

FORSØGSPROTOKOL

Klinisk forsøg med bupivacainsugetabletter som lokalbedøvelse af svælget ved gastroskopiundersøgelser

Sponsor/Hovedinvestigator

Ove Andersen, Ph.d., Overlæge, Klinisk forskningslektor, Forskningschef, Klinisk Forskningscenter, Hvidovre Hospital, tlf. 38 62 33 35

Investigator

Kaare Nielsen, Speciallæge, Hvidovrevej 342 1, 2650 Hvidovre, tlf. 36 49 72 36

Projektansvarlige

Stine Mogensen, Farmaceut, Ph.d. Studerende, Klinisk forskningscenter, Hvidovre Hospital, tlf. 38 62 60 77

Charlotte Tredal, Farmaceut, Ph.d. Studerende, Klinisk forskningscenter, Hvidovre Hospital, tlf. 38 62 60 77

Projektdeltager

Nesrin Salale, Stud. pharm., Specialestuderende, Klinisk forskningscenter, Hvidovre Hospital, tlf. 53 21 63 96

Projektsygeplejerske

Christina Christiansen, Klinisk forskningscenter, Hvidovre Hospital, tlf. 38 62 60 77

Vejleder

Jette Jacobsen, Ph.d., Associate Professor, Institut for Farmaci og Analytisk Kemi, FARMA, KU, tlf. 35 33 62 99

Undersøgelsessted

Kirurgisk Klinik Hvidovre, Hvidovrevej 342, 1. sal, 2650 Hvidovre, tlf. 36 49 72 36

INDHOLDSFORTEGNELSE

1.	BAGGRUND OG RATIONALE	5
2.	FORMÅL	6
3.	FORSØGSPLAN OG METODE	7
3.1	FORSØGSDESIGN	7
3.1.1	<i>Effektmål</i>	7
3.1.2	<i>Forsøgsdesign</i>	7
3.2	FORSØGSPOPULATION	7
3.2.1	<i>Inklusionskriterier</i>	7
3.2.2	<i>Eksklusionskriterier</i>	7
3.2.3	<i>Udtrækningskriterier</i>	8
3.3	BEHANDLING	8
3.3.1	<i>Lægemedelspecifikation</i>	8
3.3.2	<i>Potentielle risici ved forsøgsmedicinen</i>	8
3.3.3	<i>Definitioner af risici ved forsøgsmedicinen</i>	9
3.3.4	<i>Instruks ved opståen af bivirkninger eller hændelser</i>	10
3.4	FORSØGSPLAN	11
3.4.1	<i>Rekruttering</i>	11
3.4.2	<i>Screeningsbesøg</i>	11
3.4.3	<i>Undersøgelsesdag</i>	11
3.5	PROCEDURER FOR MÆRKNING AF OG REGNSKAB MED LÆGEMIDLER	12
3.5.1	<i>Mærkning</i>	12
3.5.2	<i>Regnskab</i>	12
3.6	PROCEDURER OMKRING RANDOMISERING	12
3.7	EFFEKTVURDERING	12
3.7.1	<i>Målemetoder og registrering</i>	12
3.7.2	<i>Compliance</i>	13
3.8	SIKKERHEDSVURDERING	13
4.	STATISTIK OG ANALYSE	14
4.1	STATISTISKE METODER	14
4.2	DELTAGERSTØRRELSE	14

5.	ETIK OG LOVMÆSSIGE STANDARDER	15
5.1	KONKRETE ETISKE OVERVEJELSER	15
5.1.1	<i>Bidrag til ny viden.....</i>	<i>16</i>
5.1.2	<i>Ulemper for forsøgspersoner.....</i>	<i>17</i>
6.	ADMINISTRATIVE INFORMATIONER.....	17
6.1	TIDSRAMME	17
6.2	KVALITETSKONTROL OG KVALITETSSIKRING.....	17
6.3	LOGISTIK	17
6.4	FINANSIERING OG FORSIKRING	17
7.	DATAHÅNDTERING.....	18
7.1	PUBLIKATION.....	18
7.2	KILDEDATA	18
8.	REFERENCER	19
9.	BILAG	20

GENERELLE OPLYSNINGER

Monitorering

Københavns Universitetshospitals GCP-enhed monitorerer. Forsøget udføres i overensstemmelse med protokollen, GCP-guideline og gældende myndighedskrav/lovgivning.

Anmeldelse

Protokollen er anmeldt til Videnskabsetisk Komité, Lægemiddelstyrelsen, samt anmeldt og godkendt af Datatilsynet.

Fremstillervirksomhed

Sugetabletterne fremstilles på Region Hovedstadens Apotek.

Samarbejde

Forsøget udføres i samarbejde mellem Hvidovre Hospital, Kirurgisk klinik Hvidovre og FARMA, KU.

Underskrifter

Ove Andersen

Kaare Nielsen

Stine Mogensen

Charlotte Trelldal

Nesrin Salale

1. BAGGRUND OG RATIONALE

Ved gastroscopier er lokalanalgesi i mundhule og svælg hyppigt anvendt for at mindske patienternes ubehag under undersøgelsen. Ubøhaget opstår primært på grund af reflekser fra svælg i forbindelse med nedføring af gastroscopet. Aktuelt anvendes typisk spray og suspension som lokalanalgesi. Disse præparater har dog ikke en, efter dosis, optimal lokalbedøvende effekt idet kontakttiden til slimhinden er kort og yderligere har disse præparater en gennemtrængende og for patienten en ubøhagelig bitter smag af lidocain (1;2).

Forskergruppen har tidligere udført et klinisk lægemiddelforsøg med patienter der fik udført en gastroscopi på Gastroenheden på Hvidovre Hospital, hvor effekten af en ny lidocainsugetablet blev sammenlignet med den lidocainsuspension der bliver brugt som standardbehandling på afdelingen (3;4). Resultaterne viste, at sugetabletten øgede patienternes accept af opkastreflekserne, reducerede patientubøhaget under udførelse af gastroscopien og derved øgede patienternes accept af undersøgelsen. Yderligere var der en signifikant forbedring i vurderingerne af smag og konsistens af sugetabletterne sammenlignet med suspensionen. Efterfølgende har forskergruppen videreudviklet sugetabletten og ændret det aktive lægemiddelstof til bupivacain, der ligesom lidocain er et amid, men med en længere virkningsvarighed og som er fire gange så potent som lidocain (5). Det vil derfor være relevant at udføre et nyt forsøg med patienter, som skal have udført en gastroscopi, hvor bupivacain-sugetabletten afprøves.

Inden en gastroscopiundersøgelse på kirurgisk klinik i Hvidovre lokalbedøves patienten i svælg med en lidocainspray (tre pust svarende til 30 mg lidocain). Ved administration af en bupivacainsugetablet med nedsat frigivelseshastighed opnås en bedre fordeling i spytet, og derved opnås en længere kontakttid med slimhinden, samt en længere virkningsvarighed som følge af effekten af bupivacain. Resultatet forventes derved at give en bedre udnyttelse af dosis samt en mere effektiv og længerevarende lokalanalgesi.

Der fremsættes den hypotese, at en smagsmaskeret sugetablet med bupivacain kan opfylde disse krav.

2. FORMÅL

Formålet med forsøget er, at sammenligne patientubehaget ved to forskellige bedøvelsesmetoder, det værende standard behandling med lidocainspray sammenlignet med behandling med bupivacainsugetablet. Der undersøges yderligere for virkning og accept af tableten, samt smag og konsistens. Derudover undersøges patientens og lægens vurdering af gastroskopiundersøgelsen.

3. FORSØGSPLAN OG METODE

3.1 FORSØGSDESIGN

3.1.1 Effektmål

Primært effektmål:

Mindsket ubehag for patienten, herunder svælgreflekser, under en gastroscopiundersøgelse ved administration af bupivacainsugetablet i stedet for lidocainspray.

Patienten vurderer svælgreflekser og ubehag ved:

- Visuel Analog Skala (VAS) 0-10, hvor 0 = intet ubehag og 10 = ekstremt ubehag.
- 4 punktsskala (intet ubehag, let ubehag, moderat ubehag og svær ubehag)

Sekundære effektmål:

- Forbedret patientvurdering af smag og konsistens ved administration af sugetablet.
- Lægens vurdering af undersøgelsen ved besvarelse af spørgeskema.

3.1.2 Forsøgsdesign

Et randomiseret kontrolleret forsøg på 90 patienter der skal have udført en gastroscopi i en privat praksis.

3.2 FORSØGSPOPULATION

3.2.1 Inklusionskriterier

- Henvisning fra egen læge til gastroscopiundersøgelse i en privat praksis.
- Alder mellem 18 og 80 år.
- Skal være i stand til at tale, læse og forstå dansk.
- Skal være informeret mundtligt og have afgivet skriftligt samtykke, samt underskrevet fuldmagtserklæring.

3.2.2 Eksklusionskriterier

- Kendt allergi overfor bupivacain eller andre lokalanalgetika af amidtypen.
- Graviditet – patienten bliver spurgt om der anvendes sufficient prævention. Ved tvivl udføres en graviditetstest.

- Ammende.
- Anvendelse af anden medicin end forsøgsmedicin ved gastroskopiundersøgelsen.

3.2.3 Udtrækningskriterier

Den enkelte patient kan vælge at trække sig fra forsøget på et hvilket som helst tidspunkt under forløbet, og vil da få tilbudt standard behandling. Patienterne kan ligeledes udgå af forsøget på et hvilket som helst tidspunkt efter investigators skøn. Patienter der udgår af forsøget, skal tilbydes en klinisk undersøgelse og vurdering af kyndigt personale for at udelukke eventuelle utilsigtede hændelser ved forsøget. Udgår en patient efter der er givet skriftligt samtykke, men inden forsøget, erstattes denne med en ny patient.

3.3 BEHANDLING

Forsøgspersonerne er randomiseret til behandling med enten bupivacainsugetablet eller lidocainspray, som administreres af stud. pharm. Nesrin Salale inden udførelsen af gastroskopien.

3.3.1 Lægemiddelspecifikation

Bupivacainsugetablet

Bupivacainsugetabletterne fremstilles på Region Hovedstadens Apotek. Sugetabletterne indeholder bupivacain hydroklorid som aktivt indholdsstof, aspartam som sødemiddel, magnesiumstearat som glitemiddel og perlitol SD 200 som fylde- og bindemiddel. Den bitre smag af bupivacain er maskeret med lakridspulver.

Lidocainspray

Lidocainsprayen fremstilles af AstraZeneca. Sprayen indeholder lidocain som aktivt indholdsstof, bananessens som smagsmaskering, menthol som aromastof, saccharin som sødemiddel samt ethanol og macrogol som opløsningsmidler og cosolventer med vand.

