

Single-center, gerandomiseerd, prospectief, open-label, drie periodiek, fase 1 klinisch onderzoek voor de beoordeling van de farmacodynamische en farmacokinetische interactie van remimazolam en remifentanil

Gepubliceerd: 18-01-2021 Laatste bijgewerkt: 08-04-2024

Het primaire doel is de kwantificatie van de exposure-response relatie van remimazolam (met en zonder remifentanil) met betrekking tot verschillende stadia van MOAA / S voor procedurele en ICU-sedatie en algemene anesthesie. Secundaire doelstellingen...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Overige aandoening
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON51001

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Remix2 study

Aandoening

- Overige aandoening

Synoniemen aandoening

bewusteloosheid, verdoving

Aandoening

general anesthesia

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: PAION UK Limited
Overige ondersteuning: Funding by industry

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: farmacodynamische interactie, farmacokinetische interactie, remifentanil, remimazolam

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Een exposure-response model dat de relatie beschrijft tussen de effectplaatsconcentraties van remimazolam en de plasma concentraties van remifentanil en MOAA / S overeenkomend met milde, matige en diepe sedatie

Secundaire uitkomstmaten

Farmacokinetiek

Een exposure- respons model dat de relatie beschrijft tussen de effectplaatsconcentraties van remimazolam en de plasma concentraties van remifentanil en BIS, overeenkomend met milde, matige en diepe sedatie

Prestatie kenmerken voor de gebruikte TCI-modellen (RMZ en remifentanil) volgens Varvel et al. [1]. Deze omvatten de mediane absolute prediction error, de mediane prediction error, wobble and divergence.

Farmacodynamiek

Exposure-response modellen voor:

1. tolerantie voor laryngoscopie,

2. tolerantie voor tetanische stimulus,
3. BIS,
4. hemodynamische veranderingen in termen van hartslag, arteriële bloeddruk (ABP), gemiddelde arteriële druk (MAP), slagvolume en hartminuutvolume.
5. ademhalingsdepressie.
6. ruwe EEG-gegevens zullen worden gebruikt voor exploratieve vergelijking met de vermelde PD-parameters

Veiligheid

- * Hartslag en arteriële bloeddruk
 - * Aantal en incidentie van bijwerkingen bij medicijn-gerelateerdheid, ernst en hevigheid tijdens elke behandelperiode.
 - * Klinische laboratoriumparameters (bij screening, voorafgaand aan elke periode en aan het einde van de proef), ECG, vitale functies, lichamelijk onderzoek bij de screening en aan het einde van de proef (einde van behandelperiode 3).
- Gewijzigde Aldrete-score (vóór ontslag na elke behandelperiode).

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Deze studie beoogt de farmacodynamische (PD) en farmacokinetische (PK) interactie (s) tussen een anestheticum (remimazolam) en een opioïde (remifentanyl) te kwantificeren. Remimazolam is een nieuw anestheticum met een sederend effect, dat in combinatie met een opioïde kan worden gebruikt om algemene anesthesie te bereiken.

Remimazolam bewerkstelligt zijn anesthetische effecten via de benzodiazepinebindingsplaats op de GABAA-receptor, net als midazolam. De

verbinding wordt snel gemetaboliseerd en geïnactiveerd door weefselesterasen die overvloedig door het hele lichaam aanwezig zijn. In alle tot op heden uitgevoerde klinische studies werd remimazolam veilig bevonden en over het algemeen goed verdragen. Veiligheidsresultaten van de voltooide onderzoeken laten een lagere algehele incidentie van hypotensie zien in vergelijking met zowel midazolam als propofol.

Tot op heden zijn er echter geen klinische studies uitgevoerd om het potentieel van geneesmiddelinteracties tussen remimazolam en remifentanyl te beoordelen. Een betere karakterisering van deze geneesmiddel-geneesmiddelinteractie zal leiden tot nauwkeurigere doseringsschema's, wat op zijn beurt zal leiden tot een vermindering van het optreden van oversedatie, bijwerkingen en hersteltijden.

Doel van het onderzoek

Het primaire doel is de kwantificatie van de exposure-response relatie van remimazolam (met en zonder remifentanyl) met betrekking tot verschillende stadia van MOAA / S voor procedurele en ICU-sedatie en algemene anesthesie.

