

DELTAKELSE I LEGEMIDDELUTPRØVING

Vi har spurt deg om å bli med i:

PreMeFen-studien

inhalasjon av metoksyfluran, intranasal fentanyl og intravenøs morfin til pasienter med moderate til alvorlige smerter behandlet av ambulansetjenesten.

Målet med studien er å finne effektive og trygge smertelindrende medisiner som ikke behøver å gis som sprøyte i en blodåre.

Vi sammenlikner tre forskjellige legemidler til pasienter med akutte smerter som blir behandlet av ambulansetjenesten.

De tre medisinene er morfin intravenøst, fentanyl som nesenspray og metoksyfluran som inhalasjon, og det er loddtrekning om hvilken medisin *du* får.

Vi vil måle hvor mye medisinen reduserer smerte, spesielt de ti første minuttene etter at du får første dose. Vi skal også undersøke om du får bivirkninger og om du trenger mer smertestillende.

Alle medisinene er godkjent til bruk mot smerter. Fentanyl som nesenspray er godkjent for kroniske kreft smerter, men skal i denne studien brukes på akutte smerter.

Vi kan behandle de vanlige bivirkningene her i ambulansen, som for eksempel redusert pust, lavt blodtrykk eller allergi.

Hvis du aksepterer å delta i forskningsprosjektet samtykker du til at vi kan registrere opplysninger om deg mens du behandles i ambulansen, og sjekke sykehusjournalen din i løpet av to uker for å finne ut hva du feilte mens vi behandlet deg. Vi vil også ringe til deg i løpet av to uker for å høre hvordan du opplevde behandlingen.

Opplysningene oppbevares trygt, uten at din identitet er kjent for andre enn forskerne.

Det er ambulansetjenesten i Sykehuset Innlandet, Stiftelsen Norsk Luftambulans og Universitetet i Oslo som står bak denne forskningen.

Du har sagt ja til å bli med, og er inkludert som
(randomiseringsnummer):

--	--	--	--

HVA INNEBÆRER STUDIEN?

Vi ønsker å undersøke om inhalasjon av metoksyfluran eller nesespray med fentanyl kan gi effektiv og trygg smertelindring. Vi vil sammenlikne disse med standardbehandling som er morfin gitt i venekateter.

De som blir med i studien vil få en av disse tre legemidlene:

1: Morfin i blodåren. For å gi morfin intravenøst legger vi et venekateter i en blodåre og injiserer medisinen der.

- 18-70 år: 0,1 mg morfin per kg kroppsvekt
- Over 70 år og sårbare: 0,05 mg morfin per kg kroppsvekt

Man får repeterte doser til smertelindring (maksimal dose 0.5 mg morfin per kg kroppsvekt)

2: Fentanyl som nesespray.

- 18-70 år: 100 mikrogram fentanyl
- Over 70 år: 50 mikrogram fentanyl

Man får repeterte doser til smertelindring (maksimal dose 500 mikrogram)

3: Metoksyfluran som inhalasjon. Dette er en medisin som gir smertelindring etter innpust av damp gjennom en fløyte.

- 3 milliliter metoksyfluran gis til alle. Hvis du tetter hullet i fløyta øker effekten.

Dosen kan repeteres en gang til totalt 6 ml. Hver runde gir smertelindring i minst 25 minutter.

Deltagere som har fått maksimaldosen av studiemedisin, eller som trekker seg fra studien, får smertestillende slik de ville fått om de ikke var med i studien.

Hvis du ikke blir smertefri med studiemedisinen i din behandlingsgruppe, vil du få en annen medisin som ambulansetjenesten disponerer. Hvilken du får avhenger av hva ambulansarbeideren mener du har mest nytte av, og vil følge ambulansetjenestens vanlige prosedyrer. Alternative smertestillende kan være:

- Morfin intravenøst
- Ketamin intramuskulært, intravenøst eller intranasalt
- Esketamin intramuskulært, intravenøst eller intranasalt
- Fentanyl intranasalt
- Methoxyflurane inhalasjon
- Paracetamol intravenøst, tablett eller stikkpille
- Diklofenak intramuskulært

Målinger som tas i ambulansen:

Vi vil vurdere hvor mye smerter du har før og etter behandlingen ved å bruke en skala som går fra 0-10, som heter Numeric Rating Scale (NRS). Her er 0 ingen smerter, og 10 verst tenkelige smerte. Du kommer til å få spørsmål om dette regelmessig før og etter du får medisin.