Lægemiddel	Producent	Dispenseringsform	Dosis	Behandlingsperiode	Levering
Bupivacain	Region Hovedstadens Apotek	Sugetablet	25 mg	15 min	Region Hovedstadens Apotek
Xylocain	AstraZeneca	Spray	30 mg	5 min	Kirurgisk Klinik Hvidovre

3.3.2 Potentielle risici ved forsøgsmedicinen

Forskergruppen har udført et fase 1 forsøg for at undersøge bl.a. kinetikken af bupivacain administreret som sugetablet ved både enkeltdosis og flerdosis forsøg, fase 1 forsøg med sugetabletter til lokalbedøvelse af mund og svælg, EudraCT nr. 2010-024648-14. Resultaterne viste at selv ved administration af sugetablet indeholdende 50 mg bupivacain var peak koncentrationen langt under toksisk niveau (max. konc. på 943ng/ml), som i mennesker betragtes til at ligge på 2000-4000 ng/ml (7).

Et studie har undersøgt effekten af bupivacain som postoperativ bedøvelse. 0,25 % bupivacain 20 ml/time blev administreret som intrapleural infusion kontinuerligt over 8 timer, svarende til en total dosis på 400 mg. Ingen af de 20 patienter i studiet viste tegn på CNS eller kardiovaskulære bivirkninger (6).

Et andet studie har også undersøgt effekten af bupivacain som postoperativ bedøvelse. En initial bolus på 0,5 % bupivacain blev administreret til forsøgspersonerne, og efterfølgende blev en infusion af 0,25 % bupivacain givet over 40-45 timer. For en forsøgsperson på ca. 70 kg svarer det til en total dosis på omkring 1000 mg bupivacain (7). Den højeste gennemsnitlige bupivacain plasma koncentrationen blev målt til 2,29 µg/ml og var tæt på det niveau, som betragtes som toksisk i mennesket. Ingen patienter oplevede dog toksiske symptomer fra central nerve systemet (7). Se uddybelse i bilag 1.

Følgende bivirkninger er registreret efter systemisk anvendelse af bupivacain (8;9).

Meget almindelige (>10%)	Almindelige (1-10%)	Ikke almindelige (0,1-1%)	Sjældne (0,01-0,1%)
Kvalme	Hypertension	Respirationsdepression	Arytmier
Hypotension	Hovedpine	CNS-toksicitet	Hjertestop
	Svimmelhed	- Kramper	Neuropati
	Urinentention	- Talebesvær	Paraplegi
		- Synsforstyrrelser	Parese
			Allergisk reaktion
			Anafylaktisk reaktion
			Dobbeltsyn

3.3.3 Definitioner af risici ved forsøgsmedicinen

Bivirkning: En bivirkning er alle skadelige og uønskede reaktioner på et lægemiddel uanset dosis.

Uventet bivirkning: En bivirkning, hvis karakter eller alvor ikke stemmer overens med produktoplysningerne (produktresuméet).

Hændelser: En hændelse er enhver uønsket hændelse hos en patient eller en forsøgsperson i et klinisk forsøg efter behandling med et lægemiddel, uden at der nødvendigvis er sammenhæng mellem denne behandling og den uønskede hændelse.

En hændelse kan således være ethvert ugunstigt eller utilsigtet tegn (inklusive et abnormt laboratoriefund), symptom eller sygdom, som midlertidigt er forbundet med anvendelsen af et lægemiddel, uanset om hændelsen anses for at have tilknytning til lægemidlet.

Alvorlig bivirkning eller hændelse: En hændelse eller bivirkning, som uanset dosis resulterer i død, er livstruende, medfører hospitalsindlæggelse eller forlængelse af hospitalsophold, resulterer i betydelig eller vedvarende invaliditet eller uarbejdsdygtighed.

3.3.4 Instruks ved opståen af bivirkninger eller hændelser

Bivirkninger og hændelser relateret til lægemidlet vil blive registreret fra det øjeblik patienten modtager lægemidlet, og de efterfølgende 24 timer.

Opstår der bivirkninger og hændelser vil disse blive fulgt til denne er afsluttet.

Alle bivirkninger og hændelser i relation til undersøgelsen registreres ikke.

Instruks:

- Patienten spørges om problemer under undersøgelsen.
- Disse beskrives.
- Der påføres tidspunkt for start og slut.
- Bivirkningen/hændelsen graderes således at der markeres i hver rubrik med 1, 2 eller 3 om bivirkningen/hændelsen er:
 1. Mild = Patienten bemærker ubehag, men der er ingen forstyrrelse af daglige aktiviteter.
 2. Moderat = Patienten har ubehag af tilstrækkelig styrke til at forstyrre daglige aktiviteter.
 3. Svær = Patienten har ubehag af kraftig styrke således at arbejde og udførelse af daglige aktiviteter er særdeles vanskelig/umuliggøres.
Ændres intensitet i samme bivirkning/hændelse skrives slutdato for pågældende linje og ny linje påbegyndes.
- Det vurderes om der er tale om en alvorlig hændelse eller bivirkning, og hvis dette er tilfældet, om den er livstruende.
- For alvorlige bivirkninger/hændelser registreres om der er sandsynlig eller sikker kausal sammenhæng med behandlingen.

- For alvorlige bivirkninger registreres om de uventede.
- Ved alle uventede og alvorlige formodede bivirkninger (SUSAR), skal sponsor-investigator omgående underrette Lægemiddelstyrelsen herom, samt kommentere eventuelle konsekvenser for forsøget. Hvis det administrerede produkt er det testede lægemiddel, bupivacain sugetablet, rapporteres sagen som en SUSAR. Sponsor-investigator skal indberette alle oplysninger om uventede og alvorlige formodede bivirkninger, som er dødelige eller livstruende, til Lægemiddelstyrelsen hurtigst muligt og senest 7 dage efter, at sponsor har fået kendskab til en sådan formodet bivirkning. Senest 8 dage efter indberetningen skal sponsor meddele Lægemiddelstyrelsen alle relevante oplysninger om sponsor-investigators opfølgning på indberetningen. Alle andre uventede og alvorlige formodede bivirkninger, skal indberettes til Lægemiddelstyrelsen senest 15 dage efter, at sponsor-investigator har fået kendskab til disse.

3.4 FORSØGSPLAN

3.4.1 Rekruttering

Forsøgspatienter udvælges og inkluderes af speciallæge Kaare Nielsen efter henvisning til ambulant gastroskopi.

3.4.2 Screeningsbesøg

- Der sendes et følgebrev sammen med deltagerinformationen ud til mulige patienter, hvor de bliver inviteret til en personlig samtale. Den mundtlige information gives på klinikken, hvor patienten har mulighed for at have en bisidder med.
- Skriftlig information og samtykkeerklæring sendes til interesserede patienter.

3.4.3 Undersøgelsesdag

- Patient modtagelse, hvor eventuelle spørgsmål besvares.
- Modtagelse af skriftlig informeret samtykke minimum 24 timer efter informationsamtale.
- Randomisering: Stud. pharm. trækker en forsegleet konvolut, der bestemmer bedøvelsesmetoden, som består af enten:
 - A. Sugetablet indeholdende 25 mg bupivacain, administreres 10-15 min før undersøgelsen.
 - B. Spray indeholdende lidocain, der administreres tre pust lige inden undersøgelsen svarende til 30 mg lidocain (standardprocedure på klinikken).

- Udførelse af gastroscopiundersøgelse. Tidspunktet for administration af lægemidlet samt tidsforbruget for undersøgelsen noteres.
- Patientens og lægens vurdering af forløbet registreres via spørgeskema og 4-punktsskala.

3.5 PROCEDURER FOR MÆRKNING AF OG REGNSKAB MED LÆGEMIDLER

3.5.1 Mærkning

Forsøgslægemidlerne vil være mærket med én etiket hvorpå der vil fremgå oplysninger om forsøgsmedicinen samt forsøgsansvarliges kontaktoplysninger.

3.5.2 Regnskab

Forsøgsmedicin opbevares aflåst på forsøgsstedet. Der vil være 100 tabletter sugetabletter á 25 mg bupivacain/tablet. Der er overskydende tabletter, i fald forsøgspersonen har brug for en genudlevering.

Forsøgsmedicinen skal udleveres i henhold til forsøgsprotokollen, og det er projektdeltagers ansvar at sikre at der føres register for udlevering og eventuel returnering af lægemidler. Kvalitetsproblemer, såsom beskaffenhed, udseende, tilhørende dokumentation, mærkning, udløbsdato osv., skal straks meddeles til investigator, som kan iværksætte en klageprocedure.

3.6 PROCEDURER OMKRING RANDOMISERING

Forsøget randomiseres ved, at en uafhængig person fremstiller 50 kuverter med spraymetoden og 50 kuverter med sugetabletmetoden. Det sikres at kuverterne er forseglede og ikke er gennemsigtige. Stud. pharm. trækker en kuvert, som bestemmer, hvilken bedøvelsesmetode den enkelte patient skal modtage. For hver 10. patient der inkluderes vil 5 modtage sugetabletten og 5 modtage spray.

3.7 EFFEKTVURDERING

3.7.1 Målemetoder og registrering

Patienterne vurderer ubehag ved gastroscopiundersøgelsen samt effekt og smag af lægemiddelformen ud fra VAS-score og 4-punktskala.

Lægens vurdering af gastroscopiundersøgelsen medtages ligeledes som et sekundært mål for effekten. Lægen evaluerer undersøgelsesforløbet ved at besvare et spørgeskema.

Gastroscopiundersøgelsen er en rutinemæssig undersøgelse, som foretages af speciallæge Kaare Nielsen med mangeårig erfaring indenfor gastroscopiundersøgelser.

3.7.2 Compliance

Der forventes 100 % compliance, da administration af sugetabletten foregår under observation og sprayen administreres af læge Kaare Nielsen.

3.8 SIKKERHEDSVURDERING

Sikkerhedsparametre

- I tilfælde af anafylaktisk chok følges instrukser som forefindes på klinikken.
- Ved eventuelle komplikationer eller bivirkninger følges SOP for håndtering af bivirkninger, overdosering og akut toksicitet af bupivacain. Se bilag 2.

4. STATISTIK OG ANALYSE

4.1 STATISTISKE METODER

Bupivacainsugetablet gruppen versus lidocainspray gruppen sammenlignes for kontinuerte og normalfordelte respons variable ved en t-test, for kontinuerte ikke-normalfordelte respons variable med en Kruskal-Wallis test. For kategoriske respons variable ved en generaliseret logistisk model. Alle statistiske analyser vil blive udført med SAS statistik software version 9,1 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA).

4.2 DELTAGERSTØRRELSE

Deltagerstørrelsen er bestemt på baggrund af følgende data. En minimum relevant klinisk forskel på 1,50 på en VAS af ubehag, en standard afvigelse på 2,5, signifikansniveau på 5 % og en styrke på 80 %. Dette fører til en stikprøve på 45 patienter i hver af de to grupper og 100 patienter bliver inkluderet ved hensyntagen til frafald.

