

Een eenmalige dosis, gerandomiseerd, 4-weg cross-over, biobeschikbaarheid en voedselinteractiestudie van PedPRM (Pediatric Prolonged Release Melatonin, Neurim Pharmaceuticals Ltd) en Circadin® tabletten in gezonde mannelijke en vrouwelijke vrijwilligers.

Gepubliceerd: 10-10-2017 Laatste bijgewerkt: 12-04-2024

Primaire doelstelling:- Het aantonen van dosis proportionaliteit tussen 1 mg en 5 mg PedPRM (Neurim Pharmaceuticals Ltd.) na een enkele orale dosis bij gezonde mannelijke en vrouwelijke vrijwilligers (behandeling A en C) onder gevoede omstandigheden...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Slaapstoornissen en -afwijkingen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON44644

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

PedPRM biobeschikbaarheid en voedselinteractie studie.

Aandoening

- Slaapstoornissen en -afwijkingen

Synoniemen aandoening

slaapstoornis, Slapeloosheid

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Neurim Pharmaceuticals Ltd
Overige ondersteuning: Neurim Pharmaceuticals Ltd.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Biobeschikbaarheid, Gezonde vrijwilligers, Melatonine, Voedselinteractie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Veiligheid en tolerantie eindpunten

- * Bijwerkingen die samengevat worden per behandeling, en worden gecategoriseerd in subsets van alle bijwerkingen die na toediening optreden en van alle bijwerkingen die aan behandeling gerelateerd zijn.
- * Klinisch laboratorium en vitale functies die samengevat worden per behandeling en verandering ten opzichte van baseline.

Farmacokinetische eindpunten

Een 24-uurs individueel basisprofiel van plasma- en speeksel melatonine concentraties zullen worden gemeten. Farmacokinetische parameters van PedPRM of Circadin® worden berekend na subtractie van de endogene spiegels.

Primaire eindpunten zijn de volgende farmacokinetische parameters:

- * AUC_{0-*} PedPRM.
- * C_{max} PedPRM.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire farmacokinetische eindpunten omvatten:

- * AUC_{0-*} Circadin® en C_{max} Circadin®.
- * Andere farmacokinetische parameters verkregen uit serummonsters, waaronder AUC_{0-t}, t_{max}, k_{el}, t_{1/2}, klaring (CL / F) en V_d / F.
- * Farmacokinetische parameters verkregen uit speekselmonsters (bijvoorbeeld AUC_{0-*}, AUC_{0-t}, C_{max} en t_{max}).

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Circadin®, melatonine met verlengde afgifte (2 mg), is een melatonine receptor agonist en is geregistreerd voor de behandeling van primaire slapeloosheid in veel landen wereldwijd. Kinderen met neurodevelopmentale aandoeningen hebben moeite om normale tabletten zoals Circadin® te slikken. Door de Circadin® tabletten te vermalen werkt het zoals een directe afgifte formulering en verliest het zijn verlengde afgifte profiel wat resulteert in slaaponderhoudseffecten. Neurim Pharmaceuticals Ltd. ontwikkelde een leeftijdsgeschikte formulering (PedPRM, 1 en 5 mg minitabellen) die geschikt zou zijn voor kinderen die moeite hebben met het slikken, die het verlengde afgifte profiel zou behouden en de titratie van de dosis zou toelaten indien nodig.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstelling:

- Het aantonen van dosis proportionaliteit tussen 1 mg en 5 mg PedPRM (Neurim Pharmaceuticals Ltd.) na een enkele orale dosis bij gezonde mannelijke en vrouwelijke vrijwilligers (behandeling A en C) onder gevoede omstandigheden.

Secundaire doelstellingen:

- Het bepalen van de correlatie tussen speeksel en plasmaconcentraties na toediening van een enkele dosis van 1 mg PedPRM (behandeling A).
- Het onderzoeken van een potentieel voedsel effect op de biologische beschikbaarheid na een enkele dosis van 5 mg PedPRM (behandeling C en D).
- Het bepalen van de farmacokinetische vergelijkbaarheid tussen de

behandelingen Circadin® en PedPRM (behandeling A, B en C).

