

# Een multicentrum, parallelgroep, vergelijkend onderzoek om de werkzaamheid, de farmacokinetiek en veiligheid te evalueren van 4,0 mg.kg-1 sugammadex toegediend op 1-2 PTC bij patiënten met een normale of sterk verminderde nierfunctie.

Gepubliceerd: 03-06-2008 Laatste bijgewerkt: 11-05-2024

Doel van het onderzoek is om de gelijkwaardigheid van de werkzaamheid van sugammadex te onderzoeken bij patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie en bij patiënten met een normale nierfunctie. De veiligheid van sugammadex te evalueren en de...

<b>Ethische beoordeling</b>	Goedgekeurd WMO
<b>Status</b>	Werving gestopt
<b>Type aandoening</b>	Nieraandoeningen (excl. nefropathieën)
<b>Onderzoekstype</b>	Interventie onderzoek

## Samenvatting

### ID

NL-OMON33656

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

Vuurvliegje

### Aandoening

- Nieraandoeningen (excl. nefropathieën)

### Synoniemen aandoening

nierfunctiestoornis/ sterk verminderde nierfunctie

## **Betreft onderzoek met**

Mensen

## **Ondersteuning**

**Primaire sponsor:** Schering-Plough

**Overige ondersteuning:** door de opdrachtgever

## **Onderzoeksproduct en/of interventie**

**Trefwoord:** farmacokinetiek, sugammadex, veiligheid, werkzaamheid

## **Uitkomstmaten**

### **Primaire uitkomstmaten**

Primaire onderzoeksvariabele is om de equivalentie aan te tonen betreffende de werkzaamheid van sugammadex bij patienten met een normale en sterk verminderde nierfunctie.

### **Secundaire uitkomstmaten**

Secundaire onderzoeksvariabele is om de equivalentie aan te tonen betreffende de farmacokinetiek en veiligheid van sugammadex bij patienten met een normale- en sterk verminderde nierfunctie.

## **Toelichting onderzoek**

### **Achtergrond van het onderzoek**

Antagonisten worden vaak toegediend om het herstel van een spierverslapping veroorzaakt door spierverslappers te versnellen. De huidige beschikbare antagonisten behoren tot de cholinesterase inhibitors zoals neostigmine, welke de normale hydrolyse van acetylcholine vertragen. Deze antagonisten worden altijd toegediend samen met anticholinergica zoals atropine en glycopyrolaat. Een groot nadeel van het gebruik van deze middelen zijn de optredende bijwerkingen zoals de cardiovasculaire effecten veroorzaakt door een directe cholinergische werking.

Nieuwe middelen kunnen zorgen voor een grote verbetering.

Een ideale antagonist moet een snellere inwerkingstijd hebben dan neostigmine,

geen recurarisatie, een diepe neuromusculair blok kunnen opheffen en minimale bijwerkingen. Cyclodextrines (CDs) zijn welbekend om hun mogelijkheid om een verbinding aan te gaan met verschillende moleculen. Het voordeel van het gebruik van CDs als antagonist van een neuromusculaire blokkade (NMB) is dat CDs in het algemeen zeer water oplosbaar zijn en geen intrinsieke biologische activiteit veroorzaken, en daardoor zijn bijwerkingen niet waarschijnlijk. Vanwege het aangaan van een complex door de cyclodextrine sugammadex met de spierverslappers zoals rocuronium of vecuronium, wordt een blokkade van de nicotine receptoren in de synaps door de spierverslappers voorkomen/opgeheven. Dit resulteert in een opheffing van de neuromusculaire blokkade in vivo.

Sugammadex, en ook het complex van sugammadex met rocuronium of vecuronium, wordt bijna geheel uitgescheiden via de nieren.

In het klinisch ontwikkelings programma is bij ongeveer 1800 patienten en 120 vrijwilligers sugammadex toegediend. Patienten kregen doseringen tot 16 mg.kg<sup>-1</sup> sugammadex toegediend, en bij vrijwilligers doseringen oplopend tot 96 mg.kg<sup>-1</sup>. Na toediening van sugammadex is er een duidelijke relatie tussen dosering en respons waargenomen bij de toediening van sugammadex op verschillende tijdstippen. 2.0 mg.kg<sup>-1</sup>

is de aanbevolen dosering voor routinematig opheffen van een neuromusculair blok (bij het terugkomen van T2) en 4.0 mg.kg<sup>-1</sup> tijdens diep blok (bij 1-2 PTC) veroorzaakt door rocuronium en vecuronium.

Bij onmiddellijke opheffing is de aanbevolen dosering 16 mg.kg<sup>-1</sup> sugammadex, 3 minutes na de toediening van rocuronium.

De bijwerkingen (AE) anesthesie complicatie ( zoals beweging van de patient of kuchen tijdens de anesthesie/chirurgie), smaakverandering (alleen bij vrijwilligers en vooral bij doseringen van meer dan 32 mg.kg<sup>-1</sup> gerapporteerd), verlengde spierrelaxatie (vooral bij lage doseringen sugammadex lager dan 2 mg.kg<sup>-1</sup> ) en allergische reactie (bevestigd bij 1 vrijwilliger) kunnen een causaal verband hebben met sugammadex en beschouwt als een Adverse Drug Reaction (ADR).

