

Een open-label, gerandomiseerd, gekruist, verkennend onderzoek om de farmacokinetiek en relatieve biobeschikbaarheid van JZP 324 bereidingen versus Xyrem in gezonde vrijwilligers te bepalen

Gepubliceerd: 27-09-2017 Laatste bijgewerkt: 04-01-2025

Deel 1: Het doel van het onderzoek is om JZP-324 in 5 verschillende bereidingen te vergelijken met Xyrem. Er zal worden onderzocht hoe snel en in hoeverre JZP-324 in het lichaam wordt opgenomen en uitgescheiden (dit wordt farmacokinetiek genoemd) in...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Beëindigd
Type aandoening	Slaapstoornissen (incl. subtypes)
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON48951

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

JZP 324 BA studie

Aandoening

- Slaapstoornissen (incl. subtypes)

Synoniemen aandoening

narcolepsie, slaapstoornis

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Jazz Pharmaceuticals, inc.

Overige ondersteuning: Farmaceutische Industrie

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: JZP 324, Narcolepsie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Deel 1:

Om de farmacokinetiek (PK) en de relatieve biobeschikbaarheid van de JZP-324-formuleringen te beoordelen in vergelijking met Xyrem, wanneer deze 2 uur na het eten van een vetrijk ontbijt gedoseerd wordt.

Deel 2:

Om de PK-profielen van 4 verschillende IR: MR-formuleringen te evalueren, wanneer deze 2 uur na de start van een vetrijk, calorierijk ontbijt gedoseerd wordt.

Deel 3:

Het evalueren van de PK en de dosisproportionaliteit van de IR:DR3 formulering welke is geselecteerd op basis van de data uit groep 2.

Secundaire uitkomstmaten

Deel 1, 2 en 3:

Om de veiligheid en de tolerantie van de formuleringen van JZP-324 en Xyrem te beoordelen, wanneer deze 2 uur na het begin van een vetrijk ontbijt gedoseerd

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

JZP-324 is een nieuw middel dat onderzocht wordt voor de behandeling van narcolepsie. Narcolepsie is een slaapstoornis die gepaard gaat met onbedwingbare slaapaanvallen overdag en bij sommige patiënten plotselinge spierverslappingsen naar aanleiding van hevige emoties (kataplexie). Eén van de huidige behandelingen voor narcolepsie is Xyrem® (natriumoxybaat, ook wel bekend als het natrium zout van gamma-hydroxyboterzuur [GHB]). Dit is een drankje dat bij de hoogste toegelaten dosering een grote hoeveelheid natrium bevat. Natriumoxybaat/GHB is een stof met een kalmerende of verdovende werking bij mensen.

JZP-324 bevat hetzelfde werkzame bestanddeel als Xyrem bevatten, maar met een kleinere hoeveelheid natrium per dosering. Een ander mogelijk voordeel van JZP 324 is dat het vermoedelijk slechts éénmaal per nacht ingenomen hoeft te worden, terwijl Xyrem tweemaal per nacht ingenomen moet worden. JZP-324 is eerder in Deel 1 van dit onderzoek aan mensen toegediend.

Doel van het onderzoek

Deel 1:

Het doel van het onderzoek is om JZP-324 in 5 verschillende bereidingen te vergelijken met Xyrem. Er zal worden onderzocht hoe snel en in hoeverre JZP-324 in het lichaam wordt opgenomen en uitgescheiden (dit wordt farmacokinetiek genoemd) in vergelijking met Xyrem (momenteel geregistreerd als geneesmiddel voor de behandeling van narcolepsie). Deze vergelijking wordt relatieve biobeschikbaarheid genoemd. Tevens wordt er naar de veiligheid van JZP-324 gekeken en zal worden onderzocht in hoeverre JZP-324 wordt verdragen.

Vier van de 5 JZP-324 bereidingen bestaan uit korrels die droog via de mond worden ingenomen en direct worden weggespoeld met water (dit zijn JZP324 DR1, JZP324-DR2, JZP324-SR1 en JZP324-SR2). Deze korrels zijn zodanig ontwikkeld dat het actieve bestanddeel zich na inname langzaam over het lichaam verdeelt (vertraagde afgifte [DR] of langdurige afgifte [SR]). Eén van de 5 JZP-324 bereidingen (JZP324 IR) bestaat uit een drankje, net zoals Xyrem. Dit JZP-324 drankje is zodanig ontwikkeld dat het actieve bestanddeel direct na inname wordt opgenomen door het lichaam (directe afgifte [IR]) om slaap op te wekken.

