

Este estudio analizará si un medicamento en investigación, llamado TD-9855, funciona y como es de seguro cuando se toma durante un período más prolongado para tratar la hipotensión ortostática neurogénica sintomática (snOH) en personas con la enfermedad de Parkinson, atrofia múltiple del sistema (MSA), o fallo autonómico primario (PAF). También examinará los efectos del TD-9855 sobre el bienestar general y si puede mejorar los síntomas de la hipotensión ortostática neurogénica (nOH)

Estado No iniciado	Tipo de Participantes Población especialmente vulnerable , Pacientes	Rangos de Edad Mayores de 64 , Adultos (18 - 64)
Género Ambos	Fases Fase III	Participantes esperados 258
Resultados Sin resultados	Bajo nivel intervención No	Enfermedad rara No

Información

Identificador

2018-003941-41

Enfermedad investigada

Hipotensión ortostática neurogénica sintomática (snOH) en personas con la enfermedad de Parkinson, atrofia múltiple del sistema (MSA) o fallo autonómico primario (PAF)

Título Científico

Estudio en fase III, de 22 semanas de duración, multicéntrico, de retirada aleatorizada, de TD-9855 en el tratamiento de la hipotensión ortostática neurogénica sintomática en sujetos con fallo autonómico primario

Justificación

En individuos sanos, los cambios en la presión arterial están muy regulados y bien controlados con una reducción mínima y transitoria de la presión arterial sistólica (PAS) al ponerse de pie. Este es un reflejo de la respuesta fisiológica normal en la que las vías mediadas por neuronas permanecen intactas, por lo que se mantiene una perfusión cerebral adecuada. Los individuos que sufren un deterioro de los mecanismos compensatorios pueden desarrollar hipotensión ortostática, lo que reduce la presión de perfusión cerebral y puede provocar una sensación de aturdimiento, mareo o síncope, entre otros síntomas. En trastornos con insuficiencia autonómica primaria o

secundaria, la hipotensión ortostática sintomática; acompaña de una profunda reducción o fallo de la neurotransmisión de norepinefrina (NE) y se dice que es neurogénica por naturaleza. Los trastornos con insuficiencia autonómica prominente incluyen enfermedades neurodegenerativas, como la enfermedad de Parkinson (EP), la atrofia multisistémica (AMS) y el fallo autonómico puro (FAP). Cuando la hipotensión ortostática neurogénica (HON) se convierte en sintomática, la sintomatología de la tensión arterial que se sufre puede provocar mareos, problemas de visión y fatiga, lo que interfiere en gran medida en las actividades diarias de los pacientes. Theravance también ha realizado un estudio en fase II en pacientes adultos con fallo autonómico primario en el que TD-9855 se ha investigado para el tratamiento sintomático de la sHON, en dosis de hasta 20 mg en forma de una sola dosis una vez al día durante un máximo de 20 semanas para evaluar el efecto sobre los síntomas de las HON, respuesta de la presión arterial, la seguridad y la tolerabilidad a TD-9855.

Objetivo Principal

Evaluar la durabilidad del efecto de TD-9855 en sujetos con hipotensión ortostática neurogénica sintomática (snOH) debido a atrofia multisistémica (AMS), enfermedad Parkinson (EP) o fallo autonómico puro (FAP) comparado con placebo (PBO) a lo largo de periodo de retirada aleatorizado doble ciego de 6 semanas después del tratamiento en la fase de estudio abierto (FeA) durante 16 semanas.

Evaluar la seguridad y la tolerabilidad de TD-9855 cuando se toma durante un máximo de 22 semanas.

Variables de Evaluación Primaria

El criterio de valoración principal del estudio es la proporción de fracaso del tratamiento en la Semana 6 durante la fase de retirada aleatorizada doble ciego. El fracaso del tratamiento se define como los sujetos que cumplan los siguientes criterios en la Semana 6 tras la aleatorización (V9, D155):

Cambio (empeoramiento) respecto al inicio en la puntuación de OHSA#1 de 1,0 punto y empeoramiento de la gravedad de la enfermedad evaluada por un cambio de 1 punto en PGI-S.

