

**Een fase 4, monocenter,
gerandomiseerd, dubbelblind,
comparatorgecontroleerd,
3-armig parallel-gegroepeerd
mechanistisch interventieonderzoek
om het effect te onderzoeken van 8
weken empagliflozine (SGLT-2 remmer)
monotherapie, gevolgd door 8 weken
empagliflozine en linagliptine (DPP-4
remmer)
combinatietherapie versus 8 weken
linagliptine monotherapie, gevolgd
door 8 weken linagliptine en
empagliflozine combinatietherapie
versus 8
weken gliclazide (Sulfonylureum
derivaat), gevolgd door 8 w**

Gepubliceerd: 07-11-2017 Laatst bijgewerkt: 13-04-2024

De effecten te onderzoeken van mono- en combinatietherapie met empagliflozine en linagliptine op de renale hemodynamiek.

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Glucosemetabolismestoornissen (incl. diabetes mellitus)
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON48622

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Renale Acties v/d Combinatie Empagliflozine/LINagliptine in type 2 diabetES

Aandoening

- Glucosemetabolismestoornissen (incl. diabetes mellitus)
- Nefropathieën
- Arteriosclerose, stenose, vaatinsufficiëntie en necrose

Synoniemen aandoening

Diabetes mellitus type 2, Ouderdoms suikerziekte

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Vrije Universiteit Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Boehringer Ingelheim,industrie

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Diabetes, DPP4, Renoprotectie, SGLT2

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het effect te onderzoeken van 8 weken behandeling met SGLT-2 remmer

empagliflozine (10 mg QD) monotherapie, gevolgd door 8 weken empagliflozine en

linagliptine (10/5 mg QD) combinatietherapie versus 8 weken behandeling met

DPP-4 remmer linagliptine (5 mg QD) monotherapie, gevolgd door 8 weken

linagliptine en empagliflozine combinatietherapie versus 8 weken gliclazide

(30mg QD), gevolgd door 8 weken gliclazide intensiveringstherapie (30 mg BID)

op renale fysiologie, zowel vastend als in de postprandiale staat, in

patiënten met type 2 diabetes mellitus (T2DM), gemeten als:

- * GFR (gemeten volgens de iohexol-klaring techniek)
- * Effectieve renale plasma flow (ERPF; gemeten volgens de para-aminohippuraat (PAH)-klaring techniek)

Secundaire uitkomstmaten

Om de effecten van de hierboven geïndiceerde interventies te onderzoeken op:

- * Nierbeschadigingsmarkers
 - o Albumine-excretie (UAE)
 - o Albumine-creatinine-verhouding (ACR)
- * Renale tubulaire functie
 - o Fractionele natrium-, kalium-, chloride-, calcium-, magnesium-, fosfaat-, urinezuur-, bicarbonaat-, ammonium-, en ureumuitscheiding
 - o Glucose-excretie
 - o Urine osmolaliteit
 - o Urine pH
- * GFR traject gemeten door:
 - o Creatinine clearance (24 uur urineverzameling)
- * Bloeddruk en hartslag
- * Systemische hemodynamiek
- * Activiteit autonome zenuwstelsel

* Vasculaire functie

* Metabole biomarkers

o geglyceerd hemoglobine (HbA1c), glucose, lipidspectrum (triglyceriden (TG), totale cholesterol (TC), hoge-dichtheid lipoproteïne cholesterol (HDL-C), lage dichtheid lipoproteïne cholesterol (LDL-C) en vrije vetzuren (FFA)), insuline, glucagon

* Lichaamsantropometrie

Optioneel:

* Aanvullende merkers van nierfunctie / schade (NGAL, KIM-1, plasma cystatine C, fibroblast groeifactor -23 (FGF-23), parathyroïde hormoon (PTH), oplosbare Klotho, urine transformerende groeifactor-*1 (TGF-*1), collageen type IV, nefrine , podocin, microdeeltjes, 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG), Calcitriol, Monocyte Chemoattractant Protein-1 (MCP-1), tumornecrosefactor-alfa (TNF-*)

