

Een multicenter, dubbelblind, placebogecontroleerd, gerandomiseerd onderzoek met parallelgroep en met toenemende dosering ter bepaling van de veiligheid, verdraagbaarheid, farmacokinetiek en werkzaamheid van intraveneuze infusies van OPC-108459 die worden toegediend aan patiënten met paroxysmale en persisterende atriumfibrillatie

Gepubliceerd: 10-12-2013 Laatste bijgewerkt: 24-04-2024

Doelstelling: Deel 1: Bepalen van de veiligheid, verdraagbaarheid, farmacokinetiek en werkzaamheid van enkelvoudige, toenemende doseringen OPC-108459 na één 10 minuten durende infusie met constante snelheid bij volwassen patiënten met de diagnose...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON41577

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

OPC-108459 bij Patiënten met Paroxysmale & Persisterende Atriumfibrillatie

Aandoening

- Hartritmestoornissen

Synoniemen aandoening

hartritmestoornissen, onregelmatig hartritme

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Otsuka Pharmaceutical Development & Commercialization, Inc.

Overige ondersteuning: Otsuka Pharmaceutical Development & Commercialization;Inc.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: OPC-108459, Paroxysmale Atriumfibrillatie, Persisterende Atriumfibrillatie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Evaluatiecriteria:

Primaire eindpunten (Deel 1):

Farmacokinetiek (FK):

- Voor OPC-108459: maximale piekplasmaconcentratie (Cmax) en gebied onder de concentratie-tijdcurve van tijd 0 tot de tijd van de laatste meetbare concentratie (AUCt).

Veiligheid:

- Maximale verandering ten opzichte van baseline van de met holter geregistreerde QTcF in de periode van 24 uur na de dosis
- Maximale verandering ten opzichte van baseline van de met holter geregistreerde ventrikelfrequentie in de periode van 24 uur na de dosis

- Maximale verandering ten opzichte van baseline van de diastolische en systolische bloeddruk als bepaald bij het meten van de vitale functies in de periode van 24 uur na de dosis

Primaire eindpunten (Deel 2):

Werkzaamheid:

- Percentage patiënten met NSR, gedefinieerd als NSR gedurende minimaal één minuut binnen de 30 minuten na het einde van de OPC-108459-infusie.

FK: (patiënten afzonderlijk te analyseren gedurende 1 of 2 infusies)

- Voor OPC-108459: C_{max}, AUC_t.

Veiligheid:

- Maximale verandering ten opzichte van baseline van de met holter geregistreerde QTcF in de periode van 24 uur na de dosis
- Maximale verandering ten opzichte van baseline van de met holter geregistreerde hartfrequentie in de 24 uur na de dosis
- Maximale verandering ten opzichte van baseline van de diastolische en systolische bloeddruk als bepaald bij het meten van de vitale functies in de periode van 24 uur na de dosis

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire eindpunten (Deel 1):

Werkzaamheid:

- Percentage patiënten met NSR, gedefinieerd als NSR gedurende minimaal één minuut binnen de 30 minuten na het einde van de OPC-108459-infusie.

Secundaire eindpunten (Deel 2):

Werkzaamheid:

- Tijd tot het bereiken van of NSR (voor geconverteerde patiënten).
- Duur van NSR tot 24 uur en aanwezigheid van NSR na 168 uur (8 dagen).

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Atriumfibrilleren (AF) is de meest voorkomende vorm van aritmie en is een belangrijke risicofactor voor het vormen van bloedstolsels waardoor een persoon 5 tot 7 keer meer kans heeft op een beroerte. AF kan worden behandeld met anti-aritmica of ook met therapeutische interventies zoals elektrische cardioversie of ablatie.

