

Een open-label studie in twee parallelle groepen, die elk in een gerandomiseerd, twee perioden, cross-over design twee enkele doseringen van Risperdal® Consta® krijgen om de biologische beschikbaarheid van twee Risperdal® Consta® lotnummers en de intra subject variabiliteit van één Risperdal® Consta® lotnummer na intramusculaire toediening in gezonde vrijwilligers te onderzoeken

Gepubliceerd: 21-12-2015 Laatste bijgewerkt: 19-04-2024

Het doel van het onderzoek is:* om te onderzoeken hoe Risperdal® Consta® (het onderzoeksmiddel) wordt opgenomen, afgebroken en uitgescheiden door het lichaam. Hierbij wordt een vergelijking gemaakt tussen 2 verschillende partijen van Risperdal®...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Schizofrenie en andere psychotische stoornissen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON44101

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

RISPE1H15US

Aandoening

- Schizofrenie en andere psychotische stoornissen

Synoniemen aandoening

Schizofrenie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: TEVA Pharma

Overige ondersteuning: Teva Pharmachemie (legal entity: Pharmachemie BV)

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Biologische beschikbaarheid, Risperidon, Schizofrenie, Verdraagbaarheid

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De volgende PK bepalen zullen gedaan worden: AUC_{0-t}, AUC_{0-oneindig}, C_{max}, T_{max}, C_{max} and T_{max} initial burst phase (timeframe 0-24h), T_{lag}, and terminal t_{1/2}.

Secundaire uitkomstmaten

De volgende veiligheid / verdraagbaarheid parameters zullen gedaan worden:

(ernstige) bijwerkingen, hematologie, klinische chemie, urineanalyse, vitale

functies (liggende en staande systolische en diastolische bloeddruk en

hartslag), elektrocardiogram (ECG), lokale verdraagbaarheid op de

injectieplaats, C-SSRS, ESRS, en prolactine niveaus.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Teva Pharmachemie is een generieke versie van Risperdal® CONSTA® aan het

ontwikkelen voor meerdere markten, waaronder Europa en de VS. Voordat studies met de mogelijke nieuwe formulering uitgevoerd zal gaan worden, is een farmacokinetisch onderzoek bij gezonde vrijwilligers ontworpen om gegevens over de intra-individuele variabiliteit van de referentieformuleringen (Risperdal® CONSTA®) te verzamelen. Bovendien zal dit onderzoek de biologische beschikbaarheid van 12,5 mg EU-sourced Risperdal® CONSTA® (van een 25 mg op de markt gebracht formulering) versus 12,5 mg US-sourced Risperdal® CONSTA® (van een 12,5 mg formulering op de markt gebrachte formulering) vergelijken. Ook zal de haalbaarheid en het effect op PK parameters van het bereiden van een dosis van 12,5 mg van een EU-sourced Risperdal® CONSTA® onderzocht worden.

Voor registratie van het middel in Europa is onder meer een enkel dosis bio-equivalentie studie bij gezonde vrijwilligers benodigd. Dit kan alleen met een lage dosering (12.5 mg). Omdat deze sterkte niet op de Europese markt verkrijgbaar is zal de studie uitgevoerd moeten worden door het bereiden van een halve dosering van de 25 mg sterkte, in een doseringsvolume van 2 mL. In de huidige studie wordt onderzocht of deze dosis bereiding tot dezelfde biologische beschikbaarheid leidt als een 12.5 mg dosering uit een 12.5 mg sterkte die op de US markt beschikbaar is.

Deze gegevens zullen het ontwerp van een centrale enkele dosis bio-equivalentie studie bij gezonde vrijwilligers ondersteunen. Gebaseerd op regionale verschillen in regelgeving voor de registratie van een generieke formulering van Risperdal® CONSTA®, zullen zowel de EU als de VS geproduceerde producten worden onderzocht in deze studie.