Deel 2:

Het doel van Deel 2 van het onderzoek is om 4 verschillende bereidingen van JZP-324 met elkaar te vergelijken. Er zal worden onderzocht hoe snel en in hoeverre de verschillende bereidingen van JZP-324 in het lichaam worden opgenomen en uitgescheiden (dit wordt farmacokinetiek genoemd). Tevens wordt er naar de veiligheid van JZP-324 gekeken en zal worden onderzocht in hoeverre JZP-324 wordt verdragen.

Elke JZP-324 bereiding bestaat uit korrels die droog via de mond worden ingenomen. Deze korrels zijn zodanig ontwikkeld dat het actieve bestanddeel zich na inname langzaam over het lichaam verdeelt (vertraagde afgifte [DR] of langdurige afgifte [SR]). Elke dosis korrels wordt weggespoeld met een drankje van JZP-324. Dit drankje is zodanig ontwikkeld dat het actieve bestanddeel direct na inname wordt opgenomen door het lichaam (directe afgifte [IR]) om slaap op te wekken. Het type korrels en/of de dosis van JZP 324 in de korrels verschilt per bereiding.

Deel 3:

Het doel van Deel 3 van het onderzoek is om te onderzoeken hoe snel en in hoeverre oplopende doseringen van JZP-324 in het lichaam worden opgenomen en uitgescheiden. Tevens wordt er naar de veiligheid van JZP-324 gekeken en zal worden onderzocht in hoeverre JZP-324 wordt verdragen wanneer het wordt toegediend in oplopende doseringen.

De JZP-324 bereiding bestaat uit korrels die droog via de mond worden ingenomen. Deze korrels zijn zodanig ontwikkeld dat het actieve bestanddeel na inname langzaam wordt opgenomen en over het lichaam wordt verdeeld. Elke dosis korrels wordt weggespoeld met een drankje van JZP-324. Dit drankje is zodanig ontwikkeld dat het actieve bestanddeel direct na inname wordt opgenomen door het lichaam om slaap op te wekken. Drie verschillende doseringen van JZP-324 zullen worden getest.

Onderzoeksopzet

Deel 1:

Dag 1 is de eerste dag waarop het onderzoeksmiddel (JZP-324 of Xyrem) wordt toegediend. De vrijwilliger wordt om 14:00 uur op de middag voorafgaand aan de dag van de eerste toediening van het onderzoeksmiddel in het klinisch onderzoekscentrum verwacht. Bij binnenkomst mag de vrijwilliger ten minste 4 uur niets gegeten en gedronken hebben (behalve water).

De onderbreking tussen de verschillende behandelingen met JZP-324 of Xyrem is 1 dag. De vrijwilliger krijgt het onderzoeksmiddel toegediend op Dag 1, 3, 5, 7, 9 en 11. Tijdens het onderzoek verblijft men gedurende 13 dagen (12 nachten; van Dag -1 tot Dag 12) in het klinisch onderzoekscentrum.

Op de laatste onderzoeksdag (Dag 12) ondergaat de vrijwilliger een nakeuring.

Indien de deelname aan het onderzoek eerder dan op Dag 12 beëindigd wordt voor welke reden dan ook, zal de vrijwilliger gevraagd worden om de nakeuring te ondergaan om de veiligheid te controleren en om een aantal laatste testen uit te voeren.

De deelname aan het gehele onderzoek, van voorkeuring tot nakeuring, bedraagt maximaal 33 dagen.

Deel 2:

Dag 1 is de eerste dag waarop het onderzoeksmiddel wordt toegediend. De vrijwilliger wordt om 14:00 uur op de middag voorafgaand aan de dag van de eerste toediening van het onderzoeksmiddel in het klinisch onderzoekscentrum verwacht. Bij binnenkomst mag de vrijwilliger ten minste 4 uur niets gegeten en gedronken hebben (behalve water).

De onderbreking tussen de verschillende behandelingen is 1 dag. De vrijwilliger krijgt het onderzoeksmiddel toegediend op Dag 1, 3, 5 en 7. Tijdens het onderzoek verblijft de vrijwilliger gedurende 9 dagen (8 nachten; van Dag -1 tot Dag 8) in het klinisch onderzoekscentrum.