Otsuka Pharmaceutical ontdekte de nieuwe stof OPC - 108459 die ontwikkeld werd als een therapeutisch middel voor de snelle omzetting van paroxysmale en aanhoudende AF naar sinusritme. OPC - 108459 is een krachtige remmer van Kv 1.5 en GIRK1 / 4 ionenkanalen en zal naar verwachting krachtige werkzaamheid laten zien in de cardioversie van AF naar sinusritme met weinig effect op ventriculaire functies. Andere geneesmiddelen (bijv. ibutilide, amiodarone) die gebruikt worden voor de behandeling van AF veroorzaken momenteel ook kruisreactiviteit voor natrium en / of kalium ionenkanalen in het ventriculair weefsel, waardoor we een vertraging van re-polarisatie van het ventriculair weefsel krijgen en een verhoogd risico op torsade de pointes krijgen. OPC - 108459 kan worden ontwikkeld als een injectieformulering en dus wordt snelle defibrillatie van AF verwacht, en daarom werd deze stof ontwikkeld als een injectie voor cardioversie van AF.

Doel van het onderzoek

Doelstelling:

Deel 1: Bepalen van de veiligheid, verdraagbaarheid, farmacokinetiek en werkzaamheid van enkelvoudige, toenemende doseringen OPC-108459 na één 10 minuten durende infusie met constante snelheid bij volwassen patiënten met de diagnose paroxysmale of persisterende AF.

Deel 2: Bepalen van de werkzaamheid en veiligheid van OPC-108459 na twee 10 minuten durende infusies met constante snelheid bij volwassen patiënten met diagnose paroxysmale of persisterende AF.

Onderzoeksopzet

4 - Een multicenter, dubbelblind, placebogecontroleerd, gerandomiseerd onderzoek met ... 2-05-2025

Opzet van het onderzoek:

Het onderzoek bestaat uit twee delen. In elk deel worden twee populaties patiënten geëvalueerd die voor cardioversie in een ziekenhuis komen, één populatie met de diagnose paroxysmale AF (klinisch begin van 3 uur tot < 7 dagen) en de tweede populatie met de diagnose persisterende AF (klinisch begin tussen 7 en 30 dagen). De AF-classificatie moet gelden op het moment van randomisatie.

Deel 1: De veiligheid, verdraagbaarheid, farmacokinetiek (FK) en werkzaamheid van enkelvoudige, toenemende doseringen OPC-108459 worden bestudeerd na toediening van een 10 minuten durende infusie met constante snelheid bij cohorten van 5 patiënten. Patiënten worden gerandomiseerd in een verhouding van 4:1, OPC-108459:placebo- (drager-) controle. Na toediening van de dosis worden de patiënten maximaal 30 dagen gevolgd.

De eerste follow-up periode is de periode van 24 uur na toediening van de dosis voor het uitvoeren van PK- en veiligheidsevaluaties. Gedurende deze eerste controleperiode van 24 uur is er volgens het protocol geen verdere AF-behandeling vereist. Er kan echter rescuetherapie, waaronder elektrische cardioversie, worden uitgevoerd als: de symptomen of de toestand van een onderzoeksdeelnemer verslechteren; de hoofdonderzoeker rescuetherapie noodzakelijk acht.

De patiënten komen terug voor een bezoek op Dag 8 voor veiligheidsevaluaties. De patiënten worden ook gebeld op Dag 31 voor een laatste follow-up met betrekking tot hun algemene gezondheidstoestand.

Bij cohorten van paroxysmale en persisterende patiënten kan de dosis onafhankelijk worden verhoogd. Elke cohort wordt afzonderlijk geëvalueerd voor alle analyseparameters. De beslissing om de dosis al dan niet te escaleren wordt genomen voor een voltooide cohort op basis van geblindeerde veiligheidsgegevens die zijn verkregen gedurende een periode van ten minste 24 uur na toediening van de dosis.

Het veiligheidsbeoordelingsteam bestaat uit de OPDC-projectleider, de vertegenwoordiger voor de klinische veiligheid en geneesmiddelenbewaking, de medische monitor van het onderzoek en een onafhankelijke medisch beoordelaar. Als een patiënt een ernstig ongewenst voorval ondervindt, of ten minste 2 van de 5 patiënten worden geacht de dosis niet te hebben verdragen, zal de onafhankelijke beoordelaar worden gedeblindeerd om het verband tussen de voorvallen en het onderzoeksgeneesmiddel te beoordelen.