Secundaire doelstellingen zijn:

- Kwantificering van de exposure-response relatie van remimazolam (met en zonder remifentanyl) met betrekking tot verschillende BIS-waarden voor procedurele en IC-sedatie en algemene anesthesie.
- Validatie van het Remimazolam (RMZ) 3-compartimentele PK-model (Final PopPK-model van Nuventra's 'procedurele sedatie'-rapport, NPS2981) onder TCI-omstandigheden op basis van arteriële bloedmonsters genomen tijdens steady-state en niet-steady-state condities.
- Evaluatie van verschillende hemodynamische parameters van deze combinatie onder verschillende concentraties bij steady state.
- Exploratieve farmacokinetische vergelijking van remimazolam alleen en met verschillende remifentanylconcentraties.
- Evaluatie van standaard veiligheidsbeoordelingen van deze combinatie onder verschillende concentraties bij steady state.

Onderzoekopzet

Dit is een single-center trial met een open-label, drie-periodiek, gerandomiseerde behandelings sequentie

De proefpersonen worden tot 28 dagen vóór dag 1 van behandelingsperiode 1 gescreend. Elke proefpersoon wordt willekeurig verdeeld over een reeks van 3 opeenvolgende behandelingsperioden. In elke behandelperiode krijgen de proefpersonen op de late namiddag / avond vóór toediening (dag 1) een beperkte screening (zie 7.2.2). De volgende ochtend vroeg begint de studiedag en proefpersonen blijven op de afdeling tot ze volledig hersteld zijn op de avond

van de behandeling (dag 1). Tussen elk van de 3 behandelingsperioden zitten minimaal 5 dagen. Vlak voor ontslag na herstel in periode 3 vindt een follow-up visite plaats. Een dag na elke behandelperiode vindt telefonische opvolging plaats.

Onderzoeksproduct en/of interventie

In elk cohort worden 2 mannen en 2 vrouwen gerandomiseerd naar een behandelingsvolgorde (respectievelijk 1 of 2). Sequentie 1 en 2 zullen identiek zijn voor periode 1 en 2. De dosering voor remifentanil wordt gerandomiseerd in periode 3. In elke periode wordt remifentanil gedoseerd tot een vaste effectconcentratie (EC) gedurende: Periode 1: 0 ng / ml, Periode 2: 0,5 ng / ml, Periode 3: 0,1 ng / ml [sequentie 1] of 1,0 ng / ml [sequentie 2]). In elke periode wordt remimazolam gedoseerd in een reeks van maximaal 11 vooraf bepaalde EC-dosis stappen van 30 minuten (6 oplopende stappen gevolgd door 5 aflopende stappen).

Inschatting van belasting en risico

De risico's in deze studie houden verband met de toediening van het IMP en remifentanil (zie 2.3.1 van het protocol), de katheterisatie van de a. radialis, het inbrengen van veneuze canules, de blaaskatheterisatie en met het totale bloedverlies van 275 ml gedurende de 3 behandelingsperioden.

Bovendien dienen proefpersonen:

- vooraf en tijdens deelname aan de studie af te zien van alcohol, nicotine en recreatieve drugs;
- te vasten voorafgaand aan de studiedagen (6 uur vasten met betrekking tot vast voedsel, 2 uur vasten met betrekking tot heldere vloeistoffen)
- toezegging te geven tot het nemen van zeer effectieve anticonceptie vanaf de laatste menstruatiecyclus voorafgaand aan de start van het IMP tot het einde van de follow-up procedures van de studie (vrouwen) of voorkomen dat hun partner zwanger raakt tijdens de studieprocedure (mannen).