Vi vil måle blodtrykk, puls, oksygenmetning, hvor fort du puster og grad av bevissthet.

Etter at behandlingen i ambulansen er over, vil vi spørre seg om hvordan du har opplevd behandlingen.

Andre spørsmål og undersøkelser vil også forekomme, avhengig av hva du blir behandlet for i ambulansen og vårt samarbeid med ambulanselege, sykehus og fastlege. Slik behandling og undersøkelse er ikke en del av forskningen, og vi vil ikke registrere opplysninger utover det vi har fått godkjent.

Opplysninger vi henter fra sykehuset

Vi vil innhente opplysninger som blodprøvesvar, EKG, diagnose og annen medisinsk informasjon fra pasientjournalen fra sykehusoppholdet ditt. Bare opplysninger fra det aktuelle oppholdet vil bli innhentet.

MULIGE FORDELER, ULEMPER OG ALVORLIGE BIVIRKNINGER

Du får ingen direkte fordeler av å bli med i denne studien. Du vil være med på å kunne gi kunnskap som bedrer behandlingen som gis i ambulanser i fremtiden.

Deltagerne som blir trukket til gruppen med intravenøs morfin vil få innlagt et venekateter i en blodåre. Dette er et sprøytstikk som kan være smertefullt, og noen ganger må man stikke flere ganger. Slike venekatetere er vanlige i ambulansen, og flere som blir trukket til fentanyl eller metoksyfluran vil også få et slik kateter av andre medisinske grunner.

De som sier ja til studien vil bruke noe lengre tid (minutter) på undersøkelser sammenliknet med andre pasienter som ikke er med i forskningen, men dette trenger ikke å forsinke behandlingen din totalt fordi de fleste av undersøkelsene skjer parallelt med andre ting.

Alle studiemedisinene har bivirkninger.

Morfin

De vanligste er: forstoppelse, kvalme, oppkast og sedasjon.

De mest alvorlige bivirkningene er redusert pust og blodtrykksfall. I tilfellet dette skjer har ambulansen motgiften nalokson og intravenøs væske til akutt behandling.

Fentanyl

De vanligste er: brekninger, kvalme, svette, flushing og hetetokter, halsirritasjon, hodepine, søvnighet, svimmelhet og redusert pust.

De mest alvorlige bivirkningene er redusert pust og alvorlig blodtrykksfall. I tilfellet dette skjer har ambulansen motgiften nalokson og intravenøs væske som behandler dette akutt.

Metoksyfluran

De vanligste er: kvalme, munntørrhet og svimmelhet.

De mest alvorlige bivirkningene er leversvikt og nyresvikt. Dette er svært sjelden, spesielt i så lave doser som i denne studien.

Metoksyfluran er en anestesigass, og alle disse kan gi malign hypertermi hos disponerte individer. Vi spør derfor spesielt om dette for å ekskludere de som har økt risiko for denne reaksjonen.

Alle medisinene kan gi allergisk reaksjon, enten på det aktive stoffet eller et tilsetningsstoff. Ambulansearbeiderne har kunnskap og medisiner til å behandle dette akutt. Studiemedikamentene har ikke flere bivirkninger sammenliknet med standard behandling.

FRIVILLIG DELTAKELSE OG MULIGHET FOR Å TREKKE SITT SAMTYKKE

Det er frivillig å delta i studien. Selv om du tidligere sa ja, kan du når som helst og uten å oppgi noen grunn trekke deg fra studien uten at det får konsekvenser for din videre behandling.