Doel van het onderzoek

Het doel van het onderzoek is:

- * om te onderzoeken hoe Risperdal® Consta® (het onderzoeksmiddel) wordt opgenomen, afgebroken en uitgescheiden door het lichaam. Hierbij wordt een vergelijking gemaakt tussen 2 verschillende partijen van Risperdal® Consta®: Risperdal® Consta® EU en Risperdal® Consta® US.
- * om te onderzoeken wat de variatie is in de opname, afbraak en uitscheiding als iemand twee keer exact hetzelfde middel, Risperdal® Consta® US, toegediend krijgt (intra-subject variabiliteit).
- * om te onderzoeken wat de variatie is in de opname, afbraak en uitscheiding als iemand Risperdal® CONSTA® US-sourced en Risperdal® CONSTA® EU-sourced krijgt toegediend (intra-subject variabiliteit).
- * om de veiligheid en verdraagbaarheid van Risperdal® Consta® (het onderzoeksmiddel) te onderzoeken.

Onderzoeksofzet

Deze studie is een open label, gerandomiseerde, twee perioden cross-over studie met een toedieningsvrije periode van tenminste 10 weken tussen de opeenvolgende

intramusculaire (IM) toedieningen. Deze toedieningen worden voorafgegaan door meervoudige toedieningen van 1 mg risperidon gedurende 3 dagen om de individuele verdraagbaarheid voor risperidon te bepalen (Fase I, uitgebreide screening fase), tenminste twee weken vóór de eerste intramusculaire toediening (fase II).

Dit onderzoek bestaat uit twee fasen: in Fase I, een uitgebreide screening fase, zal de verdraagbaarheid van risperidon worden bepaald bij een voldoende aantal vrijwilligers om uiteindelijk fase 2 te kunnen starten met 48 vrijwilligers. Tijdens fase II zullen cohorten van ieder 24 vrijwilligers de studie beginnen en zal risperidon intramusculair worden toegediend.

Fase I wordt beschouwd als een verlengde screeningsfase. Vrijwilligers die de orale risperidon dosis niet verdragen worden niet beschouwd als uitvallers, maar als screenfailures.

In deze fase van het onderzoek zal nagegaan worden hoe goed de vrijwilligers de meervoudige orale doses van 1 mg risperidon (directe afgifte) eenmaal daags gedurende 3 dagen tolereren. Ook zal het CYP2D6 genotype vastgesteld worden om te beoordelen of de subjecten risperidon kunnen metaboliseren.

Op Dag -1 van de eerste fase worden de vrijwilligers in de kliniek verwacht. De vrijwilligers blijven 5 dagen (6 nachten) in de kliniek. In de ochtend van dag 1, 2 en 3, ontvangen alle vrijwilligers een orale dosering van 1 mg risperidon. Bijwerkingen en vital signs worden geregistreerd gedurende deze fase van de studie

Alleen die vrijwilligers, die deze dosering goed verdragen volgens de hoofdonderzoeker, zal naar de volgende fase van de studie gaan.

Tussen Fase 1 en Fase 2 van het onderzoek is er een uitwasperiode van tenminste 2 weken.

Fase 2 van het onderzoek bestaat uit 2 perioden. Op Dag -1 van beide periodes worden de vrijwilligers in de kliniek verwacht. Ze verblijven 4 dagen (3 nachten) in de kliniek. Op Dag 22 tot en met Dag 35 verblijven de vrijwilligers 14 dagen (13 nachten) in de kliniek. Op Dag 8, 12, 15, 18, 21, 36, 37, 39, 41, 44, 48, 52, 56, 63, en Dag 70 komen de vrijwilligers naar de onderzoekskliniek voor een kort bezoek om onder andere bloed monsters af te nemen voor PK onderzoek. Op Dag 70 van Periode 2 van Fase 2 vindt er een nakeuring plaats.

Onderzoeksproduct en/of interventie

De studie begint met fase 1, een uitgebreide screening fase, om de verdraagbaarheid te bepalen van meervoudige orale doses van 1 mg risperidon (directe afgifte) eenmaal daags gedurende 3 dagen bij de vrijwilligers. Tijdens de screening fase zullen standaard medische evaluaties uitgevoerd worden waaronder laboratoriumtests (bloedafname, urine collectie), een alcohol ademtest, urine drug screen, een lichamelijk onderzoek, ECG, vitale functies, orthostatische uitdaging test, een vragenlijst ter beoordeling van suïcidale gedachten en suïcidaal gedrag (C-SSRS), beoordeling van geneesmiddel-geïnduceerde bewegingsstoornissen met behulp van de Extrapiramidal Symptom Rating Scale (ESRS) en

