

Een dubbelblind, gerandomiseerd, placebo-gecontroleerd, dubbel dummy, vierwegs crossover studie om de geneesmiddelinteracties tussen ACT-541468 en alcohol te onderzoeken in gezonde vrijwilligers.

Gepubliceerd: 02-07-2018 Laatste bijgewerkt: 11-04-2024

Om de farmacodynamische (PD) effecten van de onderzoeksbehandelingen (ACT-541468 50 mg, ethanol bij een bloedspiegel van 0,6 g/L gedurende 5 uur) te evalueren wanneer ze gelijktijdig toegediend worden in 4 verschillende combinaties (ACT-541468 plus...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON45918

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Interactie studie met ACT-541468 en alcohol bij gezonde proefpersonen.

Aandoening

- Slaapstoornissen en -afwijkingen

Synoniemen aandoening

Slaapstoornissen, slapeloosheid

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Idorsia Pharmaceuticals LTD

Overige ondersteuning: Pharmaceutical Industry

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: PK & PD, Slaap stoornissen, slapeloosheid, Veiligheid en verdraagbaarheid

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Verandering van baseline voor:

- * Saccadische pieksnelheid (graden / sec) om sedatie te beoordelen.
- * Smooth pursuit (%) om oogbewegingscoördinatie en aandacht te beoordelen.
- * Adaptive tracking (%) om visuo-motorische controle en waakzaamheid te beoordelen.
- * Body sway (antero-posterior in mm / 2 min) om de houdingsstabiliteit te beoordelen.
- * Visuele analoge schalen (VAS) Bond & Lader om subjectief de alertheid, gemoedstoestand en kalmte te beoordelen.
- * VAS voor alcoholintoxicatie om subjectieve effecten van ethanol te beoordelen.

Secundaire uitkomstmaten

ACT-541468 PK-eindpunten voor behandelingen A en B:

- * Het gebied onder de plasmaconcentratie-tijdcurve (AUC) van tijd nul tot 24 uur (AUC₀₋₂₄).
- * De AUC van nul tot oneindig (AUC_{0-*}).
- * De maximale plasmaconcentratie (C_{max}).

- * De tijd om C_{max} (t_{max}) te bereiken.
- * De terminale eliminatiehalfwaardetijd (t^*).

Ethanol PK-eindpunten voor behandelingen A en C:

- * Adem ethanolconcentraties (BrEC).
- * Totale ethanoldosis (in grammen) vereist om de ethanolklem van 0,6 g/L te behouden.

Veiligheids-eindpunten:

- * Uit de behandeling voortvloeiende bijwerkingen (Treatment-emergent AEs) vanaf studiebehandeling tot EOT in elke behandelingsperiode.
- * Uit de behandeling voortvloeiende SAE's (Treatment-emergent SAEs) vanaf studiebehandeling tot EOT in elke behandelingsperiode.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De neuropeptiden orexin-A en orexin-B worden gesynthetiseerd in de laterale hypothalamische gebieden [De Lecea 1998] en activeren de orexine-1- en orexine-2-receptoren [Kilduff 2000]. Zenuwvezels van orexine-neuronen maken projecties naar de basale voorhersenen, corticolimbische structuren en hersenstam, met name naar de regio's die verband houden met wakker zijn en slaapregulatie [Hagan 1999, Sakurai 2007]. Een infusie van exogene orexines in de cerebrale ventrikels van ratten leidt tot verhoogde gedragsactiviteit, opwinding, vertraagd begin van slaap en behoud van corticale activatie.

ACT-541468 is een nieuw potent en selectief middel dat de werking van de orexine-neuropeptiden bij zowel orexine-1 als orexine-2-receptoren blokkeert. Vanwege de vele verbindingen van het orexine-systeem met hersengebieden die betrokken zijn bij slaap / opwindingsregulatie, wordt ACT-541468 onderzocht voor de behandeling van slaapstoornissen. Bij mensen heeft ACT-541468 een

dosisafhankelijk effect op het wakker worden na inslapen (WASO) en vertoont het farmacodynamische effecten op een reeks CZS-testen, waaronder adaptive tracking, VAS-alertheid en body sway. In tegenstelling tot de vaak gebruikte geneesmiddelen (bijvoorbeeld benzodiazepinen) voor de behandeling van slapeloosheid, behoudt ACT-541468 een normale slaaparchitectuur.

Alcohol wordt door patiënten die last hebben van slapeloosheid vaak gebruikt als zelfmedicatie om makkelijker in slaap te vallen. Het is momenteel onbekend of er een interactie is tussen ACT-541468 en alcohol. En in het geval er een interactie is, of dit resulteert in additieve of synergetische effecten. Daarom is een klinische studie om de mogelijke interactie van ACT-541468 en alcohol op PK en PD te onderzoeken van groot belang.

