

A clinical study of the level of drug (Ticagrelor) in blood in infants and toddlers, aged 0 to less than 24 months with Sickle Cell Disease

|               |  |   |
|---------------|--|---|
| <b>State</b>  | <b>Type participants</b>   | <b>Age Ranges</b>                       |
| Recruiting    | Incapable subjects of giving consent ,<br>Population especially vulnerable , Patient | Infants and preschool , Newborn infants |
| <b>Gender</b> | <b>Phases</b>  | <b>Participants</b>                     |
|               | Phase I  | 20                                      |

## Information

### Identifier

2017-003641-14

### Investigated Disease

Sickle Cell Disease

### Scientific Title

A Multi-centre, Phase I, Open-label, Single-dose Study to Investigate Pharmacokinetics (PK) of Ticagrelor in Infants and Toddlers, Aged 0 to less than 24 Months, with Sickle Cell Disease

### Summary

Not provided

### Main Objective

To determine the PK properties of ticagrelor after a single oral dose

### Primary Endpoints

Observed ticagrelor plasma concentrations as well as PK parameters obtained using a population PK analysis approach, eg, CL/F (oral clearance), Cmax, and AUC

### Temporary moments of secondary assessment

1, 2, 4 and 6 hours postdose

---

## Secondary Objective

- To determine the PK properties of the active metabolite (AR-C124910XX) after a single oral dose
- To assess the acceptability and the palatability of a single oral dose of ticagrelor
- To assess safety and tolerability of a single oral dose of ticagrelor

---

## Secondary Endpoints

- a- Observed plasma concentrations of the active metabolite (AR-C124910XX) as well as PK parameters obtained using a population PK analysis approach, eg, C<sub>max</sub>, and AUC
- b- Observer assessment of acceptability and palatability

---

## Temporary moments of secondary assessment

- a - 1, 2, 4 and 6 hours postdose
- b - during administration of dose

---

## Criteria of inclusion

1. Paediatric patients aged <24 months, diagnosed with homozygous sickle cell (HbSS) or sickle beta-zero-thalassaemia (HbS/̳0), as confirmed by high performance liquid chromatography or haemoglobin electrophoresis.
2. Body weight ≥5 kg at the time of screening.
3. If treated with an anti-sickling agent such as hydroxyurea, the weight-adjusted dose must be stable for 3 months before screening/enrolment.
4. Provision of signed and dated written informed consent from parents/legal guardians prior to any study specific procedures not part of standard medical care.

---

## Criteria of exclusion

1. History of transient ischaemic attack or cerebrovascular event/accident (ischaemic or haemorrhagic), severe head trauma, intracranial haemorrhage, intracranial neoplasm, arteriovenous malformation, aneurysm, or proliferative retinopathy.
2. Significantly underdeveloped with regards to height, weight or head circumference for age, as judged by the Investigator.
3. Severe developmental delay (eg, cerebral palsy or mental retardation).
4. Receiving chronic treatment (>3 days/week) with non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs).
5. Receiving chronic treatment with anticoagulants or antiplatelet drugs that cannot be discontinued.
6. Moderate or severe hepatic impairment, defined as laboratory values of alanine aminotransferase (ALT) >2 × upper limit of normal (ULN), total bilirubin >2 × ULN (unless judged by the Investigator to be caused by haemolysis), albumin <35 g/L and international normalised ratio (INR) >1.4, or symptoms of liver disease (eg, ascites).
7. Renal failure requiring dialysis.
8. Active pathological bleeding or increased risk of bleeding complications according to the Investigator.
9. Haemoglobin <6 g/dL from test performed at Screening (Visit 1).
10. Platelets <100 × 10<sup>9</sup>/L from test performed at Screening (Visit 1).
11. Patient considered to be at risk of bradycardic events (eg, known sick sinus syndrome or second or third degree atrioventricular block).
12. Concomitant oral or intravenous therapy with moderate or strong CYP3A4 inhibitors, CYP3A4 substrates with narrow therapeutic indices, or strong CYP3A4 inducers, that have not been stopped at least 5 half-lives before dose administration.
13. Patient breastfed by mother who is under treatment of strong CYP3A4 inhibitors, as defined in Appendix E of the protocol.
14. Active untreated malaria. Patients with suspected malaria at Screening (Visit 1) will be tested.

