

Het verschil tussen de farmacodynamische en farmacokinetische profielen tussen Tentin en magistrale dexamfetamine bij volwassenen met attention deficit hyperactivity disorder, een dubbelblinde, gerandomiseerde, crossover-gecontroleerde studie.

Gepubliceerd: 02-03-2023 Laatst bijgewerkt: 07-04-2024

Het primaire doel is om het farmacologische profiel van de magistrale vorm van dexamfetaminesulfaat te vergelijken met het farmacologische profiel van het geregistreerde merk dexamfetamine (Tentin) bij volwassen patiënten gediagnosticeerd met...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Cognitieve en aandachtsstoornissen en -afwijkingen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON53816

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

DAVE

Aandoening

- Cognitieve en aandachtsstoornissen en -afwijkingen

Synoniemen aandoening

aandachtstekort hyperactiviteitstoornis, ADHD

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Amsterdam UMC

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: attention deficit hyperactivity disorder, dexamfetamine, farmacodynamiek, farmacokinetiek

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- Quantified behaviour Test (QbTest) voor het meten van objectieve effecten.
- Bloedsamples voor de bepaling van de plasmaconcentratie dexamfetamine.
- Meting van autonome effects en bijwerkingen (vitale functies): bloeddruk en hartslag.

Secundaire uitkomstmaten

Subjectieve effecten:

- Addiction Research Centre Inventor (ARCI) - Acute Subjective Response to Substances (ASRS): Amfetamineschaal
- Bond-Lader Visual Analog Scale (BL-VAS)
- QbTest performance questionnaire

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Lange tijd was dexamfetamine 2,5 mg (magistraal) alleen verkrijgbaar als niet-geregistreerd geneesmiddel, bereid door lokale apotheken in Nederland.

Deze situatie veranderde in 2016 toen de merknaam Amfexa 5 mg op de markt kwam. In 2020 veranderde de fabrikant de naam Amfexa naar Tentin, terwijl de samenstelling hetzelfde was gebleven. Het merk Tentin (Amfexa) zou hetzelfde effect moeten hebben als het niet-geregistreerde geneesmiddel dat door een apotheek wordt bereid, aangezien de werkzame stof, dexamfetamine, in beide tabletten identiek is.

Het Nederlands Geneesmiddelenbewakingscentrum Lareb signaleert bijwerkingen die samenhangen met het gebruik van geneesmiddelen in de dagelijkse praktijk en is het Kenniscentrum Bijwerkingen. Na de conversie van magistrale dexamfetamine naar Tentin (Amfexa) heeft Lareb een aanzienlijk aantal meldingen ontvangen voor Tentin (dexamfetamine). Dezelfde toename van het aantal meldingen van bijwerkingen wordt ook gemeld bij EudraVigilance. De gemelde bijwerkingen geassocieerd met het gebruik van Tentin (Amfexa) zijn beoordeeld door het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (College ter Beoordeling van Geneesmiddelen) en Lareb, wat niet heeft geleid tot waarschuwingen met betrekking tot de veiligheid van het geneesmiddel of de kwaliteit (tabletinhoud; hulpstoffen) van Tentin. Het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) en Lareb beschouwen het aantal meldingen als een gevolg van nocebo-effecten, en dus eerder psychologische dan farmacologische effecten, waarbij patiënten een negatief effect, in dit geval bijwerkingen, verwachten door over te stappen op een ander merk(naam), ondanks het feit dat de werkzame stof en dosering hetzelfde zijn gebleven.

Een andere mogelijke oorzaak voor de gemelde klachten kan gezocht worden in een verschil in absorptie- en oplosbaarheid tussen Tentin en magistrale dexamfetamine. Patiënten melden bijwerkingen die kunnen worden verklaard door een vertraagde absorptie van Tentin, zoals ineffectieve/verminderde/onvolledige therapeutische effecten, slaperigheid, rusteloosheid, aandachtsstoornissen en het ervaren van negatieve emoties. Een vertraagde absorptie kan worden veroorzaakt door een lagere oplosbaarheid, die kan worden veroorzaakt door de hulpstoffen of de bereidingswijze van het product. Andere vaak gemelde klachten zoals hoofdpijn, migraine, hartkloppingen en het rebound-effect kunnen worden verklaard aan de hand van het moment en de hoogte van de piekconcentratie.

Er zijn geen eerdere onderzoeken gevonden waarin het farmacodynamische (Pd) en farmacokinetische (Pk) profiel van Tentin werd vergeleken met magistrale dexamfetamine.

Doel van het onderzoek

Het primaire doel is om het farmacologische profiel van de magistrale vorm van dexamfetaminesulfaat te vergelijken met het farmacologische profiel van het geregistreerde merk dexamfetamine (Tentin) bij volwassen patiënten gediagnosticeerd met Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) en te beoordelen of er een verschil is tussen het farmacodynamische (Pd) en farmacokinetische (Pk) profiel van Tentin en magistrale dexamfetamine.

