnen 1 jaar voorafgaand aan de screening.
- Geschiedenis of klinische tekenen van alcoholisme of drugsmisbruik in een periode van 3 jaar voorafgaand aan de screening.
- Geschiedenis of klinisch bewijs van een ziekte en / of het bestaan van een chirurgische of medische aandoening, die kunnen interfereren met de absorptie, distributie, metabolisme of excretie van de studie medicijnen (blindedarmoperatie en herniotomy toegestaan; cholecystectomie niet toegestaan).
- Overmatige consumptie van cafeïne, gedefinieerd als ≥ 800 mg per dag bij de screening.
- Roken binnen 3 maanden voor screening en het onvermogen om niet te roken in de loop van de studie (van screening tot follow-up).
- Verlies van 250 ml of meer bloed, of een equivalente hoeveelheid plasma, binnen de 3 maanden voorafgaand aan de screening.
- Positieve resultaten van het hepatitis serologie, met uitzondering van gevaccineerde proefpersonen en doorgemaakte, maar genezen hepatitis, bij de screening.
- Positieve resultaten van de HIV-serologie bij de screening.
- Bekende overgevoeligheid voor één van de hulpstoffen van de geneesmiddel formuleringen.
- Modified Zwitserse Narcolepsie Schaal totale score <0 bij screening of een voorgeschiedenis van narcolepsie en kataplexie.
- Elke omstandigheid of omstandigheden, die, naar het oordeel van de onderzoeker, een volledige deelname aan de studie of de naleving van het protocol kan beïnvloeden.
- Juridische arbeidsongeschiktheid of beperkte rechtsbevoegdheid bij de screening.
- Alleen voor deelnemers in de massabalans en het metabolisme deel (derde dosis groep) of de absolute biologische deel (vierde dosis groep): Blootstelling aan straling, met inbegrip van die van de huidige studie, met uitzondering van de achtergrond straling, maar met inbegrip van diagnostische stralen en andere medische blootstellingen, van meer dan 5 mSv in de afgelopen 12 maanden of 10 mSv in de afgelopen 5 jaar. Beroepshalve blootgestelde werknemers, zoals gedefinieerd in de relevante Ionisatie Radiation Regulations, mogen niet deelnemen aan de studie.
- Deelname aan een studie met een toediening van een ^{14}C -gemerkte verbinding binnen 12 maanden voorafgaand aan de screening.
- Voor deelnemers in de massabalans en het metabolisme deel (derde dosis groep): klinisch relevante constipatie (gedefinieerd als die langer dan 3 dagen) in de periode van 4 weken vóór de screening.*

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	16-02-2015
Aantal proefpersonen:	56
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	ACT-541468
Generieke naam:	ACT-541468

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-01-2015
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-01-2015
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	EUCTR2014-003129-16-NL
CCMO	NL51750.056.14