* Extra markers van inflammatie (interleukine-6 *(IL-6), plasminogeen activator inhibitor-1 (PAI-1)

* (Cardiovasculaire) biomarkers (N-terminale pro-B-type natriuretisch peptide (NT-proBNP), brain natriuretic peptide (BNP), atriaal natriuretisch peptide (ANP), angiotensinogeen urine, plasma renine activiteit (PRA), angiotensine II, angiotensine 1-7, aldosteron, insuline, C-peptide, oplosbare receptor voor eindproducten van voortgeschreden glycatie (sRAGE), ketonlichamen, catecholaminen, endotheline, zonuline, fructosamine, FGF-21, isoprostanes, adenosine (urine), co-peptide, cortisol (urine), dopamine (urine)

- * Desoxyribonucleïnezuur (DNA) Deze wordt alleen uitgevoerd na specifieke en afzonderlijke toestemming van de deelnemer (om de invloed van genetische factoren op de gemeten parameters en de respons op DPP-4-remmer en / of SGLT-2 inhibitor te onderzoeken).
- * DPP-4 substraten (GLP-1, GIP, substance P, Neuropeptide Y (NPY), Stromal cell derived factor 1 (SDF-1*), erythropoëetine) en DPP-4 activiteit.
- * 24-uurs ambulante bloeddrukmeter (niet verplicht, wanneer mogelijk (d.w.z. extra bezoek en afstand CRU)
- * Darm-microbioom samenstelling d.m.v. fecale monsters.
- * Insulinegevoeligheid (M-waarde) zoals afgeleid uit de glucose-infusiesnelheid tijdens de euglycemische klem
- * Insulinegevoeligheid (OGIS, Matsuda index) zoals afgeleid uit de maaltijdtolerantietest
- * Bètacelfunctie afgeleid van HOMA-B, insulinogene index en de verhouding van postprandiale glucose en C-peptide gebied onder de curve.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Wereldwijd is diabetische nefropathie ofwel diabetische nierziekte (DKD) de meest voorkomende oorzaak van chronische eindstadium nierfalen. Met de toenemende prevalentie van mensen met overgewicht en diabetes type 2 (T2DM) worden ook meer patiënten met DKD verwacht de komende jaren. DKD is een multifactoriële aandoening, waarbij factoren zoals obesitas, chronische hyperglycemie, geavanceerde glycatie- eindproducten, oxidatieve stress, pro-inflammatoire cytokines, systemische en glomerulaire hypertensie allen een rol spelen. Grote gerandomiseerde klinische trials suggereren dat een strakke regulatie van bloedglucose en bloeddruk (de laatste vooral door toepassing van middelen die interfereren met het renine-angiotensine-aldosteron systeem

(RAAS)) de progressie van DKD kan stoppen, zowel bij type 1 diabetes als bij T2DM . Het feit dat ondanks het op grote schaal toepassen van ACE-remmers en angiotensine receptor blokkers (ARBs), een aanzienlijke hoeveelheid diabetische patiënten DKD ontwikkelt, duidt op een de nog on vervulde behoefte aan renoprotectieve therapieën. Dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4) -remmers en natrium-glucose gekoppelde transporters (SGLT-2) remmers zijn nieuwe glucoseverlagende geneesmiddelen voor de behandeling van T2DM. Deze middelen lijken pleiotrofe effecten uit te oefenen die onafhankelijk zijn van de hoogte van het bloedglucose. Bij knaagdieren en type 1 diabetes patiënten hebben SGLT-2 remmers laten zien dat ze de proximale natriumreabsorptie verminderen en de glomerulaire druk en albuminurie weten te verlagen. Daarnaast verlagen SGLT-2-remmers de bloeddruk, het urinezuurgehalte en het lichaamsgewicht. Bij knaagdieren leidde dit zelfs tot een verbetering van histopathologische afwijkingen geassocieerd met DKD. DPP-4-remmers worden beschouwd gewicht-neutraal, geven verbetering van lipide-profielen en een lichte daling van de bloeddruk. Tot op heden zijn de mogelijke renoprotectieve effecten en mechanismen van deze middelen niet voldoende gedetailleerd bij mensen met type 2 diabetes in kaart gebracht. De huidige studie beoogt de klinische effecten en mechanismen van mono- en combinatietherapie met SGLT-2 remmers en DPP-4-remmers op nierfysiologie en biomarkers metformine behandelde T2DM patiënten met normale nierfunctie te verkennen.