Als het oordeel is dat de voorvallen waarin een patiënt de dosis niet heeft verdragen of de ernstige ongewenste voorvallen gerelateerd zijn aan het onderzoeksgeneesmiddel, wordt de dosisescalatie stopgezet.

Als het verband met het onderzoeksgeneesmiddel niet duidelijk is, kan er een verdere cohort op dezelfde dosis worden ingeschreven of kan de dosis worden geëscaleerd.

Veranderingen in de vitale functies dienen te worden bevestigd door de meting

te herhalen. Waarden van QTcF > 500 ms of veranderingen ten opzichte van baseline van QTcF > 15 ms zullen verder worden beoordeeld door het veiligheidsteam.

De klinisch farmacoloog van OPDC zal geblindeerde OPC-108459-concentraties analyseren op lineariteit en dosisselectie voor de volgende C_{max}-doelwaarde. De selectie van de volgende dosis wordt beoordeeld en overeengekomen door het veiligheidsteam.

Deel 2: Uitgebreide cohorten van 21 volwassen mannelijke en vrouwelijke patiënten met ofwel paroxysmale ofwel persisterende AF (42 in totaal) zullen worden geëvalueerd op werkzaamheid en veiligheid bij een dosis OPC-108459 die is geselecteerd op basis van het veiligheids-, verdraagbaarheids- en werkzaamheidsprofiel als vastgesteld in Deel 1. Patiënten worden gerandomiseerd in een verhouding van 2:1, OPC-108459:placebo- (drager-) controle. Er kunnen verschillende doses worden gebruikt voor patiënten met paroxysmale en persisterende AF.

Patiënten krijgen een 10 minuten durende infusie met constante snelheid met OPC-108459/placebo. Als de patiënt niet wordt geconverteerd naar een sinusritme binnen 10 minuten na de infusie wordt er een tweede 10 minuten durende infusie met constante snelheid met OPC-108459/placebo toegediend. De dosis wordt bepaald door het veiligheids- en verdraagbaarheidsprofiel als vastgesteld in Deel 1.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Onderzoeksgeneesmiddel, Dosis, Samenstelling, Toedieningswijze: OPC-108459-poeder, 50 mg, verpakt in steriele flesjes van 50 ml. OPC-108459-poeder in flesjes van 50 ml wordt gereconstitueerd met 25 ml steriel water voor injectie om een oplossing te vormen met 0,2% OPC-108459/1% Captisol®. OPC-108459-placebopoeder, 0 mg actief geneesmiddel, wordt op dezelfde wijze verpakt en bereid. Deel 1: OPC-108459 wordt toegediend als een 10 minuten durende intraveneuze infusie met constante snelheid. De OPC-108459-doses worden gebaseerd op het bereiken van de verwachte C_{max}-doelwaarden voor OPC-108459 van 1,0, 1,6, 2,4, 3,6, 5,4, 7,0, 8,0, 9,0 en 10,0 µg/ml. De concentraties komen overeen met geschatte doses van 0,26, 0,4, 0,6, 0,9, 1,35, 1,75, 2,0, 2,25 en 2,5 mg/kg voor patiënten met een ideaal lichaamsgewicht. De schattingen zijn gebaseerd op een gradiënt van 4000 ng/ml per mg/kg-dosis OPC-108459 die is vastgesteld in het onderzoek met gezonde proefpersonen (269-09-201). Als deze gradiënt verandert, zullen de doses worden aangepast om de C_{max}-doelwaarden te bereiken. De exacte dosisselectie zal formeel aan de centra worden medegedeeld als een dosisaanpassing nodig is. Deel 2: OPC-108459 wordt toegediend als een 10 minuten durende intraveneuze infusie met constante snelheid. Als de patiënt niet wordt geconverteerd naar een sinusritme binnen 10 minuten na infusie, wordt er een tweede 10 minuten durende infusie met constante snelheid met OPC-108459 toegediend. De doses van de eerste en tweede infusie worden bepaald op basis van het veiligheids- en verdraagbaarheidsprofiel als vastgesteld in Deel 1.