Hvis du fortsatt samtykker til deltagelse, trenger du ikke foreta deg noe. Du har rett til å få innsyn i hvilke opplysninger som er registrert om deg. Du har videre rett til å få korrigert eventuelle feil i de opplysningene vi har registrert. Du har også rett til å få innsyn i sikkerhetstiltakene ved behandling av opplysningene. Dersom du trekker deg fra studien, vil det ikke samles inn flere opplysninger fra deg. Opplysninger som allerede er innsamlet vil ikke bli slettet.

For å trekke deg, eller stille spørsmål kan gå inn på www.premefen.no og fylle ut skjema der, skrive mail til post@premeff.no, ringe studietelefonen 915 93 887, eller ta kontakt med studieansvarlig (se kontaktinformasjon under).

HVA SKJER MED OPPLYSNINGENE OM DEG?

Opplysningene som registreres om deg skal kun brukes slik som beskrevet i studien.

Alle opplysningene vil bli behandlet uten navn eller fødselsnummer eller andre direkte gjenkjenne opplysninger. En kode knytter deg til dine opplysninger og prøver gjennom en navneliste. Det innebærer at opplysningene er aidentifisert. Listen som kan koble ditt navn til koden vil kun bli oppbevart på sykehuset og bare personell med ansvar for studien har tilgang til denne.

Alle opplysninger slettes 15 år etter at sluttrapporten til studien er levert til Statens Legemiddelverk.

Publisering av resultater er en nødvendig del av forskningsprosessen. All publisering skal gjøres slik at enkeltdeltakere ikke skal kunne gjenkjennes, men vi plikter å informere deg om at vi ikke kan utelukke at det kan skje.

Du har rett til innsyn i hvilke opplysninger som er registrert om deg og rett til å få korrigert eventuelle feil i de opplysningene som er registrert. Du har også rett til å få innsyn i sikkerhetstiltakene ved behandling av opplysningene. Du kan klage på behandlingen av dine opplysninger til Datatilsynet og sykehuset sitt personvernombud.

Eventuelle utvidelser i bruk og oppbevaringstid kan kun skje etter godkjenning fra Regional komité for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk (REK) og andre relevante myndigheter.

Vi skal ikke koble dataene våre opp mot andre registre eller databaser.

GODKJENNING

Regional komité for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk har vurdert studien, og har gitt forhåndsgodkjenning med saksnummer REK 255159

Studien er også godkjent av Statens Legemiddelverk EudraCT: 2021-000549-42

Etter ny personopplysningslov har behandlingsansvarlig for dine personopplysninger i Oslo Universitetssykehus (klinikkleder for Prehospital klinikk) et selvstendig ansvar for å sikre at behandlingen av dine opplysninger har et lovlig grunnlag. Vi behandler opplysningene basert på REK sin godkjenning og tilrådning fra personvernombudet i det helseforetaket ambulansetjenesten tilhører.

Det rettslige grunnlaget for behandlingen av personopplysninger i prosjektet er EUs personvernforordning art. nr. 6 bokstav e og art. 9 nr. 2 bokstav j.

KONTAKTOPPLYSNINGER

Ansvarlig prosjektleder for studien er:

Fridtjof Heyerdahl

Overlege ved Prehospital klinikk

Oslo Universitetssykehus

fridtjof.heyerdahl@medisin.uio.no

Telefon 90660103

Du kan besøke www.premefen.no eller skrive mail til post@premfefen.no for ytterligere spørsmål.

Du kan ta kontakt med sykehuset sitt personvernombud dersom du har spørsmål om behandlingen av dine personopplysninger i studien

Personvernombudet ved Oslo Universitetssykehus er:

personvern@ous-hf.no

Personvernombud ved Sykehuset Innlandet er:

personvernombudet@sykehuset-innlandet.no

Det er også mulig å sende klage til Datatilsynet:

postkasse@datatilsynet.no eller ringe 22 39 69 00

Ytterligere informasjon om studien finnes i kapittel A – utdypende forklaring av hva studien innebærer.

Ytterligere informasjon om personvern, økonomi og forsikring finnes i kapittel B – Personvern, økonomi og forsikring.