5. ETIK OG LOVMÆSSIGE STANDARDER

5.1 KONKRETE ETISKE OVERVEJELSER

Bupivacain er et velkendt og gennemprøvet lægemiddelstof, der har været på markedet siden 1963 (8;10). I dag bruges det i stor udstrækning til epiduralblokade som lokalbedøvelse ved fødsler og som postoperativ smertebehandling efter en række større torakale, abdominale og ortopædkirurgiske indgreb (10). Til disse indikationer anvendes doser, der er op til syv gange større, end doserne anvendt i dette studie. Derfor forventes det ikke, at forsøgspersonerne udsættes for ukendte risici og bivirkninger i forhold til nuværende behandlingsmetoder med bupivacain.

Da forsøgene indgår i den, i forvejen, planlagte behandling/undersøgelse, vil det yderligere tidsforbrug for patienten kun omfatte 15 min. til administration af bedøvelsesmetoden, samt 10 min. til besvarelse af spørgeskema.

Det forventes at sugetabletterne vil øge patienttilfredsheden i forhold til nuværende behandlingsmetoder.

Forsøget vil blive udført i overensstemmelse med principperne i den seneste Helsinki Deklaration. Protokol og patientinformation, samt samtykkeerklæring skal godkendes af Videnskabsetisk Komité og Lægemiddelstyrelsen, før patienter inkluderes i studiet.

- Forsøget er investigator initieret.
- Projektet har modtaget økonomisk støtte fra biotekselskabet Oracain II ApS, hvor sponsor og hovedinvestigator Ove Andersen, ph.d. studerende Charlotte Tredal og ph.d. studerende Stine Møgensen er medejere.
- Projektet er anmeldt til og godkendt af datatilsynet.
- Patienterne modtager ikke vederlag for deltagelse i forsøgene.
- Patienterne er dækket af Hvidovre Hospitals Patientforsikring.

Der indhentes samtykke fra forsøgspersoner efter følgende retningslinjer, som beskrevet af Videnskabsetisk komité for Region Hovedstaden, af stud. pharm. Nesrin Salale inden forsøgets udførelse.

Forud for informationssamtalen

1. Der træffes aftale om tid og sted for afholdelse af informationssamtalen.
2. Der oplyses, at der er tale om en forespørgsel om deltagelse i et videnskabeligt forsøg
3. Det oplyses, at forsøgspersonen har ret til at medbringe en bisidder til informationssamtalen.

Informationssamtalen

1. Den mundtlige information tager udgangspunkt i den skriftlige information.
2. Informationen afgives i et letforståeligt sprog uden tekniske eller værdiladede vendinger.
3. Informationen gives på en hensynsfuld måde, tilpasset den enkelte forsøgsperson.
4. Informationssamtalen foregår uden uvedkommende forstyrrelser/afbrydelser.
5. Det er den ansvarlige for forsøget (den klinisk ansvarlige), der afgiver informationen.
6. Den, der afgiver den mundtlige information, har ansvaret for at forsøgspersonen har forstået informationen, inden forsøget påbegyndes.
7. Der suppleres med mundtlig oplysning om andre mulige behandlingsmetoder, jf. lov om patienters retstilling.

Afgivelse af samtykke

Samtykke til forsøgsdeltagelse afgives på baggrund af den skriftlige og mundtlige information, og skal derfor, såfremt der ikke ønskes betænkningstid kunne afgives i tilknytning af informationssamtalen

Efter informationssamtalen

Hvis der under afvikling af forsøgsprojektet fremkommer nye oplysninger om effekt, risici, bivirkninger, komplikationer eller ulemper ved forsøget, eller hvis forsøgsprojektets forsøgsdesign ændres væsentligt, skal forsøgspersonen – eller dennes stedfortræder informeres herom. I sådanne situationer skal forsøgspersonen afgive fornyet samtykke

5.1.1 Bidrag til ny viden

Forsøget vil tilvejebringe nye anvendelsesmuligheder for bupivacainsugetabletten. Dette ved at undersøge om bupivacainsugetabletten klinisk set kan erstatte den nuværende anvendte standardprocedure ved gastroskopi undersøgelser. Primært vil fokus være rettet mod fordele og ulemper ved den nye bedøvelsesmetode.

5.1.2 Ulemper for forsøgspersoner

Sugetabletten skal administreres 15 min. før undersøgelsen, hvorfor det vil medføre et ekstra tidsforbrug for patienten. Yderligere vil patienten efterfølgende blive bedt om at besvare et spørgeskema, som vil udgøre et tidsforbrug på max. 10 min.

6. ADMINISTRATIVE INFORMATIONER

6.1 TIDSRAMME

Inklusion af første patient	Afslutning
Februar 2012	Februar 2013

Data vil blive opbevaret og gemt i 10 år.

6.2 KVALITETSKONTROL OG KVALITETSSIKRING

Almindelige procedurer for kvalitetskontrol og kvalitetssikring vil blive fulgt jf. ICH GCP guidelines.

Data vil blive monitoreret af Københavns Universitetshospitals GCP enhed.

Fuldmagt til, at tredje mand kan få adgang til oplysninger om patienternes helbredsforhold, indhentes, se informeret samtykke.

6.3 LOGISTIK

Projektdeltager stud. pharm. er ansvarlig for bestilling af forsøgsmedicin, for medicinregnskab og for dokumentationen under hele forsøgsperioden.

6.4 FINANSIERING OG FORSIKRING

Projektudgifterne dækkes af en rammebevilling på 500.000 kr. som Hvidovre Hospital har modtaget fra biotekfirmaet Oracain II Aps. til aflønninger af ph.d. studerende og projektsygeplejerske, hvor sponsor og hovedinvestigator Ove Andersen, ph.d. studerende Charlotte Tredal og ph.d. studerende Stine Mogensen er medejere.

Som deltager i forsøget er patienterne, på linje med andre patienter, dækket af Hvidovre Hospitals patientforsikring og kan henvende sig til patientforsikringen, hvis de ønsker at søge erstatning. Endvidere kan patienterne, hvis de ønsker det, klage over behandling gennem patientklagenævnet.

7. DATAHÅNDTERING

7.1 PUBLIKATION

Resultater fra forsøgene vil blive registreret i ClinicalTrials.gov, og publiceres i internationalt anerkendte tidsskrifter, uanset udfaldet. Alle investigatorer vil få mulighed for at deltage som forfattere. Den studerende vil udfærdige de første manuskriptudkast og vil have første forfatterskab.

Når forsøgene er afsluttet underrettes Lægemiddelstyrelsen og Videnskabsetisk Komité. Der indsendes en rapport indeholdende oplysninger om antal behandlede patienter, anvendte doser, doseringsvarighed, opnåede resultater samt observerede bivirkninger.

7.2 KILDEDATA

Alle for forsøget relevante data vil blive indskrevet i, til formålet, udfærdigede Case Report Forms (CRF). Der udfyldes CRF for alle inkluderede patienter. Kildedata består af CRF'en på papirform, da der ikke udfærdiges en journal for forsøgspersonerne.

8. REFERENCER

- [1] Shaoul R, Higaze H, Lavy A. Evaluation of topical pharyngeal anaesthesia by benzocaine lozenge for upper endoscopy. *Aliment Pharmacol Ther* 2006 Aug 15;24(4):687-94.
- [2] Asante MA, Northfield TC. Variation in taste of topical lignocaine anaesthesia for gastroscopy. *Aliment Pharmacol Ther* 1998 Jul;12(7):685-6.
- [3] Mogensen S, Pulis S, Kristensen BB, Ravn L, Rasmussen M, Andersen O. A new method of topical anesthesia for awake orotracheal intubation using McGrath Videolaryngoscope - a case series on 16 patients scheduled for bariatric surgery. 2010.
Ref Type: Unpublished Work
- [4] Mogensen S, Tredal C, Feldager E, Pulis S, Jacobsen J, Andersen O, et al. New lidocaine lozenge as topical anesthesia compared to lidocaine viscous oral solution before upper gastrointestinal endoscopy - a randomized, controlled study. 2010.
Ref Type: Unpublished Work
- [5] Covino BG, Giddon DB. Pharmacology of local anesthetic agents. *J Dent Res* 1981 Aug;60(8):1454-9.
- [6] Scott NB, Mogensen T, Greulich A, Hjortso NC, Kehlet H. No effect of continuous i.p. infusion of bupivacaine on postoperative analgesia, pulmonary function and the stress response to surgery. *Br J Anaesth* 1988 Aug;61(2):165-8.
- [7] Rosenberg PH, Scheinin BM, Lepantalo MJ, Lindfors O. Continuous intrapleural infusion of bupivacaine for analgesia after thoracotomy. *Anesthesiology* 1987 Nov;67(5):811-3.
- [8] Ruetsch YA, Boni T, Borgeat A. From cocaine to ropivacaine: the history of local anesthetic drugs. *Curr Top Med Chem* 2001 Aug;1(3):175-82.
- [9] Produktresumé for Bupivacain SAD, injektionsvæske, opløsning. 31-12-2007. Lægemiddelstyrelsen.
Ref Type: Catalog
- [10] Jensen SJ, Dahl JB, Arendt-Nielsen L. Smerter - baggrund, evidens og behandling. København: FADL's forlag; 2009.

9. BILAG

INDHOLDSFORTEGNELSE

9.1 PRODUCT CHARACTERISTICS.....	21
9.2 SOP FOR HÅNDTERING AF BIVIRKNINGER, OVERDOSERING OG AKUT TOKSICITET AF BUPIVACAIN	25
9.3 PRODUKTRESUMÉ FOR XYLOCAIN KUTANSPRAY, OPLØSNING	28
9.4 DELTAGERINFORMATION.....	37
9.5 TILSAGN OM DELTAGELSE I VIDENSKABELIGT FORSØG	42
9.6 FULDMAGTSERKLÆRING.....	44
9.7 LÆGMANDSRESUMÉ.....	46
9.8 PATIENTSPØRGESKEMA.....	49
9.9 LÆGEEVALUERINGSSKEMA.....	52
9.10 CASE REPORT FORM.....	54

9.1 PRODUCT CHARACTERISTICS

Product characteristics - Bupivacaine safety

Bupivacaine is a well known and recognized local anaesthetic, widely used in all sections of clinical practice (1;2).

Substantial data and information on efficacy and general safety of bupivacaine is widely available in the literature.

Adverse drug reactions (ADRs) are rare when bupivacaine is administered correctly as the majority of adverse cardiovascular reactions occur as a result of high plasma drug levels after accidental intravenous injection (3). Most ADRs relate to administration technique (resulting in systemic exposure) or pharmacological effects of anaesthesia, however allergic reactions can rarely occur (3). The cardiovascular system is more resistant to high doses of bupivacaine than is the central nervous system (CNS) (3). The cardiovascular collapse (CC)/CNS toxicity reactions ratio for bupivacaine indicates that CC occurs at a dose 3.7 times greater than the dose required for the onset of CNS toxicity (3).