Het secundaire doel is om te beoordelen hoe de farmacokinetische variabiliteit de objectieve en subjectieve bijwerkingen en/of effecten van dexamfetamine bij volwassen patiënten met ADHD beïnvloedt.

Onderzoeksopzet

Dubbel geblindeerd gerandomiseerd crossover gecontroleerd onderzoek

Onderzoeksproduct en/of interventie

Het onderzoek is opgebouwd uit een (digitale) screening en twee interventiedagen. Op elke interventiedag krijgen de deelnemers één interventie. Alle deelnemers krijgen gedurende twee interventiedagen magistraal bereide dexamfetamine en Tentin©, gedoseerd zoals voorgeschreven door de behandelaar, in een gerandomiseerde volgorde. Op drie momenten (0, 60 en 120 minuten na toediening van het geneesmiddel) op elke interventiedag zullen de deelnemers de QbTest uitvoeren om de objectieve effecten te beoordelen en de QbPerformance om de subjectieve effecten te beoordelen. Op acht momenten (0, 45, 60, 75, 90, 120, 150 en 180 minuten na toediening van het geneesmiddel) op elke interventiedag vullen de deelnemers vragenlijsten in om de subjectieve effecten te beoordelen. Op acht momenten (0, 45, 60, 75, 90, 120, 150 en 180 minuten na toediening van het geneesmiddel) op elke interventiedag ondergaan de deelnemers bloedafname om dexamfetamine plasmaconcentraties en worden de vitale functies gemeten voor veiligheidsmonitoring en mogelijke effecten op de uitkomstmaten.

Inschatting van belasting en risico

De last van deelname aan dit onderzoek omvat:

I. Algemene tijd besteed aan deelname

- Eén (digitale) bijeenkomst: informeren van deelnemers, geïnformeerde toestemming en screening.
- Twee bezoeken aan de polikliniek: twee interventiedagen.

II. Activiteiten en bemonstering

- Vragenlijsten invullen
- Doe in totaal zes QbTests gedurende twee dagen (3 tests op elke dag).
- Het nemen van in totaal zestien bloedmonsters (2 ml per monster) over een periode van twee dagen (acht monsters op elke interventiedag).

De medicatie die tijdens dit onderzoek wordt gegeven, is gebaseerd op de gebruikelijke behandeling (Treatment As Usual). Deelnemers krijgen Tentin© en magistrale dexamfetamine zoals voorgeschreven door hun behandelaar. De belasting voor elke deelnemer wordt als gering beschouwd en het risico op bijwerkingen is zeer laag. Deelnemers ondergaan in totaal zestien bloedmonsters (2 ml per monster), acht per interventiedag. Het risico op complicaties en bijwerkingen met betrekking tot bloedafname is acceptabel in verhouding tot de mogelijke voordelen die uit deze studie kunnen worden gehaald, namelijk verbeterde farmacotherapie-richtlijnen voor volwassen patiënten met ADHD. Een

voordeel voor de deelnemer ligt in het feit dat zijn of haar persoonlijke reactie op stimulerende middelen is gedocumenteerd en als zodanig kan worden gebruikt voor toekomstige farmacotherapeutische beslissingen.

Contactpersonen

Publiek

Amsterdam UMC

Meibergdreef 9
Amsterdam 1105 AZ
NL

Wetenschappelijk

Amsterdam UMC

Meibergdreef 9
Amsterdam 1105 AZ
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Om in aanmerking te komen voor deelname aan dit onderzoek, moet een proefpersoon aan alle volgende criteria voldoen:

- Participant is op het moment van screenen 18-64 jaar oud.

- Participant is gediagnosticeerd met ADHD volgens de DSM 5 criteria.
- Participant is overgestapt van Tentin© naar magistrale dexamfetamine vanwege de bijwerkingen van Tentin.
- Participant wordt op het moment van screening adequaat behandeld met dexamfetamine, zoals voorgeschreven door de behandelaar.
- Participant is in staat en bereid om schriftelijke informed consent te geven.
- Participant kan en wil zich aan het onderzoeksprotocol houden (bijvoorbeeld capsules slikken, bloed laten afnemen, tweemaal polikliniek bezoeken).
- Participant heeft in de afgelopen drie maanden niet deelgenomen aan een ander onderzoek.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Een potentiële proefpersoon die aan een van de volgende criteria voldoet, wordt uitgesloten van deelname aan dit onderzoek:

- Deelnemer heeft een aandoening die de absorptie van geneesmiddelen kan beïnvloeden (bijv. gastro-intestinale, metabole, endocriene of leveraandoening).
- Deelnemer is allergisch voor de ingrediënten van de capsules.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	30-06-2023
Aantal proefpersonen:	26
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Dexamfetaminesulfaat
Generieke naam:	Dexamfetamine
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Tentin
Generieke naam:	Dexamfetamine
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-03-2023
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-04-2023
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC

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

EudraCT

ClinicalTrials.gov

CCMO

ID

EUCTR2022-003237-19-NL

NCT05621174

NL82695.018.22