een psychiatrische onderzoek. Er wordt ook een cognitive functie vragenlijst gedaan (MMSE). Als de vrijwilliger aan bovenstaande voldoet, zal de vrijwilliger doorgaan met fase 2 van de studie (intramusculaire toediening van risperidon langwerkende formulering). Als het aantal van 48 subjecten is bereikt zullen er geen subjecten meer geïnccludeerd worden voor fase 2. Tijdens deze fase, zullen de vrijwilligers Risperdal® CONSTA® ontvangen in 2 periodes. De vrijwilligers worden op regelmatige basis gevraagd naar mogelijke bijwerkingen. Daarnaast wordt bloed afgenomen voor prolactine metingen en PK metingen. ECG en vital signs zullen regelmatig worden gecontroleerd gedurende het verblijf in de kliniek. Ook C-SSRS en ESRS zullen worden ingevuld op regelmatige tijdstippen. Bij de nakeuring zullen standaard medische evaluaties uitgevoerd worden waaronder laboratoriumtests (bloedafname, urine collectie), bloedafname voor prolactine metingen, een alcohol ademtest, urine drug screen, een lichamelijk onderzoek, ECG, vital signs, C-SSRS en ESRS.

Inschatting van belasting en risico

Stoffen die risperidon bevatten (orale stoffen en stoffen die in een spier worden toegediend) zijn al eerder toegediend aan mensen en werden over het algemeen goed verdragen. Er werd een aantal bijwerkingen gemeld die mogelijk te maken hadden met het onderzoeksmiddel. De meest voorkomende bijwerkingen van Risperdal® tabletten waren slapeloosheid, een stoornis in het bewegingspatroon die lijkt op de ziekte van Parkinson, gevoel van slaperigheid, hoofdpijn, longontsteking, infectie van de borst (bronchitis), verkoudheid, infectie van de neus- en bijholtes, urineweginfectie, oorinfectie, griepig gevoel, zwelling van de borsten, moeilijk een erectie krijgen of houden, minder zin in seks of andere seksuele stoornissen, vervelend gevoel in de borsten, lekken van melk uit de borsten, overgeslagen menstruaties of andere problemen met de cyclus of vruchtbaarheidsproblemen, gewichtstoename, verhoogde eetlust, verminderde eetlust, prikkelbaarheid, depressie, angst, rusteloosheid, onwillekeurige spierbewegingen (dystonie en dyskinesie), duizeligheid, trillen, wazig zien, ooginfectie, bindvliesontsteking, snelle hartslag, hoge bloeddruk, kortademigheid, keelpijn, hoest, neusbloedingen, verstopte neus, pijn in de buik, ongemak in de buik, braken, misselijkheid, verstopping, diarree, stoornis in de spijsvertering, droge mond, tandpijn, huiduitslag, rode huid, spierkrampen, botpijn of spierpijn, rugpijn, gewrichtspijn, incontinentie (niet kunnen ophouden) van urine, gezwollen lichaam, gezwollen armen of benen, koorts, pijn op de borst, zwakte, vermoeidheid, pijn en vallen.

De meest voorkomende bijwerkingen van Risperdal® Consta® injecties waren verkoudheid, slapeloosheid, depressie, angst, een stoornis in het bewegingspatroon die lijkt op de ziekte van Parkinson, hoofdpijn, longontsteking, infectie van de borst (bronchitis), infectie van de neus- en bijholtes, urineweginfectie, griepig gevoel, bloedarmoede, moeilijk een erectie krijgen of houden, minder zin in seks of andere seksuele stoornissen, vervelend gevoel in de borsten, lekken van melk uit de borsten, overgeslagen menstruaties of andere problemen met de cyclus of vruchtbaarheidsproblemen, hoge hoeveelheid suiker in het bloed, gewichtstoename, gewichtsverlies, verhoogde eetlust, verminderde eetlust, slaapstoornis, prikkelbaarheid,