Animal studies have demonstrated that the minimal plasma level of bupivacaine required for onset of cardiotoxic effects is approximately 4 - 9 µg/ml. At this plasma level, myocardial depressant effects on conduction, automatism, and excitability become evident (4). The recommended upper limit of safe dosage of bupivacaine is 2 mg/kg body weight (5) and the level regarded as toxic in man is 2-4 µg/ml (6). The plasma level at which convulsant activity occurs is 4 µg/ml for bupivacaine (3).

Bupivacaine can be used safely if proper patient selection, injection technique, and maximum dose guidelines are adhered to (3). Bupivacaine is normally used, both as single injection and via a plastic catheter, for epidural or intrapleural administration (1;7). Bupivacaine has been instilled into the intraperitoneal cavity and the technique is well tolerated by patients (7). Serum concentrations following a single administration of 0.5 % bupivacaine 20 ml (100 mg) were well below those which promote cardiac and central nervous system toxicity, suggesting that larger doses could be safely administered (1;7).

A study has evaluated the effect of either continuous infusion of intrapleural bupivacaine or a continuous thoracic epidural bupivacaine infusion, on analgesia, after abdominal surgery (8). An initial bolus of 20 ml 0.5 % bupivacaine was given, followed by a continuous infusion of 0.5 % bupivacaine at 10 ml/h for 8 hours, which resulted in a total dose of 500 mg bupivacaine (8). The plasma bupivacaine during the continuous intrapleural infusion was measured. It showed an almost constant concentration of 1 µg/ml during the eight hours, which is far below the toxic plasma level (8). Another study has evaluated whether continuous infusion of bupivacaine would be effective in controlling pain after thoracotomy (6). A patient weighing approximately 70 kg received a total dose of approximately 1000 mg bupivacaine, which was administered continuously for 40-45 hours. The plasma concentration after the 2-day infusion was measured to be 2.29 µg/ml and was at a level regarded as toxic in man, but symptoms of central nervous toxicity were not evident (6).

A bupivacaine gel has also been used to provide pain relief at split donor sites (9). The peak level of serum bupivacaine was 0.07 µg/ml and was shown to be far below previously established safe levels (9). Another study evaluated the effect of bupivacaine infiltration of the donor site before skin harvest in children (10). The children received a mean total dosage of 80 mg bupivacaine and the maximum mean bupivacaine blood level was 0.39 µg/ml. A bupivacaine blood level of 4.0 µg/ml is considered to be the safe upper limit in children (10).

Transdermal formulations in the form of patches have been developed (Eladur), but formulations for local, oral application have not been identified. Drugs administered via the oral cavity are absorbed into the reticulated and jugular veins and then drained into the systemic circulation, avoiding hepatic first-pass elimination of the drugs. Permeation across the buccal mucosa has been reported to be mainly by the paracellular route through the intercellular lipids produced by membrane-coating granules, favoring lipophilicity as for bupivacaine (11).

In the literature the indication that lies closest is the use of topical bupivacaine used in tonsillectomy for both children and adults (5;12). In the study, bupivacaine-soaked swabs (approx. 50 - 75 mg bupivacain) were tightly packed into the tonsillar fossae after the removal of tonsils (5;12), without any signs of toxic symptoms. As comparison the maximum adult recommended dose for dental injection should not exceed 90 mg or 1.25 mg/kg (3).

Furthermore two previous studies performed by the science group investigated the effect of a lozenge containing 100 mg of lidocaine as local anaesthetic of the pharynx before awake intubation and before a gastroscopy. The results from these studies showed that the lidocaine lozenge was effective as local anaesthetic, without any signs of toxic symptoms(13;14). Lidocaine and bupivacaine are both local anesthetics agents of the amide type, where bupivacaine is four times as potent as lidocaine (1;3).

Referenceliste

- (1) Cousins MJ, Bridenbaugh PO. Neural blockade in clinical anesthesia and the management of pain. Philadelphia: Lippincott - Raven; 1998.
- (2) Jensen SJ, Dahl JB, Arendt-Nielsen L. Smerter - baggrund, evidens og behandling. København: FADL's forlag; 2009.
- (3) Bacsik CJ, Swift JQ, Hargreaves KM. Toxic systemic reactions of bupivacaine and etidocaine. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 1995 Jan;79(1):18-23.
- (4) Timour Q, Freysz M, Lang J, Beal JL, Lakhal M, Bertrix L, et al. Electrophysiological study in the dog of the risk of cardiac toxicity of bupivacaine. Arch Int Pharmacodyn Ther 1987 May;287(1):65-77.
- (5) Violaris NS, Tuffin JR. Can post-tonsillectomy pain be reduced by topical bupivacaine? Double blind controlled trial
1. J Laryngol Otol 1989 Jun;103(6):592-3.
- (6) Rosenberg PH, Scheinin BM, Lepantalo MJ, Lindfors O. Continuous intrapleural infusion of bupivacaine for analgesia after thoracotomy. Anesthesiology 1987 Nov;67(5):811-3.
- (7) Scott NB, Mogensen T, Greulich A, Hjortso NC, Kehlet H. No effect of continuous i.p. infusion of bupivacaine on postoperative analgesia, pulmonary function and the stress response to surgery. Br J Anaesth 1988 Aug;61(2):165-8.

- (8) Scott NB, Mogensen T, Bigler D, Kehlet H. Comparison of the effects of continuous intrapleural vs epidural administration of 0.5% bupivacaine on pain, metabolic response and pulmonary function following cholecystectomy. *Acta Anaesthesiol Scand* 1989 Oct;33(7):535-9.
- (9) Alvi R, Jones S, Burrows D, Collins W, McKiernan EP, Jones RP, et al. The safety of topical anaesthetic and analgesic agents in a gel when used to provide pain relief at split skin donor sites 1. *Burns* 1998 Feb;24(1):54-7.
- (10) Fischer CG, Lloyd S, Kopcha R, Warden GD, McCall JE. The safety of adding bupivacaine to the subcutaneous infiltration solution used for donor site harvest 4. *J Burn Care Rehabil* 2003 Nov;24(6):361-4.
- (11) Squier CA. The permeability of oral mucosa 18. *Crit Rev Oral Biol Med* 1991;2(1):13-32.
- (12) Hung T, Moore-Gillon V, Hern J, Hinton A, Patel N. Topical bupivacaine in paediatric day-case tonsillectomy: a prospective randomized controlled trial 1. *J Laryngol Otol* 2002 Jan;116(1):33-6.
- (13) Mogensen S, Pulis S, Kristensen BB, Ravn L, Rasmussen M, Andersen O. A new method of topical anesthesia for awake orotracheal intubation using McGrath Videolaryngoscope - a case series on 16 patients scheduled for bariatric surgery. 2010.
Ref Type: Unpublished Work
- (14) Mogensen S, Trelidal C, Feldager E, Pulis S, Jacobsen J, Andersen O, et al. New lidocaine lozenge as topical anesthesia compared to lidocaine viscous oral solution before upper gastrointestinal endoscopy - a randomized, controlled study. 2010. Ref Type: Unpublished Work

9.2 SOP FOR HÅNTERING AF BIVIRKNINGER, OVERDOSERING OG AKUT TOKSICITET AF BUPIVACAIN

SOP for håndtering af bivirkninger, overdosering og akut toksicitet af bupivacain

PROTOKOL, VERSION 1.1

14. december 2011

Bivirkninger

Bupivacains bivirkningsprofil svarer til profilen for de øvrige langtidsvirkende lokalvirkende analgetika. Bivirkninger, der skyldes selve stoffet, er svære at skelne fra nerveblokadens fysiologiske virkninger (eksempelvis blodtryksfald og bradykardi), direkte hændelser (f.eks. nervetrauma) eller indirekte (f.eks. epidural absces) fra kanylepunkturen ved f.eks. epidural anvendelse.

Hjerte	Almindelig	Bradykardi
	Sjælden	Hjertestop, arytmier
Nervesystemet	Almindelig	Paræstesi, svimmelhed
	Ikke almindelig	Symtomer på CNS-toksicitet (kramper, cirkumoral paræstesi, følelseløshed i tungen, hyperakusi, tremor, uklarhed, synsforstyrrelser, bevidsthedstab, tinnitus, artikulationsforstyrrelser)
	Sjælden	Neuropati, perifere nerveskader, arachnoiditis, parese, paraplegi
Øjne	Sjælden	Dobbeltsyn
Luftveje, thorax og mediastinum	Sjælden	Respirationsdepression
Mave-tarmkanalen	Meget almindelig	Kvalme
	Almindelig	Opkast
Nyrer og urinveje	Almindelig	Urinretention
Vaskulære sygdomme	Meget almindelig	Hypotension
	Almindelig	Hypertension
Immunsystemet	Sjælden	Allergiske reaktioner, anafylaktisk shock
Meget almindelig = 1 ud af 10		
Almindelig = fra 1 ud af 100 til <1 ud af 10		
Ikke almindelig = fra 1 ud af 1.000 til <1 ud af 100		
Sjælden = fra 1 ud af 10.000 til <1 ud af 1.000		

Overdosering

Utilsigtet intravaskulær injektion af lokalanalgetika kan forårsage umiddelbare systemtoksiske reaktioner (i intervallet sekunder til få minutter).

I tilfælde af overdosis, forekommer de systemtoksiske reaktioner senere (15-60 minutter efter injektion) på grund af en langsommere koncentrationsstigning af lokalanalgetika i blodet.

Akut systemisk toksicitet

Bupivacain kan fremkalde akutte systemiske toksiske virkninger, hvis der opnås høje plasmakoncentrationer på grund af:

- utilsigtet intravaskulær injektion
- exceptionelt hurtig absorption
- overdosis.

Systemiske toksiske reaktioner involverer primært centralnervesystemet og det kardiovaskulære system. Tegn på CNS-toksicitet viser sig generelt før toksiske virkninger i det kardiovaskulære system med mindre patienten er i generel anæstesi eller er kraftigt sederet med lægemidler såsom benzodiazepiner eller barbiturater.

CNS toksicitet

CNS-toksicitet optræder gradvist med symptomer og reaktioner af stigende sværhedsgrad. Sædvanligvis er de første symptomer cirkumoral paræstesi, følelsesløshed i tungen, ørhed, hyperakusi, tinnitus og synsforstyrrelser. Artikulationsforstyrrelser, muskelvridninger og tremor er alvorligere symptomer og går forud for egentlige kramper. Disse symptomer må ikke forveksles med neurotisk adfærd. Bevidstløshed og grand mal kramper kan følge med en varighed fra få sekunder til flere minutter. Hypoxi og hyperkapni kommer hurtigt efter kramperne på grund af den øgede muskelaktivitet, respirationspåvirkning og muligvis manglende luftvejsfunktion. Apnø kan forekomme i alvorlige tilfælde. Acidose, hyper-kaliæmi, hypokalciæmi og hypoxi øger og forlænger de toksiske virkninger af lokalanalgetika.