Inschatting van belasting en risico

Deelname aan de studie duurt ongeveer 31 dagen, het screeningbezoek niet meegerekend. Op dag 1, tijdens de opname in het ziekenhuis, is het nodig dat de patiënt 24 uur lang wordt gecontroleerd na het intraveneus toedienen van het studiegeneesmiddel, gevolgd door 1 bezoek (dag 8) na ontslag uit het ziekenhuis (dag 2) en 1 telefoongesprek ter controle (FU call dag 31). Een screeningbezoek is nodig in de 7 dagen vóór het begin van de studie.

De volgende gegevens worden verzameld en volgende onderzoeken worden uitgevoerd die al dan niet belastend kunnen zijn voor de patiënt:

1) Screening:

- inclusie- en exclusiecriteria
- medische voorgeschiedenis
- medicatiegeschiedenis
- demografische gegevens (i.e. geboortedatum, leeftijd, geslacht, ras en etnische afkomst)
- lengte en gewicht
- vitale functies (temperatuur, ademhalingsfrequentie, bloeddruk en polsslag)
- lichamelijk onderzoek
- ECG

Belasting m.b.t. ECG*s:

ECG-plakkers kunnen een huidreactie veroorzaken, zoals roodheid of jeuk. De patiënt kan ook last hebben van pijn aan de huid op de plaats waar de ECG-plakker is aangebracht en/of haarverlies door het aanbrengen van ECG-elektroden.

- bloedafname voor Hematologie / Serum Biochemie en urinestaal voor analyse
- bloedafname voor screening op hepatitis B en C.

Belasting m.b.t. bloedafname:

In de loop van de studie wordt er ongeveer 20 keer bloed afgenomen. In totaal zal er ongeveer 197 ml bloed worden afgenomen. Het kan nodig zijn meer bloedmonsters af te nemen als bepaalde uitslagen van het laboratoriumonderzoeken abnormaal zijn of als de studiearts dit nodig acht om de gezondheidstoestand van de patiënt te controleren.

Bij het afnemen van bloedstalen kan er pijn en/of een bloeditstorting optreden op de injectieplaats. Hoewel dit zelden voorkomt, kunnen er bloedstolsels worden gevormd en infecties optreden bij de injectieplaats. De patiënt kan ook een licht gevoel in het hoofd krijgen en/of flauwvallen tijdens of kort na de bloedafname.

In sommige gevallen kan er voor bloedafname een intraveneuze katheter worden gebruikt. De katheter wordt door een studiemedewerker verwijderd voordat de patiënt het ziekenhuis verlaat.

- urinestaal voor screening op illegale drugs, nicotine en alcohol
- urinestaal voor zwangerschapstest

Risico's m.b.t. de voortplanting:

Het gebruik van de meeste geneesmiddelen tijdens bevruchting, zwangerschap of het geven van borstvoeding brengt onbekende risico's met zich mee. Daarom mogen vrouwelijke proefpersonen/ partners van de mannelijke proefpersonen niet zwanger worden tijdens deze studie of gedurende 30 dagen na gebruik van het studiegeneesmiddel. Vrouwelijke proefpersonen mogen ook geen borstvoeding geven of moedermelk gebruiken tijdens deze studie en gedurende één maand daarna.

2) Dag 1 (Toediening van het studiegeneesmiddel):

In het kader van de behandeling voor AF wordt de patiënt opgenomen in het ziekenhuis in opdracht van zijn/haar gewone arts.

- vitale functies (voor en na toediening studiegeneesmiddel)
- kort lichamelijk onderzoek
- ECG
- bloedafname voor Hematologie / Serum Biochemie en urinestaal voor analyse
- urinestaal voor zwangerschapstest
- holtermonitor voor ongeveer 24 uur (tot het einde van dag 1)
- telemetrie ongeveer 1 uur vóór toediening van het studiegeneesmiddel tot ongeveer 24 uur na het begin toediening studiegeneesmiddel
- neurologisch onderzoek voordat het studiegeneesmiddel wordt toegediend
- toediening studiegeneesmiddel of placebo: Deel 1: toediening van één enkele dosis van studiegeneesmiddel of placebo (IV infusie gedurende 10 minuten, constante snelheid). Deel 2: indien sinusritme niet geobserveerd wordt na de 1e toediening dan zal 10 minuten later een 2e IV infusie toegediend worden.

