

Veiligheid van langdurige orale toediening van ivabradine geregleerde afgifte vergeleken met ivabradine onmiddellijke afgifte bij patiënten met stabiele coronaire hartziekte. Een multicentrisch onderzoek van 6 tot 12 maanden, dubbelblind, gerandomiseerd en in parallele groepen.

Gepubliceerd: 30-08-2012 Laatste bijgewerkt: 26-04-2024

Het doel van dit onderzoek is de veiligheid na te gaan van de formulering van ivabradine met geregleerde afgifte, oraal toegediend, indien nodig met getitreerde doses, bij patiënten met stabiele coronaire hartziekte met of zonder angina pectoris.

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

Samenvatting

ID

NL-OMON36887

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

CL3-16257-097: veiligheid van ivabradine geregleerde afgifte

Aandoening

- Kransslagaderaandoeningen
- Arteriosclerose, stenose, vaatinsufficiëntie en necrose

Synoniemen aandoening

Atherosclerose/aderverkalking van de kransslagaders

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Servier R&D Benelux

Overige ondersteuning: Institut de Recherches Internationales Servier (IRIS)

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Chronisch gebruik, Gereguleerde afgifte, Ivabradine, Veiligheid

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Eindpunt inzake veiligheid: vóórkomen van adverse events gedurende 6 maanden

(ook klinisch significante afwijkingen op het 12-lead ECG)

Secundaire uitkomstmaten

Eindpunten inzake veiligheid:

- vóórkomen van adverse events gedurende 12 maanden (ook klinisch significante afwijkingen op het 12-lead ECG)
- andere veiligheidscriteria gedurende 6 en 12 maanden: bloeddruk en laboparameters

Eindpunten inzake doeltreffendheid:

- Hartslagwijziging tov baseline op 12-lead ECG na 6 en 12 maanden
- Wijziging in CCS (Canadian Cardiovascular Society)-klasse, aantal angina-aanvallen en gebruik van kortwerkende nitraten gedurende 6 en 12 maanden voor angina-patiënten

Eindpunten inzake veiligheid en doeltreffendheid voor switchperiode:

- vóórkomen van adverse events na switch gedurende 3 maanden
- wijziging in bloeddruk
- Hartslagwijziging op 12-lead ECG na switch gedurende 3 maanden
- Wijziging in CCS-klasse, aantal angina-aanvallen en gebruik van kortwerkende nitraten na switch gedurende 3 maanden

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Van ivabradine werd een formulering met gereguleerde afgifte met éénmaal daagse toediening ontwikkeld om een betere compliance te garanderen en om de schommelingen in de plasmaconcentraties van ivabradine te verminderen en zo een stabielere hartslag over 24 uur te bekomen. Een aanvraag van *line extension* is voorzien om de registratie van deze formulering met gereguleerde afgifte aan te vragen in dezelfde indicaties als degene die zijn toegekend en/of voorzien voor het tablet met onmiddellijke afgifte.

Doel van het onderzoek

Het doel van dit onderzoek is de veiligheid na te gaan van de formulering van ivabradine met gereguleerde afgifte, oraal toegediend, indien nodig met getitreerde doses, bij patiënten met stabiele coronaire hartziekte met of zonder angina pectoris.

Onderzoeksopzet

Dit onderzoek is een internationaal, multicentrisch, fase III-onderzoek, dubbelblind, gerandomiseerd en in parallelle groepen, ter vergelijking van ivabradine met gereguleerde afgifte en ivabradine met onmiddellijke afgifte. In totaal worden 700 patiënten (350 in elke groep) geïnccludeerd. 120 patiënten zullen deelnemen aan het 24-uurs Holter ECG onderzoek en 120 zullen deelnemen aan het PK-onderzoek. De patiënten in de centra in Nederland zullen niet deelnemen aan de Holter- en de PK-onderzoeken.

Onderzoeksschema:

- Pre-randomisatieperiode van selectie- tot inclusiebezoek (periode van 3-15 dagen om te bevestigen dat de patiënt in aanmerking komt voor het onderzoek en klinisch stabiel is). De patiënten zullen willekeurig ingedeeld worden in de

groep met geregleerde afgifte of met onmiddellijke afgifte.

- Post-randomisatieperiode (follow-upperiode):
- een eerste follow-upperiode van 6 maanden, van D000 tot M006, met bezoeken op D014, M001, M002, M004 en M006;
- een tweede follow-upperiode van 6 maanden, van M006 tot M012, met bezoeken op M009 en M012;
- een switchperiode van 3 maanden, van M006 tot M009, met bezoeken op M007 en M009.

De follow-up van de patiënt duurt 6 tot 12 maanden, afhankelijk van de inclusie van de patiënt en de follow-up van de andere patiënten.

-De eerste patiënten die de eerste follow-upperiode van 6 maanden hebben doorlopen, met ivabradine geregleerde of onmiddellijke afgifte, kunnen doorgaan naar de tweede follow-upperiode van 6 maanden met dezelfde dubbelblinde behandeling (totale studieduur van 12 maanden) totdat minstens 130 patiënten uit elke behandelingsgroep aan deze tweede follow-upperiode van 6 maanden zijn begonnen.

-De volgende 120 patiënten die de eerste follow-upperiode van 6 maanden hebben doorlopen, met ivabradine geregleerde of onmiddellijke afgifte, kunnen, nog steeds dubbelblind, doorgaan naar de switchperiode van 3 maanden met de andere formulering van ivabradine (totale studieduur van 9 maanden).

-De laatste geïnccludeerde patiënten zullen met het onderzoek stoppen na de eerste follow-upperiode van 6 maanden (totale studieduur van 6 maanden).