Restitution beror på metabolisme og redistribution af lægemidlet fra centralnervesystemet og efterfølgende metabolisme og udskillelse. Dette sker normalt hurtigt med mindre der er injiceret store mængder af lægemidlet.

Kardiovaskulær toksicitet

Kardiovaskulære symptomer ses i alvorlige tilfælde og forudgås som regel af tegn på CNS-toksicitet. Hos stærkt sederede patienter eller hos patienter i generel anæstesi, kan forudgående CNS-symptomer udeblive. Hypotension, bradykardi, arytmier, og endda hjertestop, kan forekomme som følge af høje systemiske koncentrationer af lokalanalgetika, men i sjældne tilfælde er der set hjertestop uden forudgående CNS-symptomer.

Behandling af akut toksicitet:

Hvis der opstår tegn på akut systemisk toksicitet skal administrationen af bupivacain afbrydes øjeblikkeligt og CNS-symptomer (kramper, CNS depression) skal behandles omgående med passende luftvejs/respiratorisk support og administration af antikonvulsive lægemidler.

Hvis der opstår kredsløbskollaps, bør der omgående igangsættes kardiopulmonær genoplivning. F.eks. gives dobutamin i.v. og eventuelt noradrenalin i.v. (initialt 0,05

mikrogram/kg/min, øges efter behov med 0,05 mikrogram/kg/min. hver 10. minut, i sværere tilfælde under hæmodynamisk monitorering). Optimal ilttilførsel, ventilering, kredsløbsstabilisering samt behandling af acidose er af vital betydning.

Hvis der opstår kardiovaskulær depression (hypotension, bradykardi) bør der gives en vasopressor (helst med inotrop effekt) som f.eks. ephedrin 5-10 mg i.v. og om nødvendigt skal denne dosis gentages efter 2-3 minutter. Det kan desuden være nødvendigt at tilføre væske intravenøst. Ephedrindosis til børn skal tilpasses alder og vægt.

Hvis der optræder kramper forårsaget af systemisk toksicitet, er formålet med behandlingen at opretholde iltforsyningen, standse kramperne og lette cirkulationen. Der skal gives ilt, og ventilationen understøttes om nødvendigt (maske og ballon eller trakeal intubering). Hvis krampeanfaldene ikke stopper spontant i løbet af 15-20 sekunder, bør der intravenøst gives et antikonvulsivum. Thiopentalnatrium 1-3 mg/kg intravenøst vil hurtigt standse kramperne. Alternativt kan man anvende diazepam 0,1 mg/kg intravenøst, selvom dets virkning vil være langsom. Længerevarende krampeanfald kan bringe patientens vejrtrækning og iltforsyning i fare. I så fald vil injektion af et muskelrelaksantium (f.eks. suxamethonium 1 mg/kg) hurtigt standse kramperne, så vejrtrækningen og iltforsyning kan kontrolleres. Endotrakeal intubering skal overvejes i disse tilfælde.

Hvis hjertestop skulle forekomme, kan forlænget genoplivningsindsats være påkrævet for at sikre et succesfuldt udfald.

9.3 PRODUKTRESUMÉ FOR XYLOCAIN KUTANSPRAY, OPLØSNING

LÆGEMIDDEL
STYRELSEN

14. juni 2010

PRODUKTRESUMÉ

for

Xylocain, kutanspray, opløsning

0. D.SP.NR.
985

1. LÆGEMIDLETS NAVN
Xylocain

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING
Lidocain 10 mg/dosis

Hjælpestof:
Ethanol
(Se pkt. 4.4).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1

3. LÆGEMIDDELFORM
Kutanspray, opløsning

Xylocain, kutanspray, opløsning er en klar til næsten klar, svagt lyserød eller gul opløsning med lugt af ethanol, menthol og banan.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer
Overfladeanalgesi.

4.2 Dosering og indgivelsesmåde
Individuel. Appliceres direkte på hud eller slimhinde.

Xylocain, kutanspray, opløsning, er beregnet til anvendelse på slimhinder og giver en effektiv overfladeanæstesi, med en varighed på ca. 10-15 minutter. Effekten indtræder sædvanligvis inden for 1-3 minutter afhængig af applikationsområdet.

Som med al anden lokalanæstesi, afhænger sikkerhed og effektivitet af lidocain af rigtig dosering, korrekt teknik, passende sikkerhedsforanstaltninger og tilgængeligt nødberedskab.

De følgende dosisbefalinger skal ses som vejledende. Lægens erfaring og kendskab til patientens fysiske status er vigtig, når dosis skal beregnes.

Hver aktivering af doseringsventilen giver 10 mg Xylocain. Det er unødvendigt at aftørre området før applikation.

Xylocain kutanspray, opløsning bør ikke anvendes på manchetten til endotrakeal sonder (ETT) der er fremstillet af plastik (se pkt. 4.4).

Dosisanbefaling til voksne

Område	Anbefalet dosis (mg)	Maximum dosis for korte¹⁾ indgreb (mg)	Maximum dosis for længerevarende²⁾ indgreb (mg)
Nasale indgreb, f.eks. punktering af kæbehulen	20-60	500	600
Orale og dentale indgreb, f.eks. før injektion	20-200	500	600
Indgreb i svælget, f.eks. gastrointestinal endoskopi	20-200	500	600
Indgreb i luftvejene, f.eks. indsættelse af tuber og slanger	50-400	400	600
Indgreb i strube, luftrør og bronkier	50-200	200 ³⁾	400
Obstetriske og gynækologiske indgreb, f.eks. vaginal forløsning, suturering af bristninger i slimhinde eller cervikale biopsier	50-200	400	600

¹⁾ For korte indgreb gives medicinen i mindre end et minut.

²⁾ For længerevarende indgreb er applikationstiden mere end 5 minutter.

³⁾ Under kontrolleret ventilation bør dosis reduceres.

Da absorptionen varierer og er specielt høj i luftrør og bronkier (se pkt. 4.8 og pkt. 5.2) afhænger den maksimalt anbefalede dosis af applikationsstedet.

Til børn bør dosis ikke overstige 3 mg/kg til anvendelse laryngotrakealt og 4-5 mg/kg til anvendelse nasalt, oralt og i svælget.

Til nyfødte og spædbørn anbefales en lavere koncentration af lidocain opløsninger.

Nedsat nyrefunktion:

Bør anvendes med forsigtighed ved stærkt nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.4).

Nedsat leverfunktion:

Bør anvendes med forsigtighed ved svært nedsat leverfunktion (se pkt. 4.4).

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for lokalanalgetika af amidtypen eller over for et eller flere af hjælpestofferne.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Lokalanalgetika kan forringe synkeevnen og således øge risikoen for aspiration. Følelseløshed af tunge og bukkalslimhinde kan øge risikoen for bidtraumer. Efter lokalanalgesi i svælget skal patienten være fastende i ca. 2 timer på grund af risiko for fejlsynkning.

Overdreven anvendelse eller anvendelse med korte tidsintervaller mellem doserne kan resultere i en høj plasmakoncentration og alvorlige bivirkninger. Absorptionen fra slimhinder er variabel, men er specielt høj fra bronkierne. Sådanne applikationer kan derfor resultere i hurtigt stigende eller overdreven plasmakoncentration, med en øget risiko for toksiske symptomer, såsom kramper. Xylocain kutanspray bør anvendes med forsigtighed hos patienter med sår, traumatiseret slimhinde eller sepsis i regionen for den forestående applikation. En ødelagt slimhinde vil tillade en øget systemisk absorption. Behandlingen af alvorlige bivirkninger kan kræve brug af genoplivningsudstyr, oxygen og anden genoplivningsmedicin (se pkt. 4.9).

Øget blodkoncentration kan forekomme oftere hos paralyserede patienter i fuld narkose end hos patienter der trækker vejret spontant. Ikke paralyserede patienter synker formodentlig en større mængde af dosis, som derpå gennemgår en betydelig first-pass metabolisme i leveren, som følge af absorption fra mave-tarm kanalen. Hvis det er sandsynligt at dosis eller administrationsvej vil resultere i høje blodkoncentrationer og generelt ved lidocain i kombination med andre lokalanalgetika, vil nogle patienter kræve speciel opmærksomhed for at forebygge eventuelle farlige bivirkninger:

- Patienter med kardiovaskulær sygdom eller hjertesvigt.
- Patienter med delvis eller fuld hjertebløkk, da lokalanalgetika kan undertrykke myokardiets ledningsevne.
- Til ældre og patienter med generelt dårligt helbred.
- Patienter med stærkt nedsat nyrefunktion.
- Patienter med fremskreden leversygdom.
- Patienter med epilepsi, bradykardi, hypovolæmi, shock, Wolff-Parkinson-Whites syndrom eller neurologiske sygdomme.

Patienter i behandling med klasse III antiarytmika (f.eks. amiodaron) bør være under tæt overvågning og EKG-monitorering bør overvejes, da påvirkninger på hjertet kan være additive.

Bør anvendes med forsigtighed til patienter med tilbagevendende porfyri.

Lidocain er antageligt porfyrinogent og bør kun ordineres til patienter med akut porfyri ved tvingende indikation. Passende forholdsregler bør tages over for alle patienter med porfyri. Xylocain, kutanspray, opløsning bør ikke anvendes på manchetten til endotrakeale sonder (ETT), der er fremstillet af plastik. Lidocain i kontakt med både PVC og ikke-PVC manchetter på endotrakeale sonder (ETT) kan ødelægge manchetten. Ødelæggelsen er beskrevet som nålehuller, der kan medføre lækage, som kan føre til tryktab i manchetten.

Xylocain kutanspray bør på grund af indholdet af ethanol ikke anvendes ved samtidig behandling med disulfiram eller metronidazol.

Pga. indholdet af ethanol anbefales forsigtighed ved anvendelse til alkoholikere, børn, gravide og ammende kvinder samt patienter med epilepsi eller leversygdomme.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Lidocain bør anvendes med forsigtighed til patienter der er i behandling med andre lokalanalgetika, eller med stoffer, som er strukturelt beslægtede med lokalanalgetika af amidtypen, som eksempelvis visse antiarytmika, da de toksiske virkninger er additive. Der er ikke udført specifikke interaktionsstudier med lidocain og antiarytmika i klasse III (f.eks. amiodaron) men forsigtighed tilrådes (se pkt. 4.4).

Lægemidler, der nedsætter lidocains clearance (f.eks. cimetidin og beta-blokkere), kan føre til potentielt toksiske plasmakoncentrationer, når lidocain gives som gentagne høje doser over en længere tidsperiode. Disse interaktioner er ikke klinisk vigtige, efter en kortvarig behandling med lidocain ved anbefalet dosering.