Hypothese: behandeling met mono- en combinatietherapie met SGLT-2 inhibitor empagliflozine en DPP-4-remmer linagliptine, vergeleken met sulfonyleurea (SU) derivaat gliclazide kan renoprotectie verlenen door verbetering te geven van de renale hemodynamiek.

Doel van het onderzoek

De effecten te onderzoeken van mono- en combinatietherapie met empagliflozine en linagliptine op de renale hemodynamiek.

Onderzoeksopzet

Een fase 4, monocenter, gerandomiseerd, dubbelblind, comparatorgecontroleerd, 3-armig parallel-gegroepeerd mechanistisch interventieonderzoek om het effect te onderzoeken van 8 weken empagliflozine (SGLT-2 remmer) monotherapie, gevolgd door 8 weken empagliflozine en linagliptine (DPP-4 remmer) combinatietherapie versus 8 weken linagliptine monotherapie, gevolgd door 8 weken linagliptine en empagliflozine combinatietherapie versus 8 weken gliclazide (Sulfonyleureum derivaat), gevolgd door 8 weken gliclazide intensiveringstherapie op renale fysiologie en biomarkers in metformine-behandelde patiënten met type 2 diabetes mellitus

Onderzoeksproduct en/of interventie

8 weken empagliflozine 10 mg monotherapie, gevolgd door 8 weken empagliflozine en linagliptine 10/5 mg combinatietherapie versus 8 weken linagliptine 5 mg monotherapie, gevolgd door 8 weken linagliptine en empagliflozine 5/10 mg combinatietherapie versus 8 weken gliclazide 30 mg, gevolgd door 8 weken gliclazide 30mg 2dd

Inschatting van belasting en risico

We zijn ons bewust van het feit dat in de huidige studie deelnemers meerdere bezoeken moeten brengen aan onze afdeling, die een aanzienlijke tijdsinvestering zullen eisen. De totale duur van de bezoeken is 3 keer 1* (1 screening- en 2 controlebezoeken) en 3x 5,5-6 uur (bezoek 2, 4 en 6). De helft van de patiënten zal deel uitmaken van euglycemic geclampede subgroep metingen tijdens bezoek 2c en 4c, wederom 5,5-6 uren per stuk. De totale hoeveelheid afgenomen bloed zal 602 ml zijn (subgroep overschot 196 ml, subgroep totaal 798 ml) gedurende een totale periode van 22 weken. Bezoek 2 en bezoek 2c en bezoek 4 en 4c zijn gepland in een week, waardoor de maximale hoeveelheid bloed in één week 277 ml is. De totale hoeveelheid bloedverlies is ongeveer gelijk aan het volume afgenomen met regelmatige bloeddonaties, welke 500 ml per donatie bedraagt en elke 2,5 maanden voor mannen en elke 4 maanden voor vrouwen toegestaan wordt. Vrouwelijke deelnemers binnen de subgroep zullen maximaal 787 ml in 16 weken (~ 50 ml / week) verliezen, vergelijkbaar met 2 bloeddonaties in 5 maanden (~ 50 ml / week). Deelnemers met een geschiedenis van recente bloeddonatie (<6 maanden) zijn uitgesloten van deze studie.

Daarnaast kunnen de renale / cardiovasculaire test dagen beschouwd als veeleisend: met name de gecombineerde nier / cardiovasculaire fysiologietesten die onder andere bloedonderzoeken, urineverzamelingen, infusen en metingen van de bloeddruk, hartslag en vasculaire functie bevat. Tijdens de autonome zenuwstelsel functie testen deelnemers kunnen voorbijgaande duizeligheid of lichtheid in het hoofd ervaren.