Momentos temporales de evaluación primaria

Semana 6 después de la aleatorización (V9, D155)

Objetivo Secundario

Evaluar la durabilidad del efecto de TD-9855 mediante las evaluaciones de los síntomas y de la actividad utilizando la evaluación de los síntomas de la hipotensión ortostática (Orthostatic Hypotension Symptom Assessment, OHSA) y la escala de actividad diaria de la hipotensión ortostática (Orthostatic Hypotension Daily Activity Scale, OHDAS). Evaluar el efecto de TD-9855 utilizando instrumentos específicos de la enfermedad y una evaluación de la calidad de vida genérica.

Evaluar la mejora sintomática del sujeto medida mediante un dispositivo portátil.

Evaluar la eficacia de TD-9855 mediante la tensión arterial en bipedestación durante una prueba de posición ortostática.

Variables de Evaluación Secundaria

¿ Cambio con respecto al inicio en OHSA#1 en la Semana 6 después de la aleatorización (V9, D155)

¿ Cambio con respecto al inicio en la puntuación compuesta de OSHA en la Semana 6 después de la aleatorización (V9, D155)

¿ Cambio con respecto al inicio en la puntuación compuesta de OHDAS en la Semana 6 después de la aleatorización (V9, D155)

¿ TAS en bipedestación durante la prueba de posición ortostática en la Semana 6 después de la aleatorización (V9, D155)

¿ Cambio con respecto al inicio en el porcentaje de tiempo que pasa en posición supina, sentado y de pie, medido mediante un dispositivo portátil en la Semana 6 después de la aleatorización (V9, D155)

Momentos temporales de evaluación secundaria

Semana 6 después de la aleatorización (V9, D155)

Criterios de Inclusión

Criterios de inclusión (para el Grupo que completó el 0169):

1. Haber completado 4 semanas de tratamiento doble ciego en el Estudio 0169 (V6) y, en opinión del investigador, poder beneficiarse del tratamiento continuado con TD-9855. No se requiere ninguna puntuación mínima de OHSA#1 para pasar a la V1 del Estudio 0170.
2. Contar con un 80 % de cumplimiento de la medicación del estudio como mínimo en el Estudio 0169.
3. El sujeto debe ser capaz de entender la naturaleza del estudio y proporcionar su consentimiento informado por escrito antes de la realización de cualquier procedimiento del estudio (incluida la comprensión de que la entrada en el Estudio 0170 puede dar lugar a que se produzcan cambios en la pauta terapéutica actual del sujeto).
4. El sujeto debe estar dispuesto a continuar con el tratamiento, independientemente de la posibilidad de que la aleatorización sea a TD-9855 o a placebo durante la fase de retirada aleatorizada y debe seguir cumpliendo los criterios de inclusión del estudio anterior (Estudio 0169) con la excepción de que la prueba de la mesa inclinada, la revisión del ESC y la aprobación de la idoneidad no sean necesarias para la entrada en el Estudio 0170.

Criterios de inclusión (para el Grupo de Novo):