verminderde seksuele drift, rusteloosheid, gevoel van slaperigheid of verminderde waakzaamheid, onwillekeurige spierbewegingen (dystonie en dyskinesie), duizeligheid, trillen, wazig zien, snelle hartslag, lage bloeddruk, pijn op de borst, hoge bloeddruk, kortademigheid, keelpijn, hoest, verstopte neus, pijn in de buik, ongemak in de buik, braken, misselijkheid, maag- of darminfectie, verstopping, diarree, stoornis in de spijsvertering, droge mond, tandpijn, huiduitslag, spierkrampen, botpijn of spierpijn, rugpijn, gewrichtspijn, incontinentie (niet kunnen ophouden) van urine, gezwollen lichaam, gezwollen armen of benen, koorts, zwakte, vermoeidheid, pijn, een reactie op de injectieplaats waaronder jeuk en vallen.

Bijwerkingen van Risperdal® Consta® kunnen later optreden, omdat dit middel na een *pauze* ongeveer 3 weken wordt afgegeven.

De doseringen zijn gekozen na onderzoek in proefdieren en mensen. De risico's bij deze doseringen zijn beperkt, maar u kunt last krijgen van bovengenoemde of andere, nog onbekende, bijwerkingen. Om de risico's zo laag mogelijk te houden, wordt uw gezondheid goed in de gaten gehouden tijdens het onderzoek.

De bloedafnames zijn niet gevaarlijk, maar kunnen soms wat gevoelig zijn of een blauwe plek veroorzaken. In zeldzame gevallen komt het voor dat iemand flauwvalt, nabloeding optreedt of dat er een ontsteking ontstaat op de plek van de bloedafname.

De injectieplaats kan de eerste dagen gevoelig zijn en mogelijk wat roodheid en zwelling geven en wat hard aanvoelen.

Contactpersonen

Publiek

TEVA Pharma

Swensweg 5
Haarlem 2031 GA
NL

Wetenschappelijk

TEVA Pharma

Swensweg 5
Haarlem 2031 GA
NL

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 niet-zwangere, niet-borstvoeding gevende vrouw, van 18 t/m 64 jaar oud met een BMI $\geq 18 \text{ kg / m}^2$ en $\leq 30 \text{ kg / m}^2$.
- * Niet een slechte metaboliseerder voor CYP2D6.
- * Geen tekenen van orthostatische hypotensie.
- * Aantoonbare verdraagbaarheid van orale risperidon.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Vrijwilliger toont klinisch significante afwijkingen in het lichamelijk onderzoek, vital signs, 12-lead ECG, of in 1 van de klinisch laboratorium parameters volgens het oordeel van de hoofdonderzoeker.
2. Vrijwilliger is een slechte metaboliseerder voor CYP2D6 (genotype CYP2D6*4/*4).
3. Vrijwilliger heeft een medische voorgeschiedenis van allergieën zoals overgevoeligheid of idiosyncratische reactie tegen drugs of een van de bestanddelen of een geneesmiddel met een soortgelijke activiteit of klinisch significante allergieën, incl. astma, urticaria of allergische reacties na inname van aspirine of andere NSAID's.
4. Vrijwilliger heeft een medische geschiedenis of aanwezigheid van klinisch significante afwijkingen van lever-, nier-, luchtwegen, endocriene systeem, het zenuwstelsel, het immuunsysteem, hematologische, psychiatrische, cardiovasculaire systeem, kanker of een geschiedenis van kanker.
5. Vrijwilliger heeft een QTc (Bazett en Fridericia) verlenging groter dan of gelijk aan 440 ms, of heeft aanzienlijke elektrocardiogram (ECG) afwijkingen.
6. Vrijwilliger heeft een bekende voorgeschiedenis of aanwezigheid van een beroerte of hart- en vaatziekten, waaronder hartfalen, hypertensie, hypotensie, hartritmestoornissen, hartinfarct, percutane coronaire interventie, coronaire bypass operatie, instabiele angina of

trombotische trombocytopenische purpura.

7. Vrijwilliger heeft een bekende geschiedenis of aanwezigheid van onwillekeurige bewegingen van de tong, de mond, het gezicht of de ledematen.