Echter, we hebben eerder ruime ervaring met dezelfde veeleisende mechanistische interventiestudies in T2DM patiënten opgedaan. Op verschillende manieren pogen we om de lasten voor de deelnemers te verlichten, met inbegrip van duidelijke, regelmatige communicatie, frequent (telefonisch) contact, intensieve (diabetes) zorg, 24-uurs beschikbaarheid van onderzoekspersoneel, studie- en reiskostenvergoeding en het bieden van nazorg in onze polikliniek.

De studie onderzoeken / tests worden als veilig beschouwd. Er zijn geen invasieve procedures (naast perifeer intraveneuze katheters) betrokken. Tijdens het onderzoek zal een diagnostisch agens (d.w.z. iohexol en PAH) moeten worden toegediend; deze middelen zijn inert en hebben geen bijwerkingen.

De deelnemers zullen worden gerandomiseerd voor een 16 weken durende behandeling met drie verschillende actieve studie armen. Als gevolg van de interventietoewijzing zullen gunstige effecten worden verwacht, immers zowel SGLT-2 remmers, als DPP-4-remmers, als SU derivaten **verbeteren glycemische controle. Alle studie medicijnen zijn goedgekeurd voor bloedglucose verlagende behandeling in T2DM patiënten en kunnen gebaseerd op thans beschikbare gegevens, als veilig worden beschouwd. Verder kunnen SGLT-2 remmers in het

algemeen bloeddruk en lichaamsgewicht (versus gliclazide) verminderen.

DPP-4-remmers worden beschouwd gewicht neutraal, het verbeteren van lipide-profielen en geef een lichte verlaging van de bloeddruk (in vergelijking met gliclazide). Het is belangrijk te benadrukken dat de patiënten geïnccludeerd worden in suboptimale glycemische controle en een indicatie hebben om extra glucose verlagende medicatie te ontvangen.

De meest voorkomende bijwerkingen van empagliflozine zijn (schimmel-)infecties van genitaliën en urinewegen, jeuk, pollakisurie, en nycturie. Deze bijwerkingen zijn over het algemeen mild en van voorbijgaande aard. Bij gebruik in combinatie met een SU-derivaat of insuline (dat is niet het geval in onze studie) kan hypoglycemie optreden. Daarnaast is een lichte empagliflozin geïnduceerde toename in LDL-cholesterol en verhoogde hematocrit gemeld. Langdurige (ongunstige) effecten van SGLT-2 remmers worden momenteel onderzocht in grootschalige uitkomstproeven, maar empagliflozin heeft laten zien de sterfte en hart- en nierfalen in het EMPA-REG OUTCOME trial (12) te doen verminderen.

Bijwerkingen van linagliptine zijn neusverkoudheid en hoesten.

Voor gliclazide zijn hypoglycemie en wazig zicht in de initiatieffase van de behandeling (door veranderingen in het bloedglucosegehalte) de meest voorkomende bijwerkingen. Ook zijn incidentele, gastro-intestinale bijwerkingen (misselijkheid, braken, diarree of obstipatie) gemeld. Ter compensatie van de dosis gliclazide die in deze studie zal worden gebruikt (d.w.z. 30-60 mg per dag) voor een relatief korte behandelingsduur (16 weken), zal het inclusie criterium voor HbA1C op 7,0-9,5% liggen. Daarom, ook gezien de andere inclusie- en uitsluitingscriteria van de deelnemers aan het onderzoek, wordt het algemene risico van hypoglykemie laag tot matig verwacht.

Patiënten zullen voorzien worden van een self-monitoring bloedglucose (SMBG) -apparaat en worden aangeleerd om ambulante bloedglucosecontroles uit te voeren bij symptomen tijdens de studie. Zij zullen ook gestandaardiseerd diabetesonderwijs ontvangen, inclusief informatie over koolhydatengebruik en zelfcontrole / oplossing van hypoglykemie. Zoals bij alle medicatie-interventie studies, zullen we in deze studie de patiënten nauwlettend monitoren op bijwerkingen tijdens het vervolgbezoek en telefonisch overleg volgens GCP. Deelnemers kunnen 24 uur per dag contact opnemen met het onderzoekspersoneel.