1. El sujeto es hombre o mujer y tiene al menos 30 años.
 2. Si el sujeto es mujer no debe estar embarazada ni en periodo de lactancia. Una mujer en edad fértil debe documentar una prueba de embarazo negativa en el momento de la selección.
- NOTA: Se considera que una mujer está en edad fértil salvo si es posmenopáusica (amenorrea durante al menos 2 años) o si documenta esterilidad quirúrgica (ligadura tubárica bilateral o histerectomía total). Se puede admitir la participación de una mujer en el estudio en función a una prueba de embarazo en orina negativa. Si la prueba de la gonadotropina coriónica humana ¿ (beta human chorionic gonadotropin, bBhCG) en orina es positiva, se debe realizar una prueba de bhCG en suero. Se debe confirmar que la prueba de embarazo sea negativa para participar en este estudio.
3. Durante el estudio y durante 30 días después de recibir la última dosis de fármaco del estudio, las mujeres en edad fértil o los hombres capaces de engendrar hijos deben aceptar el uso de métodos anticonceptivos altamente efectivos (tasa de fracasos < 1 % cuando se usan de forma constante y correcta) o comprometerse a abstenerse de mantener relaciones sexuales. (Consulte el apartado 4.3).
 4. El sujeto debe cumplir los criterios diagnósticos de nOH, en base a una reducción mantenida en la TA ¿20 mmHg (sistólica) o ¿10 mmHg (diastólica) en un plazo de 3 minutos después de una inclinación ¿60o desde una posición supina, según lo determine la prueba de la mesa inclinada.
 5. El sujeto debe tener al menos una puntuación de 4 en OHSA#1 en la V1.
 6. Solo para los sujetos con EP: El sujeto presenta un diagnóstico de EP de acuerdo con los criterios del Banco de cerebros de la Sociedad de la Enfermedad de Parkinson del Reino Unido (United Kingdom Parkinson¿s Disease Society Brain Bank) (1992).
 7. Solo para los sujetos con AMS: El sujeto presenta un diagnóstico de AMS posible o probable del subtipo parkinsoniano (AMS-p) o del subtipo cerebral (AMS-c), de acuerdo con los criterios de Gilman (2008).
 8. Solo para los sujetos con FAP: El sujeto presenta insuficiencia de los reflejos autonómicos, según lo determinado por la ausencia de exceso de TA en fase IV después de la maniobra de Valsalva.
 9. El sujeto presenta niveles de NE plasmática ¿ 100 pg/mL después de estar sentado durante 30 minutos.
 10. El sujeto está capacitado y dispuesto para otorgar un consentimiento informado por escrito firmado y fechado para participar antes del inicio de cualquier procedimiento relacionado con el estudio.
 11. El sujeto es capaz de comunicarse correctamente con el investigador y comprender al personal clínico, entiende las expectativas del estudio y puede cumplir los procedimientos, requisitos y restricciones del mismo.

Criterios de Exclusión

Criterios de exclusión (para el Grupo que completó 0169):

1. El sujeto no puede estar inscrito en otro ensayo clínico (aparte del Estudio 0169 existente).
2. El sujeto padece trastornos del comportamiento, neurológicos o psiquiátricos que pueden interferir en la capacidad del sujeto para otorgar su consentimiento informado o en la realización del estudio.
3. Cuestiones médicas, analíticas o quirúrgicas consideradas por el investigador como clínicamente significativas.
4. Actitud no cooperativa o probabilidad razonable de incumplimiento del protocolo.
5. El sujeto tiene una afección o enfermedad concurrente que, en opinión del investigador, confundiría o interferiría con su participación en el estudio o la evaluación de la seguridad, la tolerabilidad o la farmacocinética del fármaco del estudio.

Criterios de exclusión (para el Grupo de Novo):

1. El sujeto padece una enfermedad sistémica que se sabe que produce una neuropatía autonómica, incluidas, entre otras, diabetes mellitus, diabetes insípida, neuropatía diabética, amiloidosis o neuropatías autoinmunes.
2. El sujeto tiene intolerancia conocida a otros IRN o a los inhibidores de la recaptación de serotonina-norepinefrina (IRSN).
3. El sujeto está tomando actualmente medicamentos antihipertensivos concomitantes para el tratamiento de la hipertensión esencial.
4. El sujeto ha utilizado inductores o inhibidores de CYP1A2 potentes en un periodo de 7 días o 5 semividas, lo que sea mayor, antes de la V1 o requiere su uso concomitante hasta la visita de seguimiento.
5. El sujeto ha cambiado la dosis, la frecuencia o el tipo de medicación recetada para la hipotensión ortostática dentro de los 7 días anteriores a la V1.

¿ La ingesta de midodrina y droxidopa se debe reducir al menos 7 días antes de la V1.