Op de laatste onderzoeksdag (Dag 8) ondergaat de vrijwilliger een nakeuring. Indien de deelname aan het onderzoek eerder dan op Dag 8 beëindigd wordt voor welke reden dan ook, zal de vrijwilliger gevraagd worden om de nakeuring te ondergaan om de veiligheid te controleren en om een aantal laatste testen uit te voeren.

De deelname aan het gehele onderzoek, van voorkeuring tot nakeuring, bedraagt maximaal 29 dagen.

Deel 3:

Het eigenlijke onderzoek bestaat uit 3 periodes waarin de vrijwilliger gedurende 3 dagen (2 nachten) in het onderzoekscentrum zal verblijven.

Tijdens iedere periode is Dag 1 de dag waarop het onderzoeksmiddel wordt toegediend. De vrijwilliger wordt om 14:00 uur op de middag voorafgaand aan elke dag van toediening (dus op Dag 1) van het onderzoeksmiddel in het klinisch onderzoekscentrum verwacht. Bij binnenkomst mag de vrijwilliger u ten minste 4 uur niets gegeten en gedronken hebben (behalve water). De vrijwilliger verlaat het onderzoekscentrum op Dag 2 van iedere periode.

Op Dag 2 van elke periode ondergaat de vrijwilliger een nakeuring. Indien uw deelname aan het onderzoek eerder dan op Dag 2 van Periode 3 beëindigd wordt voor welke reden dan ook, zal de vrijwilliger ook gevraagd worden om een nakeuringsonderzoek te ondergaan om de veiligheid te controleren en om een aantal laatste testen uit te voeren.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Deel 1: In dit onderzoek krijgt de vrijwilliger 6 behandelingen met het onderzoeksmiddel toegediend. Tijdens het onderzoek krijgt de vrijwilliger 5 behandelingen met JZP-324 en 1 behandeling met Xyrem om de dag gedurende 12 dagen. De volgorde waarin de vrijwilliger de behandelingen krijgt wordt willekeurig bepaald, maar zal in één van 6 vooraf bepaalde volgorden zijn. De vrijwilliger ontvangt iedere behandeling éénmaal. In de tabel hieronder staan de geplande behandelingen: A: 7.19 g JZP324-DR1 korrels gelijk aan 4.5 g natriumoxybaat, Xyrem B: 7.79 g JZP324-DR2 korrels, gelijk aan 4.5 g natriumoxybaat, Xyrem C: 5.94 g JZP324-SR1 korrels, gelijk aan 4.5 g natriumoxybaat, Xyrem D: 6.10 g JZP324-SR2 korrels, gelijk aan 4.5 g natriumoxybaat, Xyrem E: 9 mL JZP324-IR drankje bevattende 3.195 g kalium oxybaat en 1.665 g natriumoxybaat, gelijk aan 4.5 g natriumoxybaat, Xyrem F: 9 mL Xyrem drankje (4.5 g sodium oxybate). Deel 2: In dit onderzoek krijgt de vrijwilliger 4 behandelingen met JZP-324 om de dag toegediend, gedurende 8 dagen. Elke behandeling bevat een totale dosis van het actieve ingrediënt die vergelijkbaar is met 4.5 g sodium oxybate. De volgorde waarin de vrijwilliger de behandelingen krijgt wordt willekeurig bepaald, maar zal in één van 4 vooraf bepaalde volgorden zijn. De vrijwilliger ontvangt iedere behandeling éénmaal. In de tabel hieronder staan de geplande behandelingen: Behandeling (Vergelijkbare Dosis van Sodium Oxybate) G: 5.54 g JZP324-DR2 korrels en 2.6 mL JZP324 IR drankje H: 5.70 g JZP324-DR3 korrels en 1.5 mL JZP324 IR drankje I: 4.56 g JZP324-DR3 korrels en 3.0 mL JZP324 IR drankje J: 4.38 g JZP324-SR3 korrels en 2.6 mL JZP324 IR drankje Deel 3: In dit onderzoek krijgt de vrijwilliger 3 oplopende doseringen van JZP-324. De vrijwilliger ontvangt iedere dosering éénmaal; elke dosis in een aparte periode. In de tabel hieronder vindt u de geplande dosering van het onderzoeksmiddel per periode. De dosering voor de volgende periode zal alleen worden verhoogd als de lagere dosering in de vorige periode veilig is en goed verdragen is. Om de veiligheid van de toegediende dosis in de 1e periode te beoordelen, zal de 2e periode ongeveer 1,5 week na de 1e periode beginnen. Om de veiligheid en farmacokinetiek van de toegediende dosis in de 2e periode te beoordelen, zal de 3e periode zal ongeveer 3,5 weken na de 2e periode beginnen. Behandeling (Vergelijkbare Dosis van Sodium Oxybate) K: 3.0 mL JZP-324-IR drankje en 4.56 g JZP-324-DR korrels L: 4.67 mL JZP-324-IR drankje en 7.09 g JZP-324-DR korrels M: 6.0 mL JZP-324-IR drankje en 9.12 g JZP-324-DR korrels