Contactpersonen

Publiek

Vrije Universiteit Medisch Centrum

De Boelelaan 1117
Amsterdam 1081 HV
NL

Wetenschappelijk

Vrije Universiteit Medisch Centrum

De Boelelaan 1117
Amsterdam 1081 HV
NL

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)

Hoofd studie

- * Kaukasisch*
- * Beide seksen (vrouwen dienen post-menopauzaal te zijn; geen menstruatie > 1 jaar, bij twijfel zal follikelstimulerend hormoon (FSH) worden bepaald met cut-off gedefinieerd als > 31 U/l)
- * Leeftijd 35 - 75 jaar
- * BMI >25 kg/m²
- * HbA1c: 7,0 - 9,5% DCCT of 53-80 mmol / mol IFCC
- * Behandeling met een stabiele dosis metformine monotherapie gedurende ten minste 3 maanden voor inclusie
- * Hypertensie onder controle met adequate behandeling, d.w.z. *140/90 mmHg, en behandeld met een ACE-I of ARB (tenzij verhinderd door bijwerking) gedurende ten minste 3 maanden.
- * Albuminurie moeten worden behandeld met een interfererend middel RAAS (ACE-I of ARB) gedurende ten minste 3 maanden.
- * Schriftelijk informed consent, * Om de homogeniteit te vergroten

Sub studie

- * Behandeling met een stabiele dosis orale antihyperglycemische middelen

9 - Een fase 4, monocenter, gerandomiseerd, dubbelblind, comparatorgecontroleerd, 3 ... 1-05-2025

gedurende ten minste 3 maanden voorafgaand aan opname

- * Metformine monotherapie

- * Combinatie van metformine en een lage dosis SU-derivaat

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- * Geschatte GFR <45 mL/min/1,73m² (MDRD)

- * Hemoglobine concentratie < 7.0 mmol/L

- * Huidige urineweginfectie en/of actieve nefritis

- * Geschiedenis van onstabiele of progressieve nierziekte

- * Macroalbuminurie; gedefinieerd als >ACR van mg/g

- * Huidig / chronisch gebruik van de volgende medicijnen: thiazolidinedionen, sulfonylureumderivaten, GLP-1 receptoragonisten, DPP4 remmers, SGLT2 remmers, orale glucocorticoïden, immuunsysteem onderdrukkende middelen, antimicrobiële middelen, chemotherapeutische middelen, antipsychotica, tricyclische antidepressiva (TCA) en monoamineoxidaseremmers.

- * Patiënten die diuretica gebruiken zullen alleen worden uitgesloten wanneer deze geneesmiddelen niet kunnen worden gestopt gedurende het onderzoek.

- * Chronisch gebruik van NSAID's is niet toegestaan, behalve als bijkomende medicatie (1-2 tabletten) voor niet-chronische indicaties (d.w.z. sportblessures, hoofdpijn of rugpijn). Er dienen geen NSAID*s te worden gebruikt gedurende een tijdsbestek van 2 weken voorafgaand aan de niertesten

- * Zwangerschap

- * Ernstige psychische ziekte

- * Ernstige somatische aandoening (bv. systemische ziekte)

- * Geschiedenis van / huidige maligniteit (behalve basaalcelcarcinoom)

- * Geschiedenis van / huidige pancreatische ziekte

- * (Onstabiele) schildklieraandoening

- * Ernstige leverinsufficiëntie en / of significante abnormale leverfunctie gedefinieerd als aspartaataminotransferase (AST)> 3x de bovengrens van normaal (ULN)

- * Recente (<6 maanden) geschiedenis van hart- en vaatziekten, met inbegrip van
o Acuut coronair syndroom

- o CVA, TIA of chronisch hartfalen (NYHA klasse II-IV)

- * Klachten compatibel met of bestaande neurogene blaas en / of onvolledige blaaslediging (gedetermineerd door een bladderscan)

- * Drugsgebruik (alcohol: gedefinieerd als> 3 eenheden alcohol / dag)

- * Geschiedenis van diabetische ketoacidose (DKA) waarvoor medische interventie (bijvoorbeeld spoedeisendehulpbezoek en / of ziekenhuisopname) binnen 1 maand voor het screening onderzoek.

- * Recente bloeddonatie (< 6 maanden)

- * Allergie voor een van de middelen die worden gebruikt in de studie

- * Onvermogen om het protocol te begrijpen en / of geen informed consent

- * Personen die werkzaam zijn op de onderzoeksafdeling, direct betrokken bij de

studie, of familie (partner, ouder, kind, broer of zus, of biologische of wettelijk vastgestelde) van personeel op de onderzoeksafdeling

- * Geschiedenis van onstabiele of snel voortschrijdende nierziekte
- * Macroalbuminurie; gedefinieerd als ACR van 300 mg/g.
- * Patiënten die risico lopen volumedepletie als gevolg van co-morbiditeit of medicatie, zoals lisdiuretica. Een zorgvuldige controle van de volume status is vereist.

ub studie:

Uitsluitingscriteria

- * Geschiedenis van jicht
- * Huidig **/ chronisch gebruik van de volgende medicatie: diuretica, SGLT-2-remmer, urinezuurverlagende medicatie, pyranizamide, vitamine K-antagonisten, salicylaten, thiazidediuretica.
- * Geschatte GFR <60 ml / min / $1,73$ m² (bepaald door de modificatievergelijking van het dieet bij nierziekte (MDRD))
- * Huidige urineweginfectie en actieve nefritis
- * Recente (<6 maanden) nierstenen
- * Geschiedenis van instabiele of snel voortschrijdende nierziekte
- * macroalbuminurie; gedefinieerd als ACR van > 300 mg / g.
- * Chronisch gebruik van niet-steroïde ontstekingsremmende geneesmiddelen (NSAID's) is niet toegestaan, tenzij gebruikt als incidentele medicatie (1-2 tabletten) voor niet-chronische indicaties (d.w.z. sportletsel, hoofdpijn of rugpijn). Dergelijke geneesmiddelen kunnen echter niet binnen een tijdsbestek van 2 weken voorafgaand aan niertesten worden ingenomen
- * Zwangerschap
- * Geschiedenis van of werkelijke maligniteit (behalve basaalcelcarcinoom)
- * (instabiele) schildklieraandoening
- * Ernstige leverinsufficiëntie en / of significante abnormale leverfunctie gedefinieerd als aspartaat aminotransferase (AST) > 3 x bovenlimiet van normaal (ULN)
- * Recente (<6 maanden) geschiedenis van hart- en vaatziekten, waaronder
 - o acuut coronair syndroom
 - o Beroerte of voorbijgaande ischemische neurologische aandoening of chronisch hartfalen (NYHA graad II-IV)
- * Geschiedenis van diabetische ketoacidose (DKA) die medische interventie (bijv. Spoedbezoek en / of ziekenhuisopname) vereist binnen 1 maand voorafgaand aan het screeningsbezoek.
- * Allergie voor een van de in het onderzoek gebruikte middelen
- * Onvermogen om het protocol te begrijpen en / of geïnformeerde toestemming te geven
- * Individuen die personeel van de onderzoeker zijn, direct bij het onderzoek zijn betrokken, of directe familie (echtgenoot, ouder, kind of broer of zus, biologisch of wettelijk geadopteerd) zijn van personeel van de onderzoeker dat rechtstreeks bij het onderzoek is aangesloten

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	4
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Preventie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	12-12-2017
Aantal proefpersonen:	66
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Desuric
Generieke naam:	Benzbromaron
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Diamicron MR
Generieke naam:	Gliclazide MR
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Jardiance
Generieke naam:	Empagliflozine
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Trajenta

Generieke naam: Linagliptine
Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-11-2017
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-12-2017
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-06-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-06-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-07-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-08-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-12-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-02-2020
Soort:	Amendement

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	EUCTR2017-001547-12-NL
CCMO	NL61691.029.17
Ander register	U1111-1195-3269