6. Se sospecha o conoce que el sujeto ha consumido alcohol o drogas durante los últimos 12 meses (definición de consumo de drogas o alcohol del Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales, 4.^a edición, texto revisado [DSM-IV-TR®]).
7. El sujeto padece una arteriopatía coronaria clínicamente inestable o ha padecido un acontecimiento neurológico o cardiovascular grave durante los últimos 6 meses.
8. El sujeto ha utilizado un inhibidor de la monoaminooxidasa (monoamine oxidase inhibitor, MAO-I) en un plazo de 14 días antes de la V1.
9. El sujeto tiene antecedentes de glaucoma de ángulo cerrado tratado o sin tratar que según un oftalmólogo pueda provocar un riesgo elevado para el sujeto.
10. El sujeto padece arritmia cardíaca no controlada.
11. El sujeto presenta una evaluación cognitiva de Montreal (Montreal Cognitive Assessment, MoCA) ¿23.
12. El sujeto no está capacitado ni dispuesto a completar todos los procedimientos especificados en el protocolo, incluidos los cuestionarios.
13. El sujeto ha sufrido un infarto de miocardio en los últimos 6 meses o padece actualmente una angina inestable.
14. El sujeto padece una insuficiencia cardíaca congestiva conocida (de clase 3 o 4, según la Asociación de Cardiología de Nueva York [New York Heart Association, NYHA]).
15. El sujeto ha padecido cualquier enfermedad maligna que no sea un carcinoma localizado en el cuello uterino o un carcinoma basocelular en un periodo de 2 años antes de la selección.
16. El sujeto padece una enfermedad gastrointestinal (GI) que, a juicio del investigador, puede afectar a la absorción del medicamento del estudio (por ejemplo, colitis ulcerosa o derivación gástrica).
17. El sujeto padece trastornos del comportamiento, neurológicos o psiquiátricos que pueden interferir en la capacidad del sujeto para otorgar su consentimiento informado o en la realización del estudio.
18. El sujeto está recibiendo actualmente algún fármaco en investigación o lo ha recibido durante un plazo de 30 días. Un fármaco en investigación se define como un fármaco no aprobado por una agencia reguladora (por ejemplo, la Administración de Alimentos y Medicamentos estadounidense, FDA).
19. El sujeto presenta una anomalía clínicamente significativa en los resultados analíticos, (por ejemplo, alanina aminotransferasa [ALT] o aspartato aminotransferasa [AST] >3 x límite superior de la normalidad [LSN], bilirrubina en sangre [total] >1,5 x LSN, tasa de filtración glomerular estimada [TFGe] <30 ml/min/1,73m² o cualquier valor analítico anómalo que pudiera interferir en la seguridad del sujeto).
20. El paciente posee antecedentes de pensamientos suicidas y/o comportamiento suicida a lo largo de la vida, según se indica en la C-SSRS (versión Inicio/Selección). El evaluador debe evaluar el riesgo de suicidio y la adecuación del sujeto para su inclusión en el estudio.
21. El sujeto tiene una afección o enfermedad concurrente que, en opinión del investigador, confundiría o interferiría

con su participación en el estudio o la evaluación de la seguridad, la tolerabilidad o la farmacocinética del fármaco del estudio

Calendario

(Última actualización: 06/09/2019)

Autorización 13/08/2019	Inicio de Ensayo No aportado	Inclusión Primer Paciente No aportado	Interrumpido No aportado	Reiniciado No aportado
--	---	--	---	---

Fin de reclutamiento No aportado	Fin prematuro (España) No aportado	Fin prematuro (Global) No aportado	Fin del ensayo en España No aportado	Fin del ensayo global No aportado
---	---	---	---	--

Promotor

Theravance Biopharma Ireland Limited Irlanda

Connaught House, 1 Burlington Road D04 C5Y6 Dublin 4

Contact Person

Theravance Biopharma Ireland Limited - Dr. Brett Haumann

+353 (0)1 539 4800

bhaumann@theravance.com

Monetary support: Theravance Biopharma Ireland Limited|

Centros

No iniciado (13/08/2019)

COMPLEJO HOSPITALARIO DE NAVARRA

Pamplona/Iruña

NAVARRA

No iniciado (13/08/2019)

HOSPITAL DEL MAR.