De risico's van intraveneuze infusie van een studiegeneesmiddel:

OPC-108459 wordt intraveneus toegediend. Op de plaats waar de naald wordt ingebracht kan lichte pijn, bloeditstorting en zwelling optreden. Het is mogelijk dat deze plaats geïnfecteerd raakt. Medicaties die intraveneus worden toegediend kunnen soms pijn, zwelling en roodheid van de ader en het omliggende weefsel veroorzaken, die soms niet snel verdwijnen zelfs als de medicatie wordt gestaakt.

Risico's en ongemakken van het studiegeneesmiddel:

Deze onderzoeksstudie is de vierde keer dat het studiegeneesmiddel bij mensen wordt getest. Het is daarom nog niet duidelijk welke bijwerkingen het studiegeneesmiddel precies veroorzaakt.

Bij 127 gezonde proefpersonen die eerder werden bestudeerd, werden de volgende klachten gemeld na het gebruik van OPC-108459: ernstige depressie, hoofdpijn, rugpijn, gewrichtspijn, skeletspierpijn, pijn in de mond, vermoeidheid (zich vermoeid en zwak voelen), een warm gevoel, reacties op de infusieplaats (zoals pijn en jeuk), gezwollen gewrichten, gespannen spieren en spierpijn, droge huid, maagklachten, misselijkheid, gezwollen voeten en benen, syncope (flauwvallen), verlaagde hartslag, verlaagde diastolische bloeddruk, instabiele angina (pijn op de borst) en verhoogde urinewaarden bij leverfunctieonderzoek (urobilinogeen). Deze kunnen al dan niet worden veroorzaakt door OPC-108459.

In deze studie kunnen de concentraties van het geneesmiddel in bloed de waarden waarvan is aangetoond dat deze epileptische aanvallen veroorzaken bij dieren benaderen, maar zullen deze naar verwachting niet overschrijden.

Naast de hierboven vermelde risico's kunnen er onbekende of zeldzame en onvoorspelbare risico's verbonden zijn aan het gebruik van dit studiegeneesmiddel, waaronder allergische reacties of interactie met een andere medicatie, waaronder reacties die levensbedreigend kunnen zijn.

Alle problemen en zorgen die de patiënt heeft moet hij/zij melden aan een studiemedewerker. Tijdens deze studie wordt de patiënt nauwlettend opgevolgd en gecontroleerd op negatieve of schadelijke effecten. De studiearts bepaalt of het veilig is om door te gaan met de studie.

- kort neurologisch onderzoek nadat het studiegeneesmiddel is toegediend
- bloedmonsters voor PK analyse: Deel 1: pre-dose, end of infusion, 0.5, 1, 2, 4, 8 en 24 uur post-start-of-infusion. Deel 2: als een 2e infusie wordt toegediend, dan wordt ook een bloedmonster genomen op 0.33 uur post start 1e infusie (= pre-dose 2e infusie)
- succesvolle cardioversie zal opgevolgd worden door een minimum van 4 weken anticoagulatie bij patiënten die dit kunnen verdragen.

Beperkingen/Rescuetherapie:

Patiënten kunnen rescuetherapie krijgen, waaronder elektrische cardioversie, van zodra de hoofdonderzoeker dit medisch noodzakelijk acht. Wanneer er binnen 1 uur na het einde van de laatste toediening van het geneesmiddel geen conversie naar normaal sinusritme is, dan kunnen patiënten rescuetherapie krijgen (bijvoorbeeld cardioversie) en zullen ze als treatment failures beschouwd worden.