DENNE TEKSTEN HAR DU FÅTT OPPLEST AV AMBULANSEARBEIDEREN:

Til opplesning:

Vi har en studie som sammenlikner tre forskjellige smertestillende medisiner som gis på tre forskjellige måter. Alle medisinene er godkjent til bruk mot smerter. De som godtar å være med blir trukket til å få en av disse tre:

- Morfin som intravenøs injeksjon
- Nesespray med Fentanyl
- Inhalasjon med Metoksyfluran

Vi vil måle effekten, og du vil få så mye smertelindring som du trenger.

Hvis du aksepterer å delta må du samtykke i at vi registrerer opplysninger om deg. Du kan når som helst trekke deg, og du vil da få like god behandling med de vanlige medisinene.

Aksepterer du å delta i denne studien?

Slutt opplesning

KAPITTEL A- UTDYPENDE FORKLARING OM HVA STUDIEN INNEBÆRER

Smertestilling er viktig i akuttmedisin, men kan være utfordrende. Noen ganger er det vanskelig å gi smertestillende behandling direkte i blodet fordi det er vanskelig eller smertefullt å legge inn et kateter i blodåren.

Følgende medikamentregimer vil bli benyttet i studien:

1. Inhalasjon av den smertestillende gassen metoksyfluran fra en liten fløyte. Du puster inn den smertestillende gassen så lenge du trenger. Salgsnavnet til studiemedikamentet er Pentrox.
 2. En nesespray med det smertestillende stoffet fentanyl. Salgsnavnet til studiemedikamentet er Instanyl.
 3. Vi legger inn et venekateter i en blodåre og gir deg morfin direkte i blodet. Salgsnavnet til studiemedikamentet er Morfin.
- Metodene med nesespray og innpusting av smertestillende gass er metoder som gir rask smertestillende behandling fordi vi ikke trenger å legge inn venekateter i blodåren din. Vi gir deg mer smertestillende behandling hvis vi ser at det er nødvendig. Vi vil bruke den medisinen du er tildelt, men hvis vi ser at du trenger andre typer smertestillende medikamenter så vil vi gi deg det. Disse medikamentene er listet opp under tilleggsmedisiner i innledningen.
 - Deltagelse i studien vil ikke føre til at du blir behandlet annerledes når du kommer på sykehus. Du vil få vanlig behandling for den tilstanden som gir deg smerter.
 - Vi vil bruke noen minutter ekstra på forberedelser, spørsmål og behandlingen av deg utenfor sykehus hvis du velger å delta i studien. Vi vil gjøre en grundigere undersøkelse av deg før og under studien og spørre deg noen flere spørsmål underveis og etter at du har kommet frem til sykehus.
 - Studien blir nøye kontrollert av en uavhengig komite bestående av forskere og fagfolk som har god kjennskap til forskningsområdet. Hvis forskningskomiteen og ansvarlige for studien ser at det oppstår uforutsette komplikasjoner eller at studien driftes uforsvarlig kan de beslutte å avslutte studien eller utsette studien.
 - For å få pålitelige forskningsresultater må vi undersøke til sammen ca 300 pasienter med akutte smerter i studien.
 - Det vil ikke bli gitt økonomisk kompensasjon til deltakere av studien.

Den fulle bivirkningsprofilen til medisinene vi bruker er:

Metoksyfluran

MedDRA Organklassesystem	Svært vanlige (≥ 1/10)	Vanlige ≥ 1/100 til < 1/10	Mindre vanlige ≥ 1/1000 til < 1/100	Ikke kjent
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer			Økt appetitt	
Psykiatriske lidelser			Angst Depresjon Oppmerksomhetsforstyrrelser Euforisk humør Upassende affekt Verbigerasjon	Affektlabilitet [^] Agitasjon [^] Forvirringstilstand [^] Dissosiasjon [^] Rastløshet [^]
Nevrologiske sykdommer	Svimmelhet	Hodepine Søvnighet	Amnesi Dysartri Dysgeusi Parestesi Perifer sensorisk nevropati	Endret bevissthetsnivå [^] , Nystagmus [^]
Øyesykdommer			Diplopi	Uklart syn [^]
Karsykdommer			Rødming Hypertensjon Hypotensjon	
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum			Hoste	Kvelning [^] Hypoksi [^]
Gastrointestinale sykdommer		Tørr munn Kvalme	Ubehag i munnen Kløe i munnen Hypersekresjon av spytt Oppkast	
Sykdommer i lever og galleveier				Nedsatt leverfunksjon* Hepatitt* Gulsott [^] Leverskade [^]