Onderzoeksopzet

Dit is een eenmalige dosis, gerandomiseerd, 4-weg cross-over, biologische beschikbaarheid en voedselinteractie studie van PedPRM (Neurim Pharmaceuticals Ltd.) en Circadin® tabletten bij gezonde mannelijke en vrouwelijke vrijwilligers. Deelnemers die aan de in- en exclusiecriteria voldoen, worden willekeurig toegewezen aan een van de volgende vier behandelings volgordes:

Sequentie 1 A B C D

Sequentie 2 C A D B

Sequentie 3 B D A C

Sequentie 4 D C B A

Behandeling A: Een eenmalige dosis van 1 mg PedPRM, toegediend aan de patiënten in een gevoede toestand.

Behandeling B: Een eenmalige dosis van 2 mg Circadin®, toegediend aan de patiënten in een gevoede toestand.

Behandeling C: Een eenmalige dosis van 5 mg PedPRM, toegediend aan de proefpersonen in een gevoede toestand.

Behandeling D: Een eenmalige dosis van 5 mg PedPRM, toegediend aan de proefpersonen in een gevaste toestand.

Voorafgaand aan het begin van de eerste behandelingsperiode worden de baseline melatonine plasmaspiegels gedurende een periode van 24 uur bepaald voor iedere vrijwilliger. Na elke toediening worden veiligheids- en farmacokinetische gegevens verzameld en beoordeeld tot ongeveer 24 uur na de dosering.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Onderzoeksmiddel: 1 mg PedPRM (Neurim Pharmaceuticals Ltd., tablet), toegediend aan de vrijwilligers in gevoede toestand. 5 mg PedPRM (Neurim Pharmaceuticals Ltd., tablet), toegediend aan de vrijwilligers in gevoede en gevaste toestand. Vergelijkend geneesmiddel: 2 mg Circadin® (tablet), toegediend aan de vrijwilligers in gevoede toestand

Inschatting van belasting en risico

Bijwerkingen die verband houden met het gebruik van Circadin® die af en toe gemeld zijn (0,1-1%) omvatten nervositeit, rusteloosheid, slapeloosheid, nachtmerries en duizeligheid. Alle bijwerkingen worden beschouwd als goed verdraagbaar, met name wanneer de studie wordt uitgevoerd in een hiervoor ingericht onderzoekscentrum. Bovendien is de veiligheid van PedPRM in de klinische studie vergelijkbaar met die van Circadin® bij volwassenen.

De deelnemers worden grondig gekeurd voor de deelname aan het onderzoek.

Daarnaast worden deelnemers ook nauwlettend in de gaten gehouden tijdens de uitvoer van de studie om risico's te minimaliseren.

Contactpersonen

Publiek

Neurim Pharmaceuticals Ltd

Habarzel St 27
Tel-Aviv 69710
IL

Wetenschappelijk

Neurim Pharmaceuticals Ltd

Habarzel St 27
Tel-Aviv 69710
IL

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 voor de de uitvoer van iedere studie-gerelateerde handeling
2. Gezonde mannelijke of vrouwelijke vrijwilligers, 18 - 55 jaar oud, inclusief bij keuring
3. Body mass index (BMI) tussen 18 en 30 kg/m², inclusief bij keuring

5 - Een eenmalige dosis, gerandomiseerd, 4-weg cross-over, biobeschikbaarheid en voe ... 24-05-2025