Barcelona

BARCELONA

No iniciado (13/08/2019)

HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO GREGORIO MARAÑÓN

Madrid

MADRID

No iniciado (13/08/2019)

HOSPITAL UNIVERSITARI MÚTUA DE TERRASSA

Terrassa

BARCELONA

No iniciado (13/08/2019)

HOSPITAL UNIVERSITARI VALL D'HEBRON

Barcelona

BARCELONA

No iniciado (13/08/2019)

HOSPITAL UNIVERSITARIO DE CRUCES

Barakaldo

VIZCAYA

No iniciado (13/08/2019)

HOSPITAL UNIVERSITARIO DE LA PRINCESA

Madrid

MADRID

No iniciado (13/08/2019)

HOSPITAL UNIVERSITARIO DONOSTIA-DONOSTIA UNIBERTSITATE OSPITALEA

Donostia/San Sebastián

GUIPÚZCOA

No iniciado (13/08/2019)

HOSPITAL UNIVERSITARIO PUERTA DEL MAR

Cádiz

CÁDIZ

No iniciado (13/08/2019)

HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN DEL ROCÍO

Sevilla

SEVILLA

No iniciado (13/08/2019)

HOSPITAL UNIVERSITARIO Y POLITÉCNICO LA FE

Valencia

VALENCIA

Medicamentos

TD-9855

Comprimido

Principios Activos: ampreloxetine hydrochloride|

Experimental

Sin resultados

This study will look at whether an investigational drug, called TD-9855, works and how safe it is when taken over a longer period of time to treat symptomatic neurogenic orthostatic hypotension (snOH) in people with Parkinson’s disease (PD), multiple system atrophy (MSA), or pure autonomic failure (PAF). It will also look at the effects of TD-9855 on general well-being and whether it can improve symptoms of neurogenic OH (nOH)

State Not initiated	Type of participants Population especially vulnerable , Patient	Age Ranges Older than 64 , Adults (18 - 64)
Gender Both	Phases Phase III	Expected Participants 258
Results No results	Low level of intervention No	Rare disease No

Information

Identifier

2018-003941-41

Investigated Disease

symptomatic neurogenic Orthostatic Hypotension (snOH) in people with Parkinson's disease (PD), multiple system atrophy (MSA) or pure autonomic failure (PAF)

Scientific Title

A Phase 3, 22-week, Multi-center, Randomized Withdrawal Study of TD-9855 in Treating Symptomatic Neurogenic Orthostatic Hypotension in Subjects with Primary Autonomic Failure

Rationale

In healthy individuals, changes in blood pressure (BP) are highly regulated and well controlled with systolic blood pressure (SBP) being transiently and minimally reduced upon standing. This is reflective of the normal physiological response in which neuronally mediated pathways remain intact, thereby maintaining the appropriate cerebral perfusion. Individuals with impaired compensatory mechanisms may develop orthostatic hypotension, which reduces cerebral perfusion pressure and may lead to a sensation of lightheadedness, dizziness, or syncope amongst other symptoms. In disorders with primary or secondary autonomic impairment, orthostatic hypotension is accompanied by the profound reduction in or failure of norepinephrine (NE) neurotransmission and is said to be neurogenic in nature. Disorders with prominent autonomic impairment include neurodegenerative diseases, such as Parkinson’s

disease (PD), multiple system atrophy (MSA), and pure autonomic failure (PAF). When neurogenic orthostatic hypotension (nOH) becomes symptomatic, the experienced sudden drop in blood pressure can cause dizziness, visual problems, and fatigue, which greatly interfere with the daily activities of patients.

Theravance has also conducted a Phase 2 study in adult patients with primary autonomic failure (including MSA, PD and PAF) in which TD-9855 was investigated for the treatment of symptomatic snOH, at doses of up to 20 mg as a single dose once daily for a maximum of 20 weeks to evaluate the effect on symptoms of nOH, pressor response, safety and tolerability.