Hud og underhuds-sykdommer			Hyperhidrose	
Sykdommer i nyre og urinveier				Nedsatt nyrefunksjon [^]
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet			Fatigue Føle seg unormal Føle seg full Frysninger Føle seg avslappet	
Undersøkelser				Økning i leverenzym [^] Økt blodurea Økt urinsyre i blod [^] Økt kreatinin i blod [^]

**Isolerte rapporter etter markedsføring som har blitt observert ved bruk av metoksyfluran for smertelindring*

[^]Andre hendelser forbundet med smertelindrende bruk av metoksyfluran observert etter markedsføring og i vitenskapelig litteratur

Fentanyl

Følgende kategorier brukes for å rangere bivirkninger etter frekvens: svært vanlige ($\geq 1/10$); vanlige ($\geq 1/100$ og $< 1/10$); mindre vanlige ($\geq 1/100$ og $< 1/100$); sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ og $< 1/1000$) og svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad. Følgende bivirkninger er rapportert med Instanyl og/eller andre legemidler som inneholder fentanyl i kliniske studier og etter markedsføring:

Organklasse	Vanlige	Mindre vanlige	Ikke kjent
Psykiatriske lidelser		Insomni	Hallusinasjon Legemiddelavhengighet Legemiddelmisbruk
Nevrologiske sykdommer	Døsighet, svimmelhet, hodepine	Sedasjon, myoklonus, parestesi, dysestesi, dysgeusi	Kramper, bevisstløshet
Sykdommer i øre og labyrint	Vertigo	Reisesyke	
Hjertesykdommer		Hypotensjon	
Karsykdommer	Rødme, hetetokter		
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Irritasjon i svelget	Respirasjonsdepresjon, epistaksis, sår i nesen, rhinoré	Perforasjon av neseseptum, dyspné
Gastrointestinale sykdommer	Kvalme, brekninger	Obstipasjon, stomatitt, munntørrhet	Diaré
Hud- og underhudssykdommer	Hyperhidrose	Smerter i huden, pruritus	
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		Feber	Kronisk tretthet (fatigue), malaise, perifert ødem, abstinenssyndrom*, neonatalt abstinenssyndrom
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer			Fall

*opioid abstinenssymptomer slik som kvalme, oppkast, diaré, angst, kuldegysninger, skjelving og svetting er blitt observert med transmukosal fentanyl

Morfin

Omtrent 20 % av pasientene får kvalme og oppkast. De fleste bivirkninger er doseavhengige. Bivirkningene er listet etter organklassesystem og frekvens. Frekvensene er definert som følger: vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$) og ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Organklassesystem	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Ikke kjent
Forstyrrelser i immunsystemet				Anafylaktisk reaksjon
Psykiatriske lidelser		Dysfori		Agitasjon Avhengighet
Nevrologiske sykdommer	Sedasjon*	Svimmelhet Ørhet		Kramper Hyperestesi Hyperalgesi (se pkt. 4.4) Allodyn Parestesi Hyperhidrose
Øyesykdommer	Miose			
Hjertesykdommer				Palpitasjoner Bradykardi Takykardi
Karsykdommer			Ortostatisk hypotensjon	
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Bronkospasme			Respirasjonsdepresjon****
Gastrointestinale sykdommer	Forstoppelse Kvalme** Oppkast**			Narkotisk tarmsyndrom Munntørrhet
Sykdommer i lever og galleveier		Galleveispasme		
Hud- og underhudssykdommer		Pruritus		Diaforese Urtikaria
Sykdommer i nyre og urinveier	Urinretensjon	Urinveisspasme***		
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet				Abstinenssyndrom

Undersøkelser	Økt frisetting av Antidiuretisk Hormon			
---------------	--	--	--	--

* Sedasjon avtar normalt etter få dagers administrering. ** Kvalme og brekninger avtar ofte ved langtidsbruk. *** Spasmer i galle- og urinveier kan forekomme hos predisponerte personer. **** Respirasjonsdepressive effekter er doseavhengig og er sjeldent et klinisk problem. Avhengighet og toleranse medfører vanligvis ingen problemer ved behandling av alvorlige kreftsmarter.