Onderzoeksproduct en/of interventie

- 12-lead ECG en klinisch onderzoek op elk bezoek - bloedafname op selectie, M006 en M012 voor hematologie en biochemie (voor details, zie protocol)

Inschatting van belasting en risico

cfr E2 en E9

Contactpersonen

Publiek

Servier R&D Benelux

Internationalelaan 57

Brussel 1070

BE

Wetenschappelijk

Servier R&D Benelux

Internationalelaan 57
Brussel 1070
BE

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)

Selectiecriteria:

- man/vrouw * 18 jaar
- gedocumenteerd stabiele CAD met of zonder chronisch stabiele angina pectoris:
 - *CAD gedocumenteerd door:
 - .voorafgaand myocardiinfarct *3 maand vóór selectie
 - .of voorafgaande coronaire revascularisatie * 3 maand vóór selectie
 - .of angiografisch aangetoonde significante coronaire atherosclerose (* 50% diameterreductie van het lumen van een majeure coronaire arterie)
 - .of betrouwbaar niet-invasief bewijs van een myocardiale ischemie (i.e. myocardiale perfusie scintigrafie, stress echografie, stress MRI)
 - *stabiele conditie minstens 1 maand vóór selectie voor wat betreft zowel klinische symptomen als cardiovasculaire behandelingen
- in geval van chronisch stabiele angina pectoris in medische voorgeschiedenis:
 - *minstens 1 angina pectoris aanval tijdens de 2 maanden vòòr het selectievisite omschreven als pijn en beklemmend gevoel ter hoogte van de borst, typisch uitgelokt door inspanning of emotionele stress en die verdwijnt na rust of na inname van kortwerkende nitraten
 - *CCS klasse I tot IV
 - *klinisch stabiele conditie van minstens 1 maand vòòr selectie (geen significante wijziging in

frequentie, duur, precipiterende factoren en behandeling)

-normaal sinusritme

-hartritme in rust * 60spm (gedocumenteerd op een 12-lead ECG genomen in liggende positie na 10 minuten rust)

Inclusie criteria:

-Gedocumenteerd sinusritme en hartritme van * 60 spm op een 12-lead ECG genomen in liggende positie na 10 minuten rust

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Non-selectie criteria:

- zwangere vrouwen, vrouwen die borstvoeding geven of vrouwen in de vruchtbare leeftijd die geen oestro-progestatieve of intra-uteriene anticonceptie gebruiken of vrouwen die oestro-progestatieve, progestatieve of intra-uteriene conceptie gebruiken maar overwegen om ze te stoppen tijdens de geplande duur van het onderzoek

- deelname aan een ander interventioneel onderzoek tijdens de 30 voorafgaande dagen of binnen een tijdsinterval van 5 x de halfwaardetijd van de onderzoeksmedicatie.

-contraïndicaties voor ivabradine, ivabradine niet aanbevolen of niet efficiënt, of patiënt behandeld met niet aanbevolen concomitante medicatie (zie ivabradine SmPC):

- gekend hartritme in rust < 60spm voorafgaand aan gebruik van ivabradine

- overgevoeligheid voor het actieve bestanddeel of voor één van de excipientia, galactose intolerantie, Lapp lactase deficientie of glucose-galactose malabsorptie.

- cardiogene shock

- ernstige hypotensie (< 90/50 mmHg)

- acuut myocard infarct of coronaire revascularisatie tijdens de 3 laatste maanden

- onstabiele angina pectoris tijdens de laatste maand

- recent CVA (tijdens laatste maand)

- leverinsufficiëntie (child-pugh score >7)

- ernstige nierinsufficiëntie(creatinine clearance <15ml/min).

- sick sinus syndroom

- sino-atriale blok, 2e of 3e graad atrioventriculaire blok.

- pacemaker afhankelijk voor meer dan 40% van de tijd of met stimulatie threshold *60spm

- permanente atriumfibrillatie of flutter of andere cardiale aritmieën die interfereren met de sinusknoopfunctie

-congenitaal lang QT syndroom of patiënt die behandeling nodig heeft met produkten die een QT verlengende werking hebben.

-patiënt bij wie een behandeling is vereist met sterke cytochroom P450 3A4 inhibitoren zoals azool antimycotica (ketoconazole, itraconazole), macrolide antibiotica (clarithromycin, erythromycin per os, josamycin, telithromycin), HIV protease inhibitoren (nelfinavir, ritonavir) en nefazodone.

-patiënt bij wie een behandeling is vereist met hartritmevertragende produkten, welke matige

CYP3A4 inhibitoren zijn (bv. diltiazem of verapamil)

-Patiënten met hartfalen: NYHA functionele klassificatie II, III of IV.

- Patient behandeld met ivabradine in de maand vóór selectie
 - Gekend misbruik van alcohol of drugs
 - Gekend drager van hepatitis B surface antigen of HIV antilichamen of hepatitis C virus antilichamen.
- Non-inclusie criteria:
- creatinine klaring < 15ml/min
 - ALAT of ASAT > 3 x ULN (upper limit of normal)
 - late vaststelling van een conditie waarbij patiënt niet voldoet aan selectioncriteria of voldoet aan non-selection criteria
 - Andere ECG-of labafwijkingen of klinische achteruitgang waarbij de patiënt niet geïnccludeerd kan worden.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	16-11-2012
Aantal proefpersonen:	80
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Procoralan
Generieke naam:	Ivabradine
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 30-08-2012

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Z: Zuyderland-Zuyd (Heerlen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 26-09-2012

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Z: Zuyderland-Zuyd (Heerlen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 12-06-2013

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Z: Zuyderland-Zuyd (Heerlen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 08-11-2013

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Z: Zuyderland-Zuyd (Heerlen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 30-04-2014

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Z: Zuyderland-Zuyd (Heerlen)

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	EUCTR2012-001668-31-NL
CCMO	NL41320.096.12