Fluvoxamin nedsætter clearance for lidocain med ca. 40 % og forlænger halveringstiden for lidocain fra 2,6 til 3,5 timer.

Xylocain kutanspray indeholder ethanol, se pkt. 4.4.

4.6 Graviditet og amning

Graviditet:

Xylocain kutanspray, opløsning kan anvendes til gravide.

Det er rimeligt at antage, at et stort antal af gravide kvinder og kvinder i den fødedygtige alder har været i behandling med lidocain. Ingen specifikke forstyrrelser i reproduktionen er hidtil blevet rapporteret, f.eks. ingen tilfælde af deformateter.

Amning:

Xylocain kutanspray, opløsning kan anvendes i ammeperioden, dog ikke til brystvorter umiddelbart før amning.

Som anden lokalanæstetika kan lidocain passere over i modermælken, men i så små mængder, at der generelt ikke er nogen risici for at påvirke barnet.

4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Ikke mærkning.

Afhængigt af dosis kan lokalanalgetika have en meget let virkning på de mentale funktioner og kan kortvarigt forstyrre bevægelse og koordination.

4.8 Bivirkninger

Lidocain kan give akut toksisk virkning, hvis høje systemiske koncentrationer opnås, som følge af hurtig absorption, f.eks. applikation på området under stemmebåndene eller overdosis (se pkt. 5.2 og pkt. 4.9).

Luftveje, thorax og mediastinum Frekvens ikke kendt	Lokal irritation, forbigående ondt i halsen,
---	--

	hæshed, mistet stemme.*
Immunsystemet Sjældent (□ 1/10.000 til <1/1.000)	Allergiske reaktioner, i værste fald anafylaktisk shock.

*Brugen af Xylocain, kutanspray, opløsning giver en overfladeanæstesi ved et endotrakealt indgreb, men forhindrer ikke post-intuberingsømhed.

4.9 Overdosering

Akut systemisk toksicitet:

Toksiske reaktioner opstår overvejende i centralnervesystemet og det kardiovaskulære system.

Symptomer fra **centralnervesystemet** er (i stigende sværhedsgrad): Cirkumorale paræstesier, følelsesløshed i tungen, uklarhed, hyperakusi, tinnitus.

Synsforstyrrelser og muskeltremor er alvorligere og går forud for generaliserede kramper. Bevidstløshed og krampeanfald kan følge med en varighed fra få sekunder til flere minutter. Hypoxi og hyperkapni kommer hurtigt efter kramperne på grund af muskelaktiviteten, sammen med påvirkningen af normal vejrtrækning. Apnø kan forekomme i alvorlige tilfælde. Acidose øger de toksiske virkninger af lokalanalgetika.

Restitutionen kommer med redistributionen af lokalanalgesimidlet og metaboliseringen. Den indtræder hurtigt, med mindre store mængder af lægemidlet er indgivet.

Symptomer fra **det kardiovaskulære system** ses kun i alvorlige tilfælde. De omfatter svær hypotension, bradykardi, arytmier og shock, og opstår efter høje systemiske koncentrationer. Disse symptomer optræder normalt senere end symptomer fra centralnervesystemet, med mindre patienten får generel anæstesi eller er kraftigt sederet med benzodiazepiner eller barbiturater.

Behandling af akut toksicitet:

Behandling af akut toksicitet bør igangsættes senest når muskeltrækningerne sker. Den nødvendige medicin og det nødvendige udstyr bør være umiddelbart tilgængeligt. Formålet med behandlingen er at opretholde respirationen, stoppe kramperne og understøtte cirkulationen. Ilt skal gives, hvis nødvendigt assisteret ventilation (maske og pose). Et antikonvulsivum skal gives intravenøst, hvis kramperne ikke stopper spontant indenfor 15-30 sekunder. Thiopentalnatrium 1-3 mg/kg intravenøst vil stoppe kramperne hurtigt. Alternativt anvendes diazepam 0,1 mg/kg legemsvægt intravenøst selvom virkningen vil være langsom. Længerevarende krampetilstand kan bringe patientens vejrtrækning i fare. Suxamethonium stopper hurtigt muskelkramperne; men det kræver, at patienter bliver intuberet trakealt og ventileret og bør kun udføres af personale, der har erfaring med denne teknik.

Hvis der er tydelige tegn på kardiovaskulær depression (hypotension, bradykardi), bør der gives 5-10 mg ephedrin intravenøst og gentaget, om nødvendigt, efter 2-3 minutter. Hvis der indtræder hjertestop, skal genoplivning påbegyndes straks. Optimalt iltoptag og

ventilation samt understøttelse af cirkulationen er, som ved behandling af acidose, af vital betydning, da hypoxi og acidose vil øge den systemiske toksicitet af lokalanæstetika. Adrenalin (0,1-0,2 mg intravenøst eller intrakardial injektion) bør gives hurtigst muligt og gentages om nødvendigt. Dosering til børn skal tilsvare deres alder og vægt.

4.10 Udlevering

B

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.0 Terapeutisk klassifikation

N 01 BB 02 – Lokalanæstetika, amider

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Xylocain kutanspray er beregnet til brug på slimhinder og giver en effektiv overfladeanæstesi, som virker i ca. 10-15 minutter. Anæstesen indtræder sædvanligvis inden for 1-3 minutter afhængig af applikationsstedet.

Lokalanæstesi er defineret som tab af følelse eller fornemmelse, som er begrænset til et bestemt område af kroppen. Al lokalanæstesi har en fælles virkemåde. For at give en effekt må de blokere spredningen af impulser langs nervefibrene. Sådanne impulser transmitteres ved hurtig depolarisering og repolarisering inden for nervefibrene. Disse ændringer i polariteten skyldes passagen af natrium- og kaliumioner gennem nervemembranen, gennem ion-kanaler i membranen. Lokalanæstesi forebygger den indre strøm af natriumioner som initierer depolariseringen og som en konsekvens heraf, kan nervefibrene ikke sprede nogle impulser. Mekanismen bag effekten af lokalanæstesi er ikke helt kendt, men en mulig forklaring er at den lipid-opløste form trænger gennem lipid-membranen ind i cellen. Inden i cellen ioniseres en del af medicinen igen og går ind i natrium-kanalen for at anspore en nedsættende effekt på natriumtilstrømningen hvilket ændrer impulserne.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Lidocain absorberes som følge af udvortes administration på slimhinderne, hastighed og omfang af absorption er afhængig af koncentration og total administreret dosis, det specifikke applikationssted og varighed af eksponeringen. Generelt er graden af absorption af lokalanæstetika som følge af udvortes applikation hurtigst efter intratekal og bronchial administration. Sådanne applikationer må derfor resultere i hurtigt øget eller overdrevne plasma koncentrationer, med en øget risiko for toksiske symptomer, såsom kramper. Lidocain er også velabsorberet fra den gastrointestinale kanal, selvom en lille smule af det intakte lægemiddel findes i blodbanen på grund af biotransformationen i leveren.

Normalt er ca. 64% af lidocainen bundet til plasmaproteinet. Lokalanæstetika af amidtypen er hovedsaglig bundet til alpha-1 glycoproteinsyre men også til albumin. Alpha-1 glycoproteinsyre har høj affinitet, lav kapacitet sider og albumin har kvantitetsmæssigt mindre vigtige lav affinitet, høj kapacitet sider.

Lidocain passerer blod-hjerne og placenta barrieren, formodentlig ved passiv diffusion.

Den primære eliminationsvej af lidocain sker ved metabolisering via leveren. Den primære rute for metabolisering af lidocain hos mennesker er N-dealkylering til monoethylglycid xylidid (MEGX), efterfulgt af hydrolyse til 2,6-xylidin og hydroxylation til 4-hydroxy-2,6-xylidin. MEGX kan endvidere N-dealkyleres til glycin xylidid (GX). De farmakologiske/toksikologiske virkninger af MEGX og GX er ens, men mindre potente end dem for lidocain. GX har en længere halveringstid (ca. 10 timer) end lidocain og akkumuleres eventuelt under vedvarende administration. Ca. 90% af administreret lidocain udskilles i form af forskellige metabolitter og mindre end 10% bliver udskilt uomdannet med urinen. Den primære metabolit i urinen er et konjugat af 4-hydroxy-2,6-xylidin. Den udgør ca. 70-80% af den dosis som udskilles i urinen.

Halveringstiden for lidocain administreret ved en intravenøs bolus injektion er typisk 1,5-2,0 timer. På grund af den hastighed hvormed lidocain metaboliseres kan enhver tilstand som påvirker leverfunktionen ændre lidocains kinetik. Halveringstiden kan blive forlænget med det dobbelte eller mere hos patienter med nedsat leverfunktion. Nedsat nyrefunktion påvirker ikke lidocains kinetik men kan øge akkumulationen af metabolitter.

Faktorer såsom acidose og brugen af CNS-stimulanser og depressiver, påvirker det niveau af lidocain i CNS, som kræves for at opnå en åbenlys systemisk effekt. Objektive ugunstige manifestationer bliver tiltagende tydelige med øget venøs plasmaniveau fra 5-10 mg/L.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

I forgiftningsforsøg med dyr har det vist sig, at efter høje doser af lidocain, bestod virkningerne hovedsageligt af virkning på centralnerve- og det kardiovaskulære system. Ingen medicinafhængige bivirkninger er set i reproduktions-toksicitets-studier, Lidocain viste heller ikke mutagent potentiale hverken i *in-vitro* eller *in-vivo* mutagen tests. Cancer studier er ikke blevet udført med lidocain, på grund af området og varigheden ved terapeutisk anvendelse af dette lægemiddel.

Undersøgelser af lidocains genotoksisitet har vist, at det ikke er potentiel mutagent. Lidocain-metabolitten 2,6-xylidin viste en svag aktivitet i nogle genotoksiske test. Metabolitten 2,6-xylidin har vist sig at være potentiel carcinogen i prækliniske toksikologiske studier af langvarig udsættelse for metabolitten. En risikovurdering, hvor man sammenlignede den udregnede maksimale eksponering hos mennesker, der bruger lidocain ind imellem, med eksponeringen i de prækliniske studier, indikerer, at der er en bred sikkerhedsmargen ved klinisk brug.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Ethanol 96%; macrogoler (macrogol 400); bananessens; menthol; saccharin; vand, rensat.

6.2 Uforligeligheder

Ingen kendte.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Ingen særlige opbevaringsbetingelser.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Flerdosisbeholder (glasflaske med pumpepray dosering).

Plastik sprayrør, kort.

Plastik sprayrør, langt, sterilt.

Æsken indeholder et kort plastik sprayrør. Korte plastik sprayrør kan komme i kogende vand i 5 minutter eller autoclaveres (20 min ved 120°C).

Langt sterilt plastik sprayrør kun til engangs brug. Skal bestilles separat og må ikke koges eller autoclaveres.