Inschatting van belasting en risico

Het onderzoeksmiddel kan bijwerkingen geven. Het actieve bestanddeel van JZP-324 is hetzelfde als dat in Xyrem (oxybaat). Daarom wordt verwacht dat de risico's van JZP-324 gelijk zijn aan die van Xyrem.

In een voorgaand onderzoek waar vrijwilligers doseringen van 6 g of 8 g sodium oxybate kregen, zijn 3 vrijwilligers vroegtijdig uit het onderzoek teruggetrokken vanwege de volgende bijwerkingen: een hartritmestoornis (een atrioventriculair [AV] blok), een urineweginfectie, en overgeven. De hartritmestoornis werd meer gerelateerd aan persoonlijke kenmerken van deze vrijwilliger dan aan een direct effect van sodium oxibate op het hart.

In een ander onderzoek kregen vrijwilligers doseringen van 4.5 g sodium oxybate als een drankje of een directe afgifte (IR) tablet. In dit onderzoek waren 2 vrijwilligers vroegtijdig uit het onderzoek teruggetrokken vanwege ernstige bijwerkingen in de 3e en 4e behandelperiode.

- De ene vrijwilliger had afwisselende periodes van korte ademstilstand (apneu), die hevig van aard waren. Deze bijwerking deed zich voor vanaf 1 uur na toediening van 4.5 g sodium oxybate als IR tablet en hield ongeveer 3 uur aan. In voorgaande behandelperiodes had deze vrijwilliger last van milde slaperigheid.
- De andere vrijwilliger vertoonde binnen ongeveer 1 uur na toediening van een drankje met 4.5 g sodium oxybate een ademstilstand. Nadat de ademhaling weer op gang was gekomen was, was de longfunctie nog gedurende ongeveer 1 uur verminderd en dit werd beschouwd als een ernstige bijwerking. In voorgaande behandelperiodes had de vrijwilliger last van milde to matige slaperigheid en mild overgeven, duizeligheid en hoofdpijn. Volgens de onderzoeksarts waren deze bijwerkingen relateerd aan het onderzoeksmiddel. Dit leidt ertoe dat de vrijwilliger zorgvuldig zal worden bewaakt.

Na behandeling met de bereidingen die bestaan uit korrels, is het mogelijk dat men overgebleven korrels in de ontlasting terugziet, die niet zijn opgenomen door het lichaam. Dit is niet schadelijk.

Omdat sommige bereidingen ontworpen zijn om langzaam verspreid en opgenomen te worden door het lichaam, kunnen de effecten van JZP-324 op de mate van alertheid langer aanhouden. Op de laatste dag van het onderzoek wordt een lichamelijk onderzoek uitgevoerd, waaronder een kort neurologisch onderzoek (op alertheid en coördinatie). Deze test wordt niet alleen uitgevoerd om de rijvaardigheid te testen, maar ook om te testen of de vrijwilliger alert is en een goede coördinatie heeft tijdens lopen/fietsen/auto rijden. Vanwege een risico op verlate effecten van de vertraagde/langdurige afgifte bereiding, mag de vrijwilliger op Dag 12 (deel 1) en op Dag 8 (deel 2) geen auto/machines besturen.

Xyrem

In klinische onderzoeken met Xyrem bij mensen met narcolepsie waren de meest voorkomende bijwerkingen (die bij ten minste 5% van de mensen voorkwamen): misselijkheid, duizeligheid, overgeven, slaperigheid, enuresis (ongewenst urineverlies, vooral tijdens de slaap) en tremor (zeer snelle samentrekkingen van een spier). Over het algemeen waren de bijwerkingen die in klinisch onderzoek bij gezonde vrijwilligers zijn gezien vergelijkbaar met die in patiënten zijn waargenomen.