Contactpersonen

Publiek

PAION UK Limited

Kew Road 5
Richmond TW92PR
GB

Wetenschappelijk

PAION UK Limited

Kew Road 5
Richmond TW92PR
GB

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 mannelijke of vrouwelijke volwassenen *18 tot *70 jaar
- * ASA status 1 (Fysieke toestand van de American Society of Anesthesiologists)
- * Body mass index (BMI) > 18 of <30 kg / m²
- * Bilateraal palpabele a. radialis
- * Voor vrouwelijke vrijwilligers met vruchtbare potentie: 2 negatieve zwangerschapstesten, de eerste test afgenomen bij de start van de screening en de tweede test afgenomen uit de ochtendurine binnen 3 uur voor de start van de toediening van het IMP, evenals toezegging voor het gebruik van zeer effectieve anticonceptie vanaf de laatste menstruatiecyclus voorafgaand aan de start van het IMP tot het einde van de follow-upprocedures van de studie. Zie het protocol voor de definitie van vruchtbare potentie en het gebruik van zeer effectieve anticonceptie.
- * Mannelijke deelnemers mogen hun partner tijdens de studie niet zwanger maken. Ze moeten hun partner hierover informeren.
- * De proefpersoon stemt ermee in om 2 dagen geen alcohol te gebruiken, 1 week geen nicotine te gebruiken en 2 weken geen recreatieve drugs te gebruiken voorafgaand aan de eerste periode tot het einde van de studie
- * Inzicht hebben in de proefprocedures en bereid zijn om de instructies van de onderzoeker of het personeel van het centrum op te volgen tijdens de uitvoer

van de klinische studie

* Verkregen schriftelijk informed consent van de deelnemer

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- * Bekende intolerantie voor benzodiazepinen, flumazenil, opioïden of andere ingrediënten van de remimazolam-geneesmiddelen (bijv. Dextran, lactose)
- * Zwangerschap of het geven van borstvoeding
- * Actieve neurologische aandoening (epilepsie, de aanwezigheid van een hersentumor, een voorgeschiedenis van hersenoperaties, hydrocefale stoornissen, depressie die behandeling met antidepressiva vereist, een voorgeschiedenis van hersentrauma, een subarachnoïdale bloeding, TIA of herseninfarct) psychose of dementie, schizofrenie, alcohol- of drugsmisbruik).
- * cardiovasculaire ziektes (hypertensie, coronaire hartziekte, eerder acuut myocardiinfarct, een hartklep- en / of myocardiale aandoening waarbij de ejectiefractie afneemt, aritmieën, die ofwel symptomatisch zijn of continue medicatie / pacemaker / automatische interne cardioverter-defibrillator behoeven)
- * Recent (<3 maanden) gebruik van psychoactieve medicatie (benzodiazepinen, anti-epileptica, Parkinson-medicatie, neuroleptica, anxiolytica, antidepressiva, opioïde analgeticum)
- * Een geschiedenis van illegaal drugs- of alcoholmisbruik binnen twee jaar voorafgaand aan screening
- * Elke aanhoudende aandoening die door de onderzoeker wordt beschouwd als mogelijk relevant voor het onderzoek
- * Elke medische geschiedenis die door de onderzoeker als mogelijk relevant voor het onderzoek wordt beschouwd
- * Een medewerker of direct familielid van een medewerker van de studielocatie, de CRO of de Sponsor.
- * HF in rust <45 hsm of *90 hsm OF SABP in rust <90 mmHg of *140 mmHg OF DABP in rust <50 mmHg of *90 mmHg, behalve in geval van milde hypertensie of tachycardie die wordt beschouwd als secundair aan angst of bekende 'witte jas' hypertensie.
- * Positieve screeningstest voor geneesmiddelen via urine (amfetaminen, methamfetaminen, benzodiazepines, barbituraten, marihuana, cocaïne en methadon).
- * Positieve Covid-19 screeningstest
- * Elke deelnemer die door de PI of de subonderzoeker om een **andere reden als ongeschikt wordt beschouwd voor het onderzoek
- * Klinisch significant abnormaal ECG, zoals beoordeeld door de onderzoeker
- * Klinisch significante abnormale laboratoriumwaarden
- * Deelname aan een klinische studie met een onderzoeksgeneesmiddel of medisch hulpmiddel binnen drie maanden voorafgaand aan het screeningbezoek
- * Bloeddonatie van * 500 ml binnen drie maanden voorafgaand aan het screeningbezoek

* Voorafgaande deelname aan deze klinische studie. Echter, niet-gedoseerde deelnemers kunnen nogmaals deelnemen, maar zullen wel opnieuw gescreend worden.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 31-03-2021

Aantal proefpersonen: 24

Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: remifentanil, Ultiva GlaxoSmithKline GmbH Co KG

Generieke naam: remifentanil

Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: remimazolam

Generieke naam: remimazolam

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 18-01-2021

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-01-2021
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-04-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-06-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-06-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-11-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-12-2021
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	EUCTR2020-003806-30-NL
ClinicalTrials.gov	NCT04670471
CCMO	NL75782.056.20