Main Objective

To evaluate the durability of effect of TD-9855 in subjects with symptomatic neurogenic orthostatic hypotension (snOH) due to multiple system atrophy (MSA), Parkinson's disease (PD), or pure autonomic failure (PAF) compared with placebo (PBO) over a double-blind, randomized withdrawal period of 6 weeks following an open label (OL) treatment of 16 weeks.

To evaluate the safety and tolerability of TD-9855 when taken for up to 22 weeks.

Primary Endpoints

The primary study endpoint is the proportion of treatment failure at Week 6 during the double-blind randomized withdrawal phase. Treatment failure is defined as subjects who meet the following criteria at Week 6 following randomization (V9, D155):

Change (worsening) from baseline in OHSA#1 score of 1.0 point and worsening of disease severity as assessed by a 1 point change in PGI-S.

Temporary moments of secondary assessment

Week 6 following randomization (Visit 9, Day 155)

Secondary Objective

To evaluate the durability of effect of TD-9855 by symptom and activity assessments using Orthostatic Hypotension Symptom Assessment (OHSA) and Orthostatic Hypotension Daily Activity Scale (OHDAS).

To evaluate the effect of TD-9855 using disease-specific instruments and generic quality of life assessment.

To evaluate subject's symptomatic improvement as measured by a wearable device.

To evaluate the effect of TD-9855 using standing blood pressure during orthostatic standing test.

Secondary Endpoints

¿ Change from baseline in OHSA#1 at Week 6 post randomization (V9, D155)

¿ Change from baseline in OHSA composite score at Week 6 post randomization (V9, D155)

¿ Change from baseline in OHDAS composite score at Week 6 post randomization (V9, D155)

¿ Standing SBP during orthostatic standing test at Week 6 post randomization (V9, D155)

¿ Change from baseline in percent of time spent in supine, sitting, and standing position as measured by a wearable device at Week 6 post randomization (V9, D155)

Additional secondary endpoints by disease type include:

For subjects with PD

¿ Change from baseline in UPDRS at Week 6 post randomization (V9, D155)

¿ Change from baseline in PDQ-8 at Week 6 post randomization (V9, D155)

For subjects with MSA

¿ Change from baseline in UMSARS at Week 6 post randomization (V9, D155)

¿ Change from baseline in COMPASS-31 at Week 6 post randomization (V9, D155)

Other efficacy endpoints are:

- ¿ Change from baseline in OHQ overall composite score at Week 6 post randomization (V9, D155)
- ¿ Change from baseline in EQ-5D-5L at Week 6 post randomization (V9, D155)
- ¿ NMSS at Week 6 post randomization (V9, D155)
- ¿ HADS at Week 6 post randomization (V9, D155)
- ¿ BSFC-s at Week 6 post randomization (V9, D155)

Temporary moments of secondary assessment

Week 6 post randomization (Visit 9, Day 155)

Inclusion criteria

Inclusion Criteria (For 0169 Completers Group):

1. Completion of 4 weeks of double blind treatment in Study 0169 (V6) and, in the opinion of the Investigator, could benefit from continued treatment with TD-9855. No minimum score of OHSA#1 is required to enter V1 of Study 0170.
2. The subject has a minimum of 80% study medication compliance in Study 0169.
3. The subject must be able to understand the nature of the study and must provide written informed consent prior to the conduct of any study procedures (including an understanding that entry to Study 0170 may result in changes occurring in the subject¿s current therapeutic regimen).
4. The subject must be willing to continue on treatment regardless of the possibility of randomization to either TD-9855 or PBO during the randomized withdrawal phase and must continue to meet the inclusion criteria for the preceding study (Study 0169) with the exception that tilt-table test, ESC review and approval of eligibility are not required for entry into Study 0170.

Inclusion Criteria (For De Novo Group):

1. Subject is male or female and at least 30 years old.
2. If subject is female, the subject must be non-pregnant and non-lactating. A woman of childbearing potential, must have a documented negative pregnancy test at screening.