Minder vaak voorkomende bijwerkingen (die bij ten minste 2% tot 5% van de mensen met narcolepsie zijn waargenomen) waren: diarree, buikpijn, droge mond, pijn in de armen en benen, dronken gevoel, perifeer oedeem (gezwollen benen), verergering van kataplexie bij mensen met kataplexie (plotselinge spierverslappings naar aanleiding van hevige emoties), spierkrampen,

paresthesie (tintelend en prikkelend gevoel), aandachtstoornis (niet kunnen concentreren), slaapverlamming (niet kunnen bewegen tijdens het in slaap vallen of wakker worden), desoriëntatie (gebrek aan gevoel voor richting of positie), angst (zorgen maken), irritatie (snel geërgerd), slaapwandelen, en hyperhidrosis (overmatig zweten).

De volgende bijwerkingen waren zeldzaam, maar ernstig en kwamen voor bij minder dan 2% van de mensen die met Xyrem behandeld waren: verminderd of stokkende ademhaling, slaapapneu (korte perioden waarin niet geademd wordt tijdens de slaap), verlies van bewustzijn of coma, psychose (dingen zien of horen die er niet echt zijn), en gedachten aan zelfmoord of zelfmoord poging.

Zoals met het innemen van ieder geneesmiddel is er een risico op een allergische reactie. Enkele symptomen van een allergische reactie zijn: uitslag, moeite met ademen, en een piepende ademhaling, een plotselinge daling van de bloeddruk, een verhoogde hartslag zweten, en zwelling rond de mond, keel of ogen. Tijdens het verblijf in het onderzoekscentrum wordt men voortdurend gecontroleerd op het optreden van aanwijzingen voor een allergische reactie.

Risico's van bloedafname: De risico's in relatie met bloedafnames uit de arm zijn onder andere een licht gevoel in het hoofd, pijn, blauwe plekken en bloeden op de plaats van de naald, ontsteking van de ader en, in zeldzame gevallen, infecties. Litteken schade aan een ader is ook mogelijk.

IV risico's: Het aanbrengen van een canule in een ader kan pijn doen en kan een blauwe plek veroorzaken op de plaats waar de canule wordt aangebracht en bloed wordt afgenomen. Als de canule niet goed werkt kan er op 1 of meer tijdstippen bloed afgenomen worden door een ader aan te prikken. Men kan last krijgen van duizeligheid, een licht gevoel in het hoofd en/of flauwvallen. Plaatselijke blauwe plekken, bloedstolling en infecties kunnen voorkomen. Litteken schade aan een ader is ook mogelijk.

Voor het bewaken van het hartritme worden elektroden (kleine, plastic pleisters) op bepaalde locaties op de borst en de buik geplaatst. Langdurige toepassing van deze elektroden kan huidirritatie (huiduitslag en jeuk) veroorzaken.

Contactpersonen

Publiek

Jazz Pharmaceuticals, inc.

Porter Drive 3180
Palo Alto CA 94304
US

Wetenschappelijk

Jazz Pharmaceuticals, inc.

Porter Drive 3180
Palo Alto CA 94304
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)

- gezonde man of vrouw
- 18 - 45 jaar, inclusief
- BMI tussen de 20 en 30 kg/m², inclusief, met een lichaamsgewicht van minimaal 60 kilo

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Heeft een klinisch significante onstabiele medische afwijking, chronische ziekte, geschiedenis of aanwezigheid van significante neurologische (inclusief toevallen en cognitieve stoornissen) of psychiatrische stoornissen, lever-, nier-, endocriene, cardiovasculaire (inclusief hypertensie), gastro-intestinale, pulmonale of metabolische ziekte of enige andere abnormaliteit die de farmacokinetische evaluatie van het studiegeneesmiddel zou kunnen verstoren.

- heeft een voorgeschiedenis van, of aanwezigheid van gastro-intestinale aandoeningen (waaronder maagzweren), lever- of nieraandoeningen of andere aandoeningen waarvan bekend is dat ze de absorptie, distributie, metabolisme of uitscheiding van geneesmiddelen beïnvloeden.
- Vrouwelijke vrijwilliger die zwanger is, borstvoeding geeft of lactierend is.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Beëindigd
(Verwachte) startdatum:	28-09-2017
Aantal proefpersonen:	60
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-09-2017
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-09-2017
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-06-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-07-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-03-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-03-2019
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	EUCTR2017-002086-22-NL
CCMO	NL63113.056.17

Resultaten

Einddatum onderzoek: 26-06-2019

Datum resultaten gemeld: 11-06-2020

Datum eerste publicatie onderzoek

17-02-2020