15. Surgical procedure planned to occur during the study including 5 days after ticagrelor administration.
16. Known hypersensitivity or contraindication to ticagrelor.
17. Concern for the inability of the patient or parents to comply with study procedures and/or follow-up.
18. Any condition which, in the opinion of the Investigator, would make it unsafe or unsuitable for the patient to participate in this study.
19. Previously administered ticagrelor in the present study.
20. Participation in another clinical study with an investigational medicinal product (IMP) or device during the last 30 days preceding screening/enrolment.
21. Involvement of member of patient's family in planning and/or conduct of the study (applies to both AstraZeneca personnel and personnel at study centre).

## Calendar

| Authorization | Start of Test | End of test | Last Update |
|---------------|---------------|-------------|-------------|
| 21/05/2018    | 11/06/2018    | No aportado | 15/06/2018  |

## Sponsor

### AstraZeneca AB Suecia

N/A 151 85 Södertälje

### Contact Person

AstraZeneca AB - Information Centre

+34 91 3908282

[information.centre@astrazeneca.com](mailto:information.centre@astrazeneca.com)

Monetary support: AstraZeneca AB|

## Centers

Inactive

COMPLEJO HOSPITALARIO GREGORIO  
MARAÑÓN

Madrid

MADRID

Inactive

HOSPITAL UNIVERSITARIO 12 DE OCTUBRE

Madrid

MADRID

## Medication

**Ticagrelor**

Granulado para suspensión oral

Active Principles: Ticagrelor|

Experimental

Ensayo clínico sobre el nivel de fármaco (Ticagrelor) en sangre en lactantes y bebés de entre 0 y menos de 24 meses de edad con enfermedad con anemia drepanocítica.

|                             |  |  |
|-----------------------------|--|--|
| <b>Estado</b><br>Reclutando | <b>Tipo Participantes</b><br>Sujetos incapaces de otorgar consentimiento ,<br>Población especialmente vulnerable , Pacientes | <b>Rangos de Edad</b><br>Lactantes y preescolar , Recién nacidos |
| <b>Género</b>               | <b>Fases</b><br>Fase I   | <b>Participantes</b><br>20                                       |

## Información

### Identificador

2017-003641-14

### Enfermedad investigada

Anemia drepanocítica

### Título Científico

Estudio de fase I multicéntrico, abierto y de dosis única para investigar la farmacocinética (FC) de ticagrelor en lactantes y bebés de entre 0 y menos de 24 meses de edad con anemia drepanocítica.

### Justificación

No aportado

### Objetivo Principal

Determinar las propiedades FC de ticagrelor tras una dosis única por vía oral.

### VARIABLES DE EVALUACIÓN PRIMARIA

Concentraciones plasmáticas observadas así como parámetros FC obtenidos utilizando un enfoque de análisis de FC de la población, por ejemplo, CL/F (aclaramiento oral), C<sub>máx</sub> y ABC.

### Momentos temporales de evaluación primaria

1, 2, 4 y 6 horas postdosis.

### Objetivo Secundario

- Determinar las propiedades FC del metabolito activo (AR-C124910XX) tras una dosis única por vía oral.
- Evaluar la aceptabilidad y la palatabilidad de una única dosis por vía oral de ticagrelor.
- Evaluar la seguridad y la tolerabilidad de una única dosis por vía oral de ticagrelor

### Variables de Evaluación Secundaria

- a.- Concentraciones plasmáticas observadas del metabolito activo (R-C124910XX) sí como parámetros FC obtenidos utilizando un enfoque de análisis de FC de la población, por ejemplo, C<sub>máx</sub> y ABC
- b.- Evaluación de la aceptabilidad y de la palatabilidad por parte del observador

### Momentos temporales de evaluación secundaria

- a- 1,2,4 y 6 horas postdosis.
- b- durante la administración de la dosis.

### Criterios de Inclusión

1. Pacientes pediátricos <24 meses de edad, diagnosticados con anemia drepanocítica homocigota (HbSS) o beta-0 talasemia (HbS//¿0), mediante confirmación por cromatografía líquida de alto rendimiento o electroforesis de hemoglobina.
2. Peso corporal ¿5 kg en el momento de la selección.
3. Si se les ha tratado con algún fármaco contra la anemia drepanocítica como la hidroxiurea, la dosis ajustada por peso debe ser estable durante 3 meses antes de la selección/inscripción.
4. Suministro del consentimiento informado por escrito firmado y fechado de parte de los padres/tutores legales antes de realizar cualquier procedimiento específico del estudio que no sea parte de la atención médica estándar.