8. Vrijwilliger heeft een bekende geschiedenis of aanwezigheid van schizofrenie, manische of bipolaire stoornis, dementie, Parkinson, elke aandoening waarbij valpartijen of instabiele houding, Maligne Neurolepticasyndroom (NMS), ontwikkelingsstoornis, autisme, mentale retardatie, tic of bewegingsstoornis, of zelfmoord gedachten.

9. Vrijwilliger heeft een geschiedenis van aanvallen of andere aandoeningen die mogelijk de drempel voor epileptische aanvallen verlagen.

10. Vrijwilliger heeft diabetes mellitus of een verminderde glucosetolerantie.

11. Vrijwilliger heeft overbeharig, blauwe plekken, littekens, of tatoeage rond de injectieplaats (bilspeer).

12. Vrijwilliger rookt meer dan 5 sigaretten of equivalent per dag.

13. Vrijwilliger is niet bereid of niet in staat te stoppen met roken tijdens het verblijf de kliniek.

14. Vrijwilliger test positief voor HBsAg, anti-HCV, of HIV.

15. Vrijwilliger heeft een systolische bloeddruk van <90 mm Hg of > 140 mmHg of diastolische bloeddruk van <55 mmHg of > 90 mmHg of harstslag van > 100 / min in liggende positie.

16. Vrijwilliger heeft tekenen van orthostatische hypotensie.

17. Vrijwilliger scoort "ja" op punt 4 of punt 5 van de suïcidale gedachten sectie van de C-SSRS, indien plaatsgevonden in de afgelopen 6 maanden, of "ja" op een item van het suïcidaal gedrag sectie, met uitzondering van de "Non-suïcidale zelfverwonding", indien plaatsgevonden in de afgelopen 2 jaar.

18. Vrijwilliger heeft medicijnen of kruidengeneeskunde gebruikt binnen 14 dagen, vrij verkrijgbare medicatie of vitaminesupplementen binnen 7 dagen voorafgaand aan de Dag 1 van fase I tot de laatste PK monster in Fase II, periode 2.

19. Vrijwilliger heeft deelgenomen aan een eerdere klinische trial binnen de 30 dagen voorafgaand aan de Dag 1 van de orale dosering periode.

20. Vrijwilliger is een zware alcohol consument (alcohol > 23 units / week voor mannen en > 13 units / week voor vrouwen) of kan niet stoppen met drinken, tijdens het verblijf in de kliniek.

21. Vrijwilliger verloor een volume van bloed, onder meer via bloeddonatie, van meer dan 400 ml gedurende de laatste 30 dagen voorafgaand aan de start van deze studie.

22. Vrijwilliger is niet bereid of niet in staat om zich te houden aan een specifiek protocol beperking zoals vermeld in paragraaf 8.3.3 van dit protocol.

23. Vrijwilliger niet venepunctie tolereren of heeft een geschiedenis van problemen met het doneren van bloed.

24. Vrouwelijke vrijwilligers die momenteel zwanger zijn, borstvoeding geven, of niet bereid zijn een zwangerschap te vermijden tijdens het onderzoek of in de 90 dagen na de studie.

25. Mannelijke vrijwilligers die plannen hebben een kind te verwekken tijdens het onderzoek of in de 90 dagen na de studie.

26. Vrijwilliger is juridisch niet in staat of heeft beperkte bevoegdheid bij de screening.

27. Vrijwilliger heeft anti-psychotische of psychiatrische medicatie in het verleden gebruikt.

28. Creatinineklaring < 80 mL / min. Verkregen van de laboratorium testen gedaan bij screening. De klaring kan berekend worden volgens de volgende formule: $CrCl = [(140 - \text{leeftijd(jaar)}) * \text{gewicht(kg)}] * [0.85 \text{ indien vrouw}] / [\text{serum creatinine(mg/dL)} * 72]$.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Cross-over
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	25-04-2016
Aantal proefpersonen:	48
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Risperdal®
Generieke naam:	risperidon
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Risperdal® Consta® (in de EU gemaakt)
Generieke naam:	risperidon
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Risperdal® Consta® (in de US gemaakt)
Generieke naam:	risperidon

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-12-2015

Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO Datum:	21-01-2016
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO Datum:	06-06-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO Datum:	07-06-2016
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	EUCTR2015-004428-78-NL
CCMO	NL55433.056.15