Het gebruik van andere antiaritmische middelen (zoals bijvoorbeeld procainamide, lidocaine, flecainide, propafenone, amiodarone, bretylium, dofetilide, dronedarone, ibutilide, adenosine) moet beperkt worden tot 24 uur na de laatste toediening van het studiegeneesmiddel (zodat de efficiëntie van OPC-108459 bepaald kan worden), tenzij de hoofdonderzoeker het noodzakelijk vindt dat een normaal sinusritme vroeger moet bekomen worden.

Patiënten die rescuetherapie nodig hebben, zullen opgevolgd worden voor veiligheid. De patiënten komen terug voor een bezoek op Dag 8 voor veiligheidsevaluaties. De patiënten worden ook gebeld op Dag 31 voor een laatste follow-up met betrekking tot hun algemene gezondheidstoestand.

Maaltijden:

Wanneer de patiënt in het ziekenhuis verblijft voor de studie dan krijgt hij/zij op vaste tijdstippen gestandaardiseerde maaltijden en snacks, behalve wanneer hij/zij nuchter moet blijven of wanneer anders vermeld.

3) Dag 2 (Ontslag uit het ziekenhuis):

- vitale functies
- lichamelijk onderzoek
- ECG
- bloedafname voor Hematologie / Serum Biochemie en urinestaal voor analyse
- holtermonitor zoals beschreven bij Dag 1 nl. voor ongeveer 24 uur tot het einde van dag 1
- telemetrie zoals beschreven bij Dag 1 nl. ongeveer 1 uur vóór toediening van het studiegeneesmiddel tot ongeveer 24 uur na het begin toediening studiegeneesmiddel
- bloedmonsters voor PK analyse zoals beschreven bij Dag 1

Na het voltooien van alle studieprocedures kan de patiënt uit het ziekenhuis worden ontslagen.

4) Dag 8 (Follow up bezoek bij studieteam in het studiecentrum):

- eventuele wijzigingen in gezondheidstoestand sinds laatste studiebezoek
- vitale functies
- lichamelijk onderzoek
- ECG
- bloedafname voor Hematologie / Serum Biochemie en urinestaal voor analyse
- bloedafname voor PK analyse niet op Dag 8 maar wel bij vroegtijdig stoppen van de studie nl. Early Termination (ET), als ET voor 24u post-dose valt.
- urinestaal voor zwangerschapstest

5) Dag 31 (Telefoongesprek ter controle)

De patiënt zal worden gebeld door een studiemedewerker voor een telefoongesprek ter controle om te bepalen of er bijwerkingen zijn opgetreden en welke medicaties de patiënt gebruikt. Na afloop van dit telefoongesprek is deelname van de patiënt aan deze studie voltooid.

Contactpersonen

Publiek

Otsuka Pharmaceutical Development & Commercialization, Inc.

Research Boulevard 2440
Rockville, Maryland 20850
US

Wetenschappelijk

Otsuka Pharmaceutical Development & Commercialization, Inc.

Research Boulevard 2440
Rockville, Maryland 20850
US

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)

Inclusie criteria:

1. De patiënten dienen meerderjarig te zijn en maximaal 85 jaar oud.
2. Patiënten met een diagnose van paroxysmale AF (duur 3 uur tot 7 dagen) of persisterende AF (duur > 7 dagen en ≤ 12 maanden) op het moment van randomisatie.
3. Alle patiënten dienen hemodynamisch stabiel te zijn, gedefinieerd als een systolische bloeddruk bij Screening tussen 90 en 160 mmHg, diastolisch < 100 mmHg.
4. Laag risico op tromboembolische potentieel.
5. Patiënten behandeld in overeenstemming met de American College of Cardiology / American Heart Association / European Society of Cardiology anticoagulation guidelines of in overeenstemming met meer recentelijk goedgekeurde bestanddelen zoals goedgekeurd voor deze indicatie door de FDA. Pre-Screening behandeling met bèta-adrenerge blokkers, calciumantagonisten en digoxine voor de controle van ventriculaire frequentie is toegestaan.
6. Mannen en vrouwen die niet vruchtbaar zijn door chirurgische ingreep; vrouwen die in post-menopauze zijn, ten minste al gedurende 12 opeenvolgende maanden; mannen en vrouwen die akkoord gaan met onthouding of die dubbele barrière manieren van geboortecontrolle gebruiken vanaf Screening tot 30 dagen na de laatste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Exclusie criteria:

1. Geschiedenis van het lange QT syndroom, Torsade de Pointes, of een niet-gecorrigeerd QT interval van >450 msec.
2. QRS interval > 120msec bij Screening.
3. Geschiedenis van hartaanval in 6 maanden voor Screening.
4. Symptomen van acuut coronair syndroom, angina, of actieve myocardiale ischemie gediagnosticeerd door ECG of imaging stresstests in 6 maanden voor screening.
5. Geschiedenis van ventriculaire tachycardia, fibrillaties, of gereanimeerde hartstilstand.
6. Geschiedenis van klinisch significante congenitale hartaandoening.
7. Aanwezigheid van ernstige aorta of mitralis stenose (valve area <1.0 cm-sq), aorta- of mitralisklepregurgitatie (groter dan matige ernst), atrium septum defect, groter dan milde pulmonale hypertensie, of andere omstandigheden die leiden tot AF met echo bevestiging hiervan binnen het afgelopen jaar.
9. Patiënten in Deel 1 mogen geen diagnose van hartfalen NYHA klasse II - IV of met een ejectiefractie < 40% hebben. Patiënten in Deel 2 mogen geen diagnose van hartfalen NYHA klasse IV of NYHA klasse I, II of III met een ejectiefractie < 35% hebben, zoals bepaald door gelijk welke methode in 6 maanden voor Screening.
10. Patiënten mogen geen concomiterende klasse I of III antiaritmica gebruiken, tenzij de medicatie gestopt werd meer dan 5 half-lives voor dosering.
11. Geschiedenis van aanvallen (seizures).
12. Huidige diagnose van atriale flutter.
13. Diagnose van beroerte, TIA (transient ischemic attack), of elke voorbijgaande neurologische uitval in 1 jaar voor Screening of bekende halsslagader stenose van > 50%.
14. Hartchirurgie in 3 maand voor Screening.
15. Bradycardie (< 50 bpm) of sick sinus syndroom, tenzij gecontroleerd door een pacemaker.
16. Huidige reversibele oorzaak van AF zoals hyperthyroïdie, longembolie, alcohol intoxicatie, pericarditis.
17. Wolff-Parkinson-White syndroom.
18. Patiënten gediagnosticeerd met een aangeboren afwijking, ernstige hartklepaandoening (bijv. aorta-of mitralisklep stenose), ernstige rechter of linker systolische disfunctie, of ernstige pulmonale hypertensie. Dit kan door een transoesofagale echocardiogram (TEE) worden bevestigd tijdens de Screening.
21. De volgende laboratoriumresultaten bij Screening: serum potassium < 3.5 mEq/L, magnesium < 1.5 mEq/L, serum creatinine $\geq$ 1.8 g/dL, hemoglobine < 9 g/dL bij vrouwen of < 11 g/dL bij mannen, en lever enzymen 1.5 upper limit of normal.
22. Toediening van een ander onderzoeksgeneesmiddel binnen 30 dagen van dosering.
23. Elke medische conditie die, volgens het oordeel van de onderzoeksarts, de evaluatie van de onderzoeksobjectieven zou kunnen verstoren of de veiligheid van de patiënten zou kunnen verstoren (bijv. antiarrhythmica, voorgaande ablatie of cardioversie).
24. Personen die zijn opgesloten in een instelling of gevangenis
25. Vrouwen die zwanger zijn of borstvoeding geven

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	05-01-2014
Aantal proefpersonen:	10
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	niet van toepassing
Generieke naam:	niet van toepassing

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-12-2013
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-05-2014
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	31-07-2014

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-10-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-10-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-11-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-02-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-05-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-06-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-09-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-09-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

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	EUCTR2012-005090-31-NL
CCMO	NL46575.042.13