Studie 19.4.304, waarbij een dosering van 2.0 mg.kg<sup>-1</sup> sugammadex is toegediend op tijdstip reappearace of T2

bij subjects met een sterk verminderde nierfunctie, toonde aan dat sugammadex werkzaam is en goed wordt getolereerd bij deze patientenpopulatie. Zoals verwacht bij deze patientengroep was er een afwijkend pharmacokinetisch profiel van zowel rocuronium als sugammadex vergeleken met de patientengroep met een normale nierfunctie.

De effecten van de andere geadviseerde dosering voor routinematig antagoneren, 4.0 mg.kg<sup>-1</sup>, zijn op werkzaamheid, veiligheid en pharmacokinetiek is nog niet onderzocht bij deze patientengroep.

Bovendien zijn maar 15 subjects met een sterk verminderde nierfunctie geïncludeerd in de studie 19.4.304, en zo zijn de hoeveelheid verzamelde gegevens bij deze patienten populatie beperkt. De huidige studie is ontworpen om de effecten van 4.0 mg.kg<sup>-1</sup> sugammadex te onderzoeken op werkzaamheid, veiligheid en farmacokinetiek bij patienten met een ernstig verminderde

nierfunctie.

## **Doel van het onderzoek**

Doel van het onderzoek is om de gelijkwaardigheid van de werkzaamheid van sugammadex te onderzoeken bij patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie en bij patiënten met een normale nierfunctie. De veiligheid van sugammadex te evalueren en de farmacokinetiek te vergelijken.

## **Onderzoeksopzet**

Een vergelijkende studie met meerdere onderzoekscentra en parallelle groepen waarbij de effectiviteit, werkzaamheid en veiligheid van 4.0 mg.kg<sup>-1</sup> sugammadex wordt geevalueerd wanneer het is toegediend op 1-2 PTC bij patiënten met een normale nierfunctie en bij patiënten met een sterk verminderde nierfunctie.

## **Onderzoeksproduct en/of interventie**

Een eenmalige dosering 0.6 mg.kg<sup>-1</sup> rocuronium wordt toegediend binnen 10 seconden in een snellopend infuus. Tracheale intubatie zal worden uitgevoerd na de toediening van rocuronium. Indien een langerdurende spierverslapping noodzakelijk is dan kunnen herhalingsdoseringen van 0.1-0.2 mg.kg<sup>-1</sup> rocuronium worden toegediend. In geval van deze herhalingsdoseringen is de diepte van de spierverslapping 1-2 PTC. Na de laatste dosering rocuronium, op 1-2 PTC, zal een eenmalige dosering van 4.0 mg.kg<sup>-1</sup> sugammadex worden toegediend.

## **Inschatting van belasting en risico**

Farmacokinetische bepalingen

Rocuronium en sugammadex plasma concentraties worden afgenomen op de volgende tijdstippen

: Pre-roc, 2, 15 min post-roc, pre-IMP, 5, 20 min, 5, 10, 24 en 48 h,

pre-dialyse indien van toepassing,

post-dialyse indien van toepassing, 7 en 28 dagen post IMP (renal groep: 48 h,

7 dagen en 28 dagen). twee bloedsamples voor PK analyse wordt afgenomen indien

de patient wordt gedialyseerd tussen 0 en 7 dagen na toediening van

sugammadex, i.e. een pre- and post-dialyse sample. Voor de bepaling van

rocuronium, is een hoeveelheid van 1 mL bloed nodig en voor die van sugammadex

een hoeveelheid van 3 mL.

In totaal, wordt een maximum van 33 mL bloed per patient afgenomen voor PK doeleinden.

Bloedsamples voor veiligheids analyse (10 mL per sample) zal op de volgende tijdstippen worden afgenomen:

- Voor toediening van rocuronium
- 20 min na toediening van sugammadex

- 4 - 6 uur na toediening van sugammadex
- tijdens de post-anesthesie visite (minimaal 10 uur post IMP)
- Tijdens de 7 dagen follow-up visite (tussen 5 en 10 dagen post IMP)
- Op dag 28 follow-up visite (tussen 21 en 35 dagen post IMP)

7 dagen follow-up visite (tussen 5 en 10 dagen post IMP)

28 dagen follow-up visite (tussen 21 en 35 dagen post IMP)

## Contactpersonen

### Publiek

Schering-Plough

Walmolen 1  
3994 DL Houten  
Nederland

### Wetenschappelijk

Schering-Plough

Walmolen 1  
3994 DL Houten  
Nederland

## 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)

Kreatinine klaring (CLCR) < 30 mL/min in de groep met sterk verminderde nierfunctie, CLCR >= 80 mL/min bij de controlegroep.

## Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Een bekende of vermoedelijke allergie voor slaapmiddelen, spierverslappers of andere medicatie die wordt gebruikt tijdens algehele anesthesie.

## Onderzoeksopzet

### Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

### Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	19-05-2008
Aantal proefpersonen:	36
Type:	Verwachte startdatum

### In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Bridion
Generieke naam:	sugammadex
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

## Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 03-06-2008

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 14-10-2008

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 23-02-2009

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 12-03-2009

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

## 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	EUCTR2007-006935-29-NL
CCMO	NL22375.091.08
Ander register	zie <a href="http://www.organon-trials.com">www.organon-trials.com</a>