Doel van het onderzoek

Om de farmacodynamische (PD) effecten van de onderzoeksbehandelingen (ACT-541468 50 mg, ethanol bij een bloedspiegel van 0,6 g/L gedurende 5 uur) te evalueren wanneer ze gelijktijdig toegediend worden in 4 verschillende combinaties (ACT-541468 plus ethanol, ACT-541468 alleen, ethanol alleen en placebo) bij gezonde proefpersonen.

Om de grootte van het interactie-effect tussen ACT-541468 en ethanol te onderzoeken op PD-variabelen.

Om de potentiële farmacokinetische (PK) interacties tussen een enkele dosis ACT-541468 (50 mg) en ethanol (bij een bloedspiegel van 0,6 g/L gedurende 5 uur) bij gezonde proefpersonen te evalueren.

Om de veiligheid en verdraagbaarheid van de gelijktijdige toediening van een enkele dosis ACT-541468 (50 mg) en ethanol (bij een bloedspiegel van 0,6 g/L gedurende 5 uur) bij gezonde proefpersonen te evalueren.

Onderzoeksopzet

Monocenter, dubbelblind, gerandomiseerd, placebo-gecontroleerd, dubbel-dummy, 2x2 factorial design, vierweg crossover fase 1 studie.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Er zullen 4 studiebehandelingen zijn (A, B, C en D) en elke proefpersoon zal alle 4 behandelingen op een geblindeerde crossover-manier ontvangen. Elke proefpersoon wordt gerandomiseerd tot een bepaalde volgorde. Behandeling A (ethanol + ACT-541468) zal bestaan uit een i.v. ethanol clamp op een niveau van 0,6 g/L in combinatie met een enkele orale dosis ACT-541468 (50 mg). Behandeling B (ethanol-placebo + ACT-541468) zal bestaan uit een i.v. placebo clamp in combinatie met een enkele orale dosis ACT-541468 (50 mg). Behandeling C (ethanol + ACT-541468 placebo) zal bestaan uit een i.v. ethanol clamp op een

niveau van 0,6 g/L in combinatie met een enkele orale dosis van ACT-541468-placebo. Behandeling D (placebo-ethanol + ACT-541468 placebo) zal bestaan uit een i.v. placebo clamp in combinatie met een enkele orale dosis ACT-541468-placebo.

Inschatting van belasting en risico

Toediening van ACT-541468 is onderzocht in verschillende preklinische toxicologie- en farmacologie studies en in fase 1- en fase 2 studies.

ACT-541468 bleek over het algemeen veilig te zijn en werd goed verdragen. Het is echter onduidelijk of het een interactie aangaat met alcohol, iets dat vaak wordt gebruikt als zelfmedicatie door patiënten die last hebben van slapeloosheid.

Deze studie zal waardevolle menselijke data opleveren over de veiligheid, verdraagbaarheid, farmacokinetiek en farmacodynamiek van ACT-541468 wanneer het gegeven wordt in combinatie met alcohol. Deze gegevens zullen van cruciaal belang zijn voor de verdere ontwikkeling van dit middel voor de behandeling van slapeloosheid. De potentiële voordelen van de studie worden dus groter geacht dan de risico's. Proefpersonen zullen zorgvuldig worden gekeurd en gecontroleerd.

Contactpersonen

Publiek

Idorsia Pharmaceuticals LTD

Hegenheimermattweg 91
Allschwil CH-4123
CH

Wetenschappelijk

Idorsia Pharmaceuticals LTD

Hegenheimermattweg 91
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)