NOTE: A woman is considered to be of childbearing potential unless she is postmenopausal (amenorrhic for at least 2 years) or documented to be surgically sterile (bilateral tubal ligation or total hysterectomy). A female subject may be admitted to the study on the basis of a negative urine pregnancy test. If the urine beta human chorionic gonadotropin (bHCG) test is positive, a serum bHCG test must be performed. The pregnancy test must be confirmed negative for a subject to be eligible for this study.

3. During the study and for 30 days after receiving the last dose of the study drug, females of childbearing potential or males capable of fathering children must agree to use highly effective birth control measures (failure rate <1% when used consistently and correctly) or agree to abstain from sexual intercourse.
4. Subject must meet the diagnostic criteria of nOH, as demonstrated by a sustained reduction in BP of ¿20 mmHg (systolic) or ¿10 mmHg (diastolic) within 3 min of being tilted-up ¿60 degrees from a supine position as determined by a tilt-table test.
5. Subject must score at least a 4 on the OHSA#1 at V1.
6. For subjects with PD only: Subject has a diagnosis of PD according to the United Kingdom Parkinson¿s Disease Society (UKPDS) Brain Bank Criteria (1992).
7. For subjects with MSA only: Subject has a diagnosis of possible or probable MSA of the Parkinsonian subtype (MSA-P) or cerebellar subtype (MSA-C) according to The Gilman Criteria (2008).
8. For subjects with PAF only: Subject has impaired autonomic reflexes, as determined by absence of Phase IV BP overshoot after release of the Valsalva strain.
9. Subject has plasma NE levels ¿ 100 pg/mL after being in seated position for 30 minutes.
10. Subject is willing and able to provide signed and dated written informed consent to participate prior to initiation of any study related procedures.
11. Subject is able to communicate well with the investigator and understand clinic staff, understands the expectations of the study and is able to comply with the study procedures, requirements, and restrictions.

Exclusion criteria

Exclusion Criteria (For 0169 Completers Group):

1. Subject may not be enrolled in another clinical trial (other than exiting Study 0169).
2. Subject has psychiatric, neurological, or behavioral disorders that may interfere with the ability of subjects to give informed consent, or interfere with the conduct of the study.
3. Medical, laboratory, or surgical issues deemed by the investigator to be clinically significant.
4. Uncooperative attitude or reasonable likelihood of non-compliance with the protocol.
5. Subject has a concurrent disease or condition that, in the opinion of the investigator, would confound or interfere with study participation or evaluation of safety, tolerability, or pharmacokinetics of the study drug.

Exclusion Criteria (For De Novo Group):