### Criterios de Exclusión

1. Antecedentes de accidente isquémico transitorio o acontecimiento/accidente cerebrovascular (isquémico o hemorrágico), traumatismo craneoencefálico intenso, hemorragia intracraneal, neoplasma intracraneal, malformación arteriovenosa, aneurisma o retinopatía proliferativa.
2. Significativamente poco desarrollado respecto a peso, estatura o circunferencia craneal para la edad, a juicio del investigador.
3. Retraso de desarrollo intenso (por ejemplo, parálisis cerebral infantil o retraso mental).
4. Recibir tratamiento crónico (>3 días/semana) con antiinflamatorios no esteroideos (AINE).
5. Recibir tratamiento crónico con anticoagulantes o antiagregantes plaquetarios que no puede interrumpirse.
6. Insuficiencia hepática moderada o intensa, definida como valores analíticos de alanina aminotransferasa (ALT) >2 x límite superior de la normalidad (LSN), bilirrubina total >2 x LSN (a menos que el investigador juzgue que está provocado por hemólisis), albúmina <35 g/l e índice internacional normalizado (INR) >1,4, o síntomas de enfermedad hepática (por ejemplo, ascitis).
7. Insuficiencia renal que requiere diálisis.
8. Hemorragia activa patológica o mayor riesgo de complicaciones hemorrágicas de acuerdo con el investigador.
9. Hemoglobina <6 g/dl según la prueba realizada en la selección (visita 1).
10. Plaquetas <100 x 10<sup>9</sup>/l según la prueba realizada en la selección (visita 1).
11. Pacientes considerados en riesgo de padecer episodios de bradicardia (por ejemplo, síndrome de disfunción sinusal o bloqueo auriculoventricular de segundo o tercer grado).
12. Tratamiento concomitante por vía oral o intravenosa con inhibidores moderados o potentes del CYP3A4,

sustratos de CYP3A4 con índices terapéuticos estrechos o inductores potentes del CYP3A4 (consulte el Anexo E), que no se han interrumpido al menos 5 semividas antes de la administración de la dosis.

13. Paciente al que amamanta una madre que está en tratamiento con inhibidores potentes del CYP3A4, tal y como se define en el Anexo E.

14. Paludismo activo sin tratar. A los pacientes con sospecha de paludismo se les realizará la prueba en la selección (visita 1).

15. Procedimiento quirúrgico programado durante el estudio que incluye los 5 días posteriores a la administración de ticagrelor.

16. Hipersensibilidad o contraindicación conocidas a ticagrelor.

17. Preocupación por la incapacidad del paciente o de los padres para cumplir con los procedimientos y/o el seguimiento del estudio.

18. Cualquier afección que, en opinión del investigador, podría hacer que el hecho de participar en este estudio no sea seguro o adecuado para el paciente.

19. Ticagrelor administrado previamente en el presente estudio.

20. Participación en otro estudio clínico con un producto en investigación (PEI) o dispositivo durante los 30 días previos a la selección/inscripción.

21. Implicación de un miembro de la familia del paciente en la programación y/o realización del estudio (se aplica tanto al personal de AstraZeneca como al personal del centro del estudio).

## Calendario

|                                   |                                       |                                     |   |
|-----------------------------------|---------------------------------------|-------------------------------------|---|
| <b>Autorización</b><br>21/05/2018 | <b>Inicio de Ensayo</b><br>11/06/2018 | <b>Fin de ensayo</b><br>No aportado | <b>Última actualización</b><br>15/06/2018 |
|-----------------------------------|---------------------------------------|-------------------------------------|---|

## Promotor

### AstraZeneca AB Suecia

N/A 151 85 Södertälje

### Contact Person

AstraZeneca AB - Information Centre

+34 91 3908282

information.centre@astrazeneca.com

Monetary support: AstraZeneca AB|

## Centros

**Inactivo**

COMPLEJO HOSPITALARIO GREGORIO MARAÑÓN

Madrid

MADRID

**Inactivo**

HOSPITAL UNIVERSITARIO 12 DE OCTUBRE

Madrid

MADRID

## Medicamentos

**Ticagrelor**

Granulado para suspensión oral

Principios Activos: Ticagrelor|

**Experimental**