1. Ondertekende toestemmingsverklaring in een taal die begrijpelijk is voor de proefpersoon voorafgaand aan studieprocedures.
2. Gezonde mannelijke en vrouwelijke proefpersonen tussen de 18 en 45 jaar (inclusief) bij keuring.
3. Vrouwen in de vruchtbare leeftijd moeten een negatieve serumzwangerschapstest bij keuring en een negatieve urinezwangerschapstest hebben op dag 1 vóór de dosering van elke behandelingsperiode. Ze moeten een betrouwbare anticonceptiemethode met een uitvalpercentage van <1% per jaar consequent en correct gebruiken (van screening, gedurende de gehele studie en gedurende ten minste 90 dagen na de laatste inname van de behandelingsopname), of seksueel inactief zijn of een gesteriliseerde partner hebben. Als een hormonaal anticonceptiemiddel wordt gebruikt, moet het ten minste 1 maand voor de eerste toediening worden gestart.
4. Vrouwen die niet-vruchtbaar zijn (dwz postmenopauzaal [gedefinieerd als 12 opeenvolgende maanden zonder menstruatie zonder een alternatieve medische oorzaak, bevestigd door een follikel stimulerend hormoon test], met een bilaterale salpingectomie, bilaterale salpingo-ovariëctomie of hysterectomie, of met voortijdig ovarieel falen [bevestigd door een specialist], XY-genotype, Turner-syndroom, baarmoederagenesie).
5. Body mass index van 18,0 tot 32,0 kg/m² (inclusief) bij keuring.
6. Geen klinisch relevante bevindingen tijdens het lichamelijk onderzoek bij keuring.
7. Systolische bloeddruk 100-145 mmHg, diastolische bloeddruk 50-90 mmHg en hartslag 45-90 slagen per minuut (inclusief), gemeten aan beide armen, na 5 minuten in liggende positie bij keuring.
8. 12-lead ECG zonder klinisch relevante afwijkingen, gemeten na 5 min in liggende positie bij keuring.
9. Geen klinische relevante bevindingen in klinische laboratoriumtests (hematologie, klinische chemie en urine-analyse) bij keuring.
10. Negatieve resultaten voor de urine drugstest en ademalcoholtest bij keuring en op dag 1 pre-dosering.
11. Vermogen om goed te communiceren met de onderzoeker in een taal die begrijpelijk is voor de proefpersoon, en om de vereisten van het onderzoek te begrijpen en na te leven.
12. Eerdere ervaring met alcoholgebruik en dus bekend met de effecten van alcohol.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Zwangere of borstvoedinggevende vrouwen.
2. Bekende overgevoeligheid voor ACT-541468 of behandelingen van dezelfde klasse of een van de hulpstoffen.
3. Voorgeschiedenis van grote medische of chirurgische aandoeningen, die naar de mening van de onderzoeker de opname, distributie, metabolisme of uitscheiding van de onderzoeksbehandeling(en) waarschijnlijk verstoren (blindedarmoperatie en herniotomie toegestaan, cholecystectomie niet toegestaan).
4. Acute, aan de gang zijnde, terugkerende of chronische systemische ziekte die de evaluatie van het onderzoek kan verstoren.
5. Voorgeschiedenis van flauwvallen, collaps, syncope, orthostatische hypotensie of vasovagale reacties.
6. Aders die ongeschikt zijn voor intraveneuze (i.v.) puncties op een van beide armen (bijv. aders die moeilijk te lokaliseren zijn, toegankelijk zijn of moeilijk aan te prikken zijn, of aders met een neiging tot scheuren tijdens of na een punctie).
7. Deelname aan een klinisch onderzoek met toediening van een onderzoeksbehandeling binnen 3 maanden voorafgaand aan de keuring of in meer dan 4 klinische onderzoeken binnen 1 jaar voorafgaand aan de keuring.
8. Overmatig cafeïnegebruik, gedefinieerd als 800 mg per dag bij keuring
9. Nicotine-inname (bijv. roken, nicotinepleister, nicotinekauwgum of elektronische sigaretten) binnen 3 maanden voorafgaand aan de keuring en onvermogen om af te zien van nicotine-inname vanaf de keuring tot het einde van de studie (EOS).
10. Eerdere behandeling met voorgeschreven medicijnen (waaronder vaccins) of vrij verkrijgbare (OTC) medicijnen (waaronder kruidengeneesmiddelen zoals sint-janskruid, homeopathische preparaten, vitamines en mineralen) binnen 2 weken voorafgaand aan de eerste toediening van de behandeling.
11. Verlies van 250 mL of meer bloed binnen 3 maanden voorafgaand aan de keuring.
12. Positieve resultaten op de hepatitis-serologie bij keuring, behalve in het geval van gevaccineerde personen of proefpersonen die voorheen hepatitis hebben gehad maar ervan genezen zijn.
13. Positieve resultaten op de HIV-serologie bij keuring.
14. Alle omstandigheden of omstandigheden die naar de mening van de onderzoeker van invloed kunnen zijn op de volledige deelname aan het onderzoek of de naleving van het protocol.
15. Wettelijke onbekwaamheid of beperkte rechtsbevoegdheid bij keuring.
16. Geschiedenis of klinisch bewijs van alcoholisme of drugsmisbruik.
17. Geschiedenis van regelmatige alcoholconsumptie binnen 6 maanden voorafgaand aan de studie gedefinieerd als een gemiddelde wekelijkse inname van meer dan 21 eenheden of een gemiddelde dagelijkse inname van meer dan 3 eenheden (mannen), of gedefinieerd als een gemiddelde wekelijkse inname van meer dan 14 eenheden of een gemiddelde dagelijkse inname van meer dan 2 eenheden (vrouwen). Eén eenheid is equivalent aan een halve pint (220 mL) bier of 1 eenheid (25 mL) sterke drank of 1 glas (125 mL) wijn.
18. Personen van Aziatische afkomst of andere personen die ethanolintolerantie melden (Aziatische afkomst gedefinieerd als 1 of meer ouders of grootouders van Aziatische

afkomst).

19. Modified Swiss Narcolepsy Scale totale score <0 bij keuring of een voorgeschiedenis van narcolepsie of kataplexie.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	08-08-2018
Aantal proefpersonen:	22
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

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

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-07-2018
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

8 - Een dubbelblind, gerandomiseerd, placebo-gecontroleerd, dubbel dummy, vierwega c ... 29-06-2025

Datum: 17-07-2018
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	EUCTR2018-001871-19-NL
CCMO	NL66145.056.18