KAPITTEL B - PERSONVERN, ØKONOMI OG FORSIKRING

HVILKE OPPLYSNINGER OM DEG SAMLES INN?

Opplysninger som registreres om deg er et mål for hvor mye smerte du har (NRS), puls, blodtrykk, metning, pustefrekvens, grad av søvnighet, type smertestillende medikament og behov for andre typer smertestillende medikamenter, eventuelle bivirkninger, antall forsøk på innleggelse av venekateter, tilfredshet med behandlingen av medikamentene etter at du har kommet til sykehus og ambulansesarbeidere sin tilfredshet med medikamentene. Vi vil innhente journalopplysninger med EKG-funn, blodprøvesvar (Troponin) og diagnose etter innleggelse. Vår studiemedarbeider vil kontakte deg for en oppfølgingssamtale i løpet av 14 dager.

Representanter fra Sponsor Oslo Universitetssykehus, Statens legemiddelverk og kontrollmyndigheter i inn- og utland kan få utlevert studieopplysninger og gis innsyn i relevante deler av din journal. Formålet er å kontrollere at studieopplysningene stemmer overens med tilsvarende opplysninger i din journal. Alle som får innsyn i informasjon om deg har taushetsplikt.

Ved å delta i studien, samtykker du også til at forskningsresultatene kan overføres til utlandet som ledd i forskningssamarbeid og publisering i tråd med formålet angitt innledningsvis.

Koden som knytter deg til dine personidentifiserbare opplysninger vil ikke bli utlevert.

Ved å delta i prosjektet, samtykker du også til at aidentifiserte opplysninger kan overføres til andre i Norge og utlandet som ledd i forskningssamarbeid og publisering. Aidentifiserte data kan bare utleveres i henhold til databehandleravtalen som er inngått mellom Oslo Universitetssykehus og Norsk Senter for forskningsdata (NSD). De som søker tilgang til data kan forske på smertebehandling, akuttmedisin, legemidler, ambulansetjenester, anesthesiologi eller annet.

Datasettet vil oppbevares på Oslo Universitetssykehus sin server for forskningsdata i 15 år. Det vil også lagres hos NSD, som er et nasjonalt arkiv og senter for forskningsdata.

Ved all deling av kodede opplysninger (aidentifiserte/ pseudonymiserte) er det en liten risiko for bakveisidentifisering ved at datasettet settes sammen med andre opplysninger på nye måter, og på den måten kan identifisere deg som forskningsdeltager. Denne risikoen er svært liten.

Data som deles vil være underlagt lovverket i det landet det deles til, og kan deles utenfor EU/EØS forutsatt at dette er i tråd med EUs personvernforordning (GDPR). REK har ikke myndighet til å vurdere senere bruk av opplysninger lagret i en database i utlandet.

Tilgjengeliggjøring av data for redaktører og fagfeller før publisering i vitenskapelige tidsskrift kan forekomme for alle som har gitt samtykke til deltagelse i selve studien.

FINANSIERING

Studien er finansiert av Stiftelsen Norsk Luftambulans, Oslo Universitetssykehus og Sykehuset Innlandet.

FORSIKRING

Du er forsikret i henhold til Lov om produktansvar i Legemiddelforsikringen og Lov om erstatning ved pasientskader.

INFORMASJON OM UTFALLET AV STUDIEN

Du som deltaker har rett til å få informasjon om resultatet av studien. Vi kommer til å publisere disse i internasjonale fagtidsskrifter, men vil også forsøke å nå bredere ut i media og annet, slik at flest mulig blir kjent med funnene våre.

Ta gjerne kontakt!