4. Alle vrouwen die zwanger kunnen worden moeten een effectieve anticonceptie methode gebruiken tijdens de studie en moeten bereid zijn en door kunnen gaan met de anticonceptie gedurende een periode van 90 dagen na de laatste toediening van het onderzoeksmiddel. Alle mannen moeten effectieve anticonceptie gebruiken en zich onthouden van spermadonatie tijdens de studie en zijn bereid en in staat om contraceptie en onthouding van spermadonatie voort te zetten gedurende ten minste 90 dagen na de laatste toediening van het onderzoeksmiddel.
5. Heeft het vermogen om goed te kunnen communiceren met de onderzoeker in de Nederlandse taal en is bereid om aan de studierestricties te voldoen.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Een voorgeschiedenis van gastro-intestinale aandoeningen die de absorptie van medicatie kan beïnvloeden
2. Bewijs van nier-, lever-, cardiovasculaire of metabolische disfunctie of een actieve of chronische ziekte of aandoening die de behandeling kan beïnvloeden of zou kunnen interfereren met de uitvoer van de studie of dat een onacceptabel risico zou opleveren voor de deelnemer naar het oordeel van de onderzoeker (na een gedetailleerde medische geschiedenis, lichamelijk onderzoek, vitale functies (systolische en diastolische bloeddruk, hartslag, lichaamstemperatuur) en 12-lead elektrocardiogram (ECG). Minimale afwijkingen van het normale bereik kunnen worden geaccepteerd, beoordeeld door de onderzoeker als klinisch niet relevant.
3. Klinisch significante abnormaliteiten, beoordeeld door de onderzoeker, in laboratoriumonderzoek (inclusief lever- en nierwaarden, volledige bloedtelling, chemiewaarden en urine analyse). Bij onduidelijke of twijfelachtige resultaten kunnen testen die tijdens screening uitgevoerd zijn worden herhaald voor randomisatie, om de geschiktheid te bevestigen of om te beoordelen dat ze klinisch irrelevant zijn voor gezonde personen.
4. Positieve Hepatitis B oppervlakteantigen (HBsAg), Hepatitis C antilichaam (HCV Ab), of humaan immunodeficiëntie virus antilichaam (HIV Ab) bij de keuring.
5. Gebruik van melatonine (Circadin®, voedingssupplement, apotheekbereiding) binnen 4 weken voor de toediening van de eerste dosis.
6. Gebruik van medicijnen (recept of over-the-counter), binnen 14 dagen voor de toediening van de eerste dosis, of minder dan 5 halfwaardetijden (afhankelijk van de duur). Een uitzondering hierop is paracetamol (tot 2 g/dag). Andere uitzonderingen worden alleen gemaakt als de rationale door de onderzoeker duidelijk is gedocumenteerd.
7. Gebruik van vitaminen, mineralen, kruiden en voedingssupplementen binnen 7 dagen voor de toediening van de eerste dosis, of minder dan 5 halfwaardetijden (afhankelijk van de duur). Uitzonderingen zullen alleen worden gemaakt als de rationale door de onderzoeker duidelijk is gedocumenteerd
8. Huidige of voorgaande klinisch relevante neurologische stoornissen of neurochirurgie.
9. Huidige of voorgaande klinisch relevante geschiedenis van psychiatrische aandoeningen of slaap-waak stoornissen.
10. Huidige of voorgaande klinisch relevante geschiedenis van drugs- of alcoholmisbruik.
11. Huidige of voorgaande klinisch relevante geschiedenis van chronische hoofdpijn of

migraine.

12. Een voorgeschiedenis van medicatie- of voedselallergieën of andere klinisch significante allergieën (bijv. astma, hooikoorts, neurodermatitis).
13. Een voorgeschiedenis van overgevoeligheid en/of idiosyncrasie voor de werkzame stof of een van de hulpstoffen die in deze studie worden gebruikt.
14. Deelname aan een onderzoek naar een onderzoeksmiddel of -apparaat binnen 3 maanden voor toediening van de eerste dosis of meer dan 4 keer per jaar.
15. Werkend in de nachtdienst of deelnemers met een beduidend verschoven dag-nacht patroon.
16. Deelnemers die binnen 1 week voor keuring of baseline over 3 verschillende tijdzones hebben gereisd.
17. Een dieet volgend, b.v. kosher, halal, vegetarisch, veganistisch of medisch voorgeschreven dieet.
18. Positieve test voor drugs of alcohol bij keuring of voorafgaand aan de toediening.
19. Roker van meer dan 5 sigaretten per dag binnen een maand voorafgaand aan de keuring of het gebruik van tabaksproducten die overeenkomen met meer dan 5 sigaretten per dag.
20. Overmatig gebruik van xanthinehoudende producten (meer dan acht kopjes koffie of equivalent per dag).
21. Verlies of donatie van meer dan 500 mL bloed binnen drie maanden voorafgaand aan de keuring.
22. Voor vrouwen: zwanger zijn, borstvoeding gevend of van plan zijn zwanger te worden tijdens de studie.
23. Een bekende factor, aandoening of ziekte die kan interfereren met therapietrouw, uitvoer van de studie of interpretatie van de resultaten zoals drugs- of alcoholafhankelijkheid of psychiatrische ziekte, naar het oordeel van de onderzoeker.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 19-11-2017
Aantal proefpersonen: 24
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Circadin®
Generieke naam: Melatonine
Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 10-10-2017
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 20-10-2017
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	EUCTR2017-003815-20-NL
CCMO	NL63414.056.17