1. Subject has a known systemic illness known to produce autonomic neuropathy, including, but not limited to, diabetes mellitus, diabetes insipidus, diabetic neuropathy, amyloidosis, or autoimmune neuropathies.
2. Subject has a known intolerance to other NRIs or serotonin norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs).
3. Subject currently uses concomitant antihypertensive medication for the treatment of essential hypertension.
4. Subject has used strong CYP1A2 inhibitors or inducers within 7 days or 5 half-lives, whichever is longer, prior to V1 or requires concomitant use until the follow-up visit.
5. Subject has changed dose, frequency, or type of prescribed medication for orthostatic hypotension within 7 days prior to V1. ζ Midodrine and droxidopa must be tapered off at least 7 days prior to V1.
6. Subject has known or suspected alcohol or substance abuse within the past 12 months (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision [DSM-IV-TR[®]] definition of alcohol or substance abuse).
7. Subject has a clinically unstable coronary artery disease, or has had a major cardiovascular or neurological event in the past 6 months.
8. Subject has used any monoamine oxidase inhibitor (MAO-I) within 14 days prior to V1.
9. Subject has a history of untreated closed angle glaucoma, or treated closed angle glaucoma that, in the opinion of an ophthalmologist, might result in an increased risk to the subject.
10. Subject has any significant uncontrolled cardiac arrhythmia.
11. Subject has a Montreal Cognitive Assessment (MoCA) ζ 23.
12. Subject is unable or unwilling to complete all protocol specified procedures including questionnaires.
13. Subject had a myocardial infarction in the past 6 months or has current unstable angina.
14. Subject has known congestive heart failure (New York Heart Association [NYHA] Class 3 or 4).
15. Subject has had any malignant disease, other than carcinoma in situ of the cervix or basal cell carcinoma, within the past 2 years prior to screening.
16. Subject has a known gastrointestinal (GI) condition, which in the investigator's judgment, may affect the absorption of study medication (e.g., ulcerative colitis, gastric bypass).
17. Subject has psychiatric, neurological, or behavioral disorders that may interfere with the ability of the subject to give informed consent, or interfere with the conduct of the study.
18. Subject is currently receiving any investigational drug or has received an investigational drug within 30 days of dosing. An investigational drug is defined as drug that is not approved by a regulatory agency (e.g., Food and Drug Administration [FDA]).
19. Subject has a clinically significant abnormal laboratory finding (e.g., alanine aminotransferase [ALT] or aspartate aminotransferase [AST] $>3.0 \times$ upper limit of normal [ULN]; blood bilirubin [total] $>1.5 \times$ ULN; estimated glomerular filtration rate (eGFR) $<30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$, or any abnormal laboratory value that could interfere with safety of the subject).
20. Subject has demonstrated a history of lifetime suicidal ideation and/or suicidal behavior, as outlined by the C-SSRS (Baseline/Screening Version). Subject should be assessed by the rater for risk of suicide and the subject's appropriateness for inclusion in the study.
21. Subject has a concurrent disease or condition that, in the opinion of the investigator, would confound or interfere with study participation or evaluation of safety, tolerability, or pharmacokinetics of the study drug.

Calendar

(Last Update: 06/09/2019)

Authorization 13/08/2019	Start of Trial Not aported	First patient inclusion Not aported	Halted Not aported	Restarted Not aported
------------------------------------	--------------------------------------	---	------------------------------	---------------------------------

End of recruitment Not aported	Premature end (Spain) Not aported	Premature End (Global) Not aported	Trial end (Spain) Not aported	Trial end (Global) Not aported
--	---	--	---	--

Sponsor

Theravance Biopharma Ireland Limited Irlanda

Connaught House, 1 Burlington Road D04 C5Y6 Dublin 4

Contact Person

Theravance Biopharma Ireland Limited - Dr. Brett Haumann

+353 (0)1 539 4800

bhaumann@theravance.com

Monetary support: Theravance Biopharma Ireland Limited|

Sites

not initialized (13/08/2019)

COMPLEJO HOSPITALARIO DE NAVARRA

Pamplona/Iruña

NAVARRA

not initialized (13/08/2019)

HOSPITAL DEL MAR.

Barcelona

BARCELONA

not initialized (13/08/2019)

HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO GREGORIO MARAÑÓN

Madrid

MADRID

not initialized (13/08/2019)

HOSPITAL UNIVERSITARI MÚTUA DE TERRASSA

Terrassa

BARCELONA

not initialized (13/08/2019)

HOSPITAL UNIVERSITARI VALL D'HEBRON

Barcelona

BARCELONA

not initialized (13/08/2019)

HOSPITAL UNIVERSITARIO DE CRUCES

Barakaldo

VIZCAYA

not initialized (13/08/2019)

HOSPITAL UNIVERSITARIO DE LA PRINCESA

Madrid

MADRID

not initialized (13/08/2019)

HOSPITAL UNIVERSITARIO DONOSTIA-DONOSTIA UNIBERTSITATE OSPITALEA

Donostia/San Sebastián

GUIPÚZCOA

not initialized (13/08/2019)

HOSPITAL UNIVERSITARIO PUERTA DEL MAR

Cádiz

CÁDIZ

not initialized (13/08/2019)

HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN DEL ROCÍO

Sevilla

SEVILLA

not initialized (13/08/2019)

HOSPITAL UNIVERSITARIO Y POLITÉCNICO LA FE

Valencia

VALENCIA

Medication

TD-9855

Comprimido

Active Principles: ampreloxetine hydrochloride|

Experimental

No results