Både korte og lange sterile plastik sprayrør er tilgængelige i 50 stk pakninger.

6.6 Regler for destruktion og anden håndtering

Sprayrørets spids er allerede bøjet til rette position og der bør ikke ændres ved røret før anvendelse. Spidsen på sprayrøret må ikke afkortes, da dette ødelægger sprayfunktionen.

Hvis rengøring af sprayrøret ønskes, kan hele røret nedsænkes i kogende vand i 5 minutter.

Sprayrøret kan autoklaveres (20 minutter ved 120°C).

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

AstraZeneca A/S

Roskildevej 22

2620 Albertslund

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

3352

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE

24. oktober 1955

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

14. juni 2010

9.4 DELTAGERINFORMATION

Deltagerinformation om deltagelse i videnskabeligt forsøg

Vi henvender os til dig, idet vi vil spørge om du vil deltage i et videnskabeligt forsøg. Forsøget foregår i samarbejde mellem Klinisk Forskningscenter, Hvidovre Hospital, Kirurgisk klinik Hvidovre og FARMA, KU.

Forsøget er godkendt af Lægemiddelstyrelsen og De Videnskabetiske Komitéer for Region Hovedstaden, Kongens Vænge 2, 3400 Hillerød (EudraCT nr.: 2011-0056-22-21).

Herunder beskrives forsøget og hvad det indebærer for dig, hvis du ønsker at deltage. Det skal understreges

PROTOKOL, VERSION 1 .1

14. december 2011

- At det er frivilligt at deltage i forsøget.
- At du til en hver tid kan trække dig ud af forsøget – også selv om du tidligere har sagt ja og skrevet under på at du gerne vil deltage.

Hvis du gerne vil deltage i forsøget beder vi dig underskrive den vedhæftede samtykkeerklæring.

Forsøgstitel

Klinisk lægemiddelforsøg med patientvenlig metode til lokalanalgesi af svælget ved gastroscopiundersøgelser.

Patienter

100 patienter der skal have lavet en kikkertundersøgelse.

Baggrund og formål med forsøget

Baggrunden for forsøget er et ønske om, at give en bedre lokalbedøvelse af mund og svælg til patienter, der skal have udført en kikkertundersøgelse af spiserør, mavesæk og/eller tolvfingertarm. Undersøgelsen kan fremkalde ubehagelige opkastreflekser og for at mindske disse tilbydes patienten et lokalbedøvende middel. I dag lokalbedøves patienten med en spray indeholdende en væske med det lokalbedøvende stof lidocain.

I dette forsøg skal den lokalbedøvende effekt af lidocainsprayen sammenlignes med en sugetablett indeholdende det lokalbedøvende stof bupivacain.

Fremgangsmåde ved besøget

Når du møder på klinikken, vil du have mulighed for at stille spørgsmål til forsøget. Derefter vil du tilfældigt blive tildelt en af de to bedøvelsesmetoder, dvs. om du skal lokalbedøves med sprayen eller sugetabletten. Du vil få lokalbedøvelsen lige inden undersøgelsen. Du vil få foretaget kikkertundersøgelsen efter standardprocedure, og efterfølgende vil du blive bedt om at udfylde et spørgeskema om effekten af lokalbedøvelsen.

Nytte ved forsøget

Du har ingen egentlig nytte af forsøget. Derimod kan resultaterne medvirke til bedre behandling af fremtidige patienter.

Risici og ulemper

Bivirkningerne ved bupivacain kan fx være allergiske reaktioner og anafylaktisk chok, hvilket dog forekommer meget sjældent. Tidsforbruget vil være lidt længere end ved en almindelig undersøgelse pga. det ekstra tidsforbrug til information og udfyldelse af spørgeskema.

Patienter med kendt allergi over for bupivacain, samt patienter der er gravide eller ammende kan ikke deltage i forsøget.

Økonomi

Projektet har modtaget økonomisk støtte på 500.000 kr. til aflønninger af ph.d. studerende og projektsygeplejerske, fra biotekselskabet Oracain II ApS, hvor sponsor og hovedinvestigator Ove Andersen, ph.d. studerende Charlotte Tredal og ph.d. studerende Stine Mogensen er medejere.

I nedenstående afsnit er beskrevet en række generelle lovmæssige krav samt generelle etiske forhold, der gør sig gældende for denne slags medicinske undersøgelser, som du bedes læse igennem. Desuden opfordres du til at læse pjecen ”Forsøgspersoners rettigheder i et biomedicinsk forskningsprojekt”.

Det er den forsøgsansvarlige læge, der har taget initiativ til forsøget.

Generelle etiske aspekter og lovmæssige krav

På denne side er der beskrevet generelle krav til forsøg af den slags, der gør sig gældende i det aktuelle forsøg. Du behøver ikke beslutte dig med det samme, om du vil deltage i forsøget. Du kan udbede dig betænkningstid, og du har ret til, sammen med en bisidder, at få gennemgået den mundtlige og skriftlige information.

Hvis du under forsøget skulle få alvorlige uforudsete bivirkninger, eller hvis du af anden sygdomsmæssig eller praktisk årsag ikke kan gennemføre forsøgsprogrammet, vil du blive udelukket fra forsøget. Forsøget som helhed vil blive afbrudt hvis der viser sig bivirkninger, risici eller komplikationer, der er så alvorlige, at det vurderes uetisk at fortsætte. Det skal som ved alle medicinske forsøg understreges, at der kan være ikke forudsigelige bivirkninger og risici knyttet til at deltage.

Alle oplysninger om dig og Dine helbredsforhold er omfattet af tavshedspligt. Materialet indeholdende personlige oplysninger opbevares anonymiseret, således at det udelukkende er tilgængeligt for personalet i forskningsgruppen. Data der muliggør identificering af forsøgspersoner bliver destrueret ved forsøgets afslutning.

Du har ret til aktindsigt i forsøgsprotokollen efter offentlighedslovens regler, hvilket vil sige, at du kan få indsigt i de dele af forsøget, der ikke indeholder personlige oplysninger om andre.

Som deltager i forsøget er du, på linje med andre patienter, dækket af Hvidovre Hospitals patientforsikring, og kan henvende dig til patientforsikringen, hvis du ønsker at søge erstatning. Endvidere kan du, hvis du ønsker det, klage over behandling gennem patientklagenævnet.

Øvrige forhold

Som deltager i et biomedicinsk forskningsprojekt opfordres du til at læse vedhæftede tillæg: ”Forsøgspersoners rettigheder i et biomedicinsk forskningsprojekt”.

Giv dig god tid til at gennemlæse denne skriftlige information og spørg endelig, hvis der er forhold, du er i tvivl om.

For yderligere oplysninger om projektet, hvis der forekommer uklarhed, kan du spørge/kontakte nedenstående kontaktperson:

Med Venlig Hilsen

Projektdeltager (kontaktperson):

Investigator:

Stud. pharm. Nesrin Salale

Klinisk Forskningscenter

Hvidovre Hospital

Tlf. 53 21 63 96

nesrinsalale@hotmail.com

Speciallæge Kaare Nielsen

Kirurgisk Klinik Hvidovre

Hvidovrevej 342, 1. sal, 2650 Hvidovre

Tlf. 36 49 72 36

9.5 TILSAGN OM DELTAGELSE I VIDENSKABELIGT FORSØG

Tilsagn om deltagelse i videnskabeligt forsøg

Erklæring fra forsøgspersonen:

Jeg har læst den skriftlige information om forsøget og fået mundtlig information i et sprog, som jeg forstår. Jeg ved nok, om formålet, metoderne, fordele og ulemper, til at sige ja til at deltage. Jeg er informeret om, at det er frivilligt at deltage, og at jeg, når som helst og uden begrundelse, kan trække mit samtykke tilbage og udtræde af forsøget, uden at dette påvirker min ret til behandling eller andre rettigheder.

Hvis der under gennemførelsen af forsøget fremkommer væsentlige oplysninger om min helbredstilstand, ønsker jeg information herom:

Ja: ____ (sæt kryds)

Nej: ____ (sæt kryds)

Efter forsøgets afslutning ønsker jeg ____ (sæt kryds) / ønsker jeg ikke ____ (sæt kryds) information om de i forsøget opnåede resultater og de eventuelle konsekvenser for mig.

Jeg indvilger i, at deltage i forsøget og har modtaget en kopi af dette samtykke samt en kopi af den skriftlige information til eget brug.

Forsøgspersonens navn: _____

Dato: _____ Underskrift: _____

Erklæring fra den forsøgsansvarlige:

Jeg erklærer, at nedenstående forsøgsperson har modtaget mundtlig og skriftlig information om forsøget. Efter min overbevisning er der givet tilstrækkelig information, herunder om fordele og ulemper, til at træffe et informeret valg.

Den forsøgsansvarliges navn: _____

Dato: _____ Underskrift: _____

9.6 FULDMAGTSERKLÆRING

Fuldmagtserklæring

Jeg indvilger i, at en tredje person, fra GCP-enheden ved Københavns Universitetshospital eller Lægemiddelstyrelsen, må få adgang til oplysninger om mine helbredsforhold, ved aktindsigt i journalen iht. Sundhedsloven. Formålet vil være monitorering, audit, inspektion mm.

Gyldighedsperiode for fuldmagten er 10 år fra underskrevet dato.

Forsøgspersonens navn: _____

Dato: _____ Underskrift: _____

9.7 LÆGMANDSRESUMÉ

Lægmandsresumé

Introduktion

En kikkertundersøgelse af spiserør, mavesæk og/eller tolvfingertarm kaldes en gastroscopi, og anvendes for at undersøge for sygelige forandringer som f.eks. mavesår. Der anvendes en tynd bøjelig slange på tykkelse med en lillefinger, som har et kamera påsat i den ene ende. Slangen føres gennem munden ned i spiserøret og maven, hvilket kan fremprovokere ubehagelige opkastreflekser.

Nuværende bedøvelsesmetode

I dag lokalbedøves patienten med en spray indeholdende det lokalbedøvende stof lidocain. Denne spray har en gennemtrængende bitter smag.

Ny bedøvelsesmetode

I stedet for en spray med lidocain får patienten en sugetablet med lægemidlet bupivacain ca. 15 min. inden kikkertundersøgelsen. Det håbes at dette vil give en bedre lokalbedøvelse så ubehaget formindskes. Som sideeffekt håbes det at smagsmaskeringen ligeledes er bedre i forhold til den nuværende metode.

Bivirkninger og ulemper

Bivirkningerne ved bupivacain kan fx være allergiske reaktioner og anafylaktisk chok, hvilket dog forekommer meget sjældent.

Da forsøgene indgår i den, i forvejen, planlagte behandling/undersøgelse, vil det yderligere tidsforbrug for patienten kun omfatte accept af deltagelse i forsøget, samt max. 10 minutters interview eller besvarelse af spørgeskema.

Etik

Bupivacain er et velkendt og gennemprøvet lægemiddelstof, der har været på markedet siden 1963. I dag bruges det i stor udstrækning til rygmarvsbedøvelse ved fødsler og som smertebehandling efter en række større kirurgiske indgreb. Til disse indikationer anvendes doser, der er op til syv gange større, end doserne anvendt i dette studie. Derfor forventes det ikke, at forsøgspersonerne udsættes for ukendte risici og bivirkninger i forhold til nuværende behandlingsmetoder med bupivacain.

Biologisk materiale

Under forsøget udtages der ikke biologisk materiale fra patienten.

Inklusionskriterier

- Patienter som skal have foretaget en kikkertundersøgelse af spiserør, mavesæk og tolvfingertarmen.
- Alder mellem 18 og 80 år.
- Skal kunne tale og forstå dansk.
- Skal være i stand til at kunne give informeret mundtligt og skriftligt samtykke.

Eksklusionskriterier

- Kendt allergi overfor bupivacain.
- Graviditet – patienten bliver spurgt om der anvendes sufficient prævention. Ved tvivl udføres en graviditetstest.
- Ammende.
- Anvendelse af anden medicin end forsøgsmedicin ved gastroskopiundersøgelsen.

Screeningsbesøg

Der sendes et følgebrev sammen med deltagerinformationen ud til mulige patienter, hvor de bliver inviteret til en personlig samtale. Den mundtlige information gives på klinikken, hvor patienten har mulighed for at have en bisidder med.

Skriftlig information og samtykkeerklæring sendes til interesserede patienter.

Økonomi

Projektet har modtaget økonomisk støtte på 500.000 kr. til aflønninger af ph.d. studerende og projektsygeplejerske, fra biotekselskabet Oracain II ApS, hvor sponsor og hovedinvestigator Ove Andersen, ph.d. studerende Charlotte Trelidal og ph.d. studerende Stine Mogensen er medejere.

Der ydes ikke økonomisk støtte til forsøgspersonerne.

9.8 PATIENTSPØRGESKEMA

Patientspørgeskema

Patientnummer: _____ Alder: _____ år Dato: ____/____/____

Hvilken bedøvelsesmetode fik du? (sæt ét kryds)

Sugetablet Spray

Vurdering af bedøvelsesmetode (sæt ét kryds ved hvert spørgsmål)

Hvordan er smagen af tabletten/sprayen? God Nogenlunde Dårlig

Føles det svært at synke? Ja, meget Ja, lidt Nej

Skriv evt. kommentar

Hvordan var oplevelsen med kikkertundersøgelsen generelt? (sæt ét kryds ved hvert spørgsmål)

	Ingen	Acceptabel	Nogenlunde	Uacceptabel
Hvordan var kikkertundersøgelsen generelt?				
Opkastfølelser ved undersøgelsen var?				
Ubehaget ved undersøgelsen var?				
Smerten ved undersøgelsen var?				

Skriv evt. kommentar

Patientnummer: _____

Dato: ____/____/____

Følte du ubehag under undersøgelsen? (skriv ét tal fra 0-10)

0 (intet ubehag) til 10 (værest tænkelig ubehag)

Følte du smerte under undersøgelsen? (skriv ét tal fra 0-10)

0 (ingen smerte) til 10 (værest tænkelig smerte)

Vil du anbefale bedøvelsesmetoden til andre?

Ja

Nej

Hvor mange kikkertundersøgelser har du tidligere fået lavet? _____

(Nedenstående spørgsmål besvares kun, hvis du tidligere har fået udført en kikkertundersøgelse)

Hvordan følte kikkertundersøgelsen i dag i forhold til tidligere kikkertundersøgelser: (sæt ét kryds)

Bedre

Ens

Dårligere

Fik du beroligende medicin ved tidligere kikkertundersøgelser? Ja

Nej

Skriv evt. kommentar:

9.9 LÆGEEVALUERINGSSKEMA

Lægeevalueringsskema

Læge: _____

Skop: _____

Patient:

Kvinde

Mand

Resultat af gastroskopi:

Vellykket

Opgivet

Hvis forsøg opgivet, hvorfor?

Svælgpassage og gastroskopi:

Starttidspunkt: _____

Sluttidspunkt: _____

Tid i alt: _____ sek.

Samlet indtryk af gastroskopian:

Meget let

Let

Moderat svær

Meget svær

Supplerende bemærkninger om undersøgelsen:

9.10 CASE REPORT FORM (CRF)

CRF til klinisk lægemiddelforsøg med patientvenlig metode til lokalanalgesi af svælget ved gastroscopiundersøgelser

Indholdsfortegnelse

Generelle instrukser.....	2
Besøgsplan.....	3
In- og eksklusionskriterier.....	4
Undersøgelsesdag.....	5
Bivirkninger og hændelser.....	8
Afslutning.....	10
Kommentarer.....	11
Patientspørgeskema.....	13
Lægeevalueringsskema.....	15

Generelle instrukser

Udfyldelse af Case Report Form (CRF)

For hver forsøgsperson der screenes til studiet udfyldes første del af CRF'en. Screeningsnummer og forsøgspersonens initialer påføres hvert ark.

Hvis forsøgsperson inkluderes og starter forsøgsbehandling tildeles forsøgspersonen et forsøgspersonnummer, anden del af CRF'en udfyldes og hvert ark påføres forsøgspersonnummer og forsøgspersoninitialer. Ligeledes påføres forsøgspersonnummeret nu første del af CRF'en

For forsøgspersoner der giver informeret samtykke men ikke inkluderes/randomiseres udfyldes siden "screeningsliste" og for forsøgspersoner der randomiseres men ikke starter behandling udfyldes siden "forsøgspersoner udtrukket før behandling".

Benyt kuglepen i CRF'en

Afkryds  således

Instrukser for udfyldelse forefindes på modstående side i forhold til den side der aktuelt udfyldes

Ved korrektioner laves en enkelt streg gennem den originale indskrivning og den nye indskrivning tilføjes ved siden af. Enhver korrektion skal dateres og initialiseres.

Initialer er første bogstav af hvert navn i rækkefølge.

Alle datoer angives som dag.måned.år, eksempelvis 14.10.11

Besøgsplan

Forsøgsdag	Besøgsaktivitet
0	Screening + telefonisk informationssamtale.
1	Undersøgelsesdag.

In- og eksklusionskriterier

Inklusionskriterier	Svar	
	Ja	Nej
Er forsøgspersonen henvist til gastroscopi?		
Er forsøgspersonens alder > 18 år og < 80 år?		
Er forsøgspersonen i stand til at tale og forstå dansk?		
Er forsøgspersonen informeret mundtligt?		
Har forsøgspersonen afgivet skriftligt samtykke og fuldmagt?		

For at kunne deltage i forsøget, skal der svares 'ja' til alle inklusionskriterier.

Eksklusionskriterier	Svar	
	Ja	Nej
Er der kendt allergi overfor bupivacain eller andre lokalanalgetika af amidtypen?		
Har forsøgspersonen modtaget anden medicin end forsøgsmedicinen i forbindelse med undersøgelsen?		
Er forsøgspersonen gravid?		
Ved tvivl om graviditet udføres test. Er testen positiv?		
Er forsøgspersonen ammende?		

For at kunne deltage i forsøget, skal der svares 'nej' til alle eksklusionskriterier.

Til vitterlighed for dette dokument, Investigator:

Signatur: _____

Dato: _____

Undersøgelsesdag: Forsøgspersonoplysninger og klinisk undersøgelse

Forsøgspersons data	
Fødselsdag	- -
Initialer	
Forsøgsperson nr.	

Kan du lide smagen af lakrids?	Ja	
	Nej	

Kliniske data	
Basale parametre	Resultat
Højde (m)	, m
Vægt (kg)	kg
BMI (kg/(m*m))	

Basale parametre

Måling af højde:

Måles i hele cm med fastmonteret højdemåler og uden sko

Måling af vægt:

Måles i hele kg, uden overtøj og sko

BMI

Udregnes som vægt i kg/(højde i m)²

Til vitterlighed for dette dokument, Investigator:

Signatur: _____

Dato: _____

Undersøgelsesdag: Forsøgspersonoplysninger og klinisk undersøgelse

(Sæt ét kryds)

Bupivacain sugetablet	
Lidocain spray	

(Besvares kun hvis der administreres sugetablet)

	Ja	Nej
Blev sugetabletten fuldstændig opløst ved sugning?		
Blev sugetabletten slugt?		

(Skriv tidspunkt som tt-mm-ss)

Tidspunkt for gastroskopiens påbegyndelse	Kl.: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> - <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> - <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
Tidspunkt for gastroskopiens afslutning	Kl.: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> - <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> - <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>

Kommentarer

Til vitterlighed for dette dokument, Investigator:

Signatur: _____

Dato: _____

Bivirkninger og hændelser - instruks

Definitioner

Bivirkning: En bivirkning er alle skadelige og uønskede reaktioner på et lægemiddel uanset dosis.

Uventet bivirkning: En bivirkning, hvis karakter eller alvor ikke stemmer overens med produktoplysningerne (produktresuméet).

Hændelser: *En hændelse er enhver uønsket hændelse hos en patient eller en forsøgsperson i et klinisk forsøg efter behandling med et lægemiddel, uden at der nødvendigvis er sammenhæng mellem denne behandling og den uønskede hændelse.*

En hændelse kan således være ethvert ugunstigt eller utilsigtet tegn (inklusive et abnormt laboratoriefund), symptom eller sygdom, som midlertidigt er forbundet med anvendelsen af et lægemiddel, uanset om hændelsen anses for at have tilknytning til lægemidlet.

Alvorlig bivirkning eller hændelse: En hændelse eller bivirkning, som uanset dosis resulterer i død, er livstruende, medfører hospitalsindlæggelse eller forlængelse af hospitalsophold, resulterer i betydelig eller vedvarende invaliditet eller uarbejdsdygtighed.

Instruks

1. Forsøgspersonen spørges om problemer under undersøgelsen.
2. Disse beskrives
3. Der påføres tidspunkt for start og slut
4. Bivirkningen/hændelsen graderes således at der markeres i hver rubrik med 1, 2 eller 3 om bivirkningen/hændelsen er:
1 = Mild = Patienten bemærker ubehag, men der er ingen forstyrrelse af daglige aktiviteter
2 = Moderat = Patienten har ubehag af tilstrækkelig styrke til at forstyrre daglige aktiviteter
3 = Svær = Patienten har ubehag af kraftig styrke således at arbejde og udførelse af daglige aktiviteter er særdeles vanskelig/umuliggøres
Ændres intensitet i samme bivirkning/hændelse skrives slutdato for pågældende linje og ny linje påbegyndes
5. Det vurderes om der er tale om en alvorlig hændelse eller bivirkning, og hvis dette er tilfældet, om den er livstruende
6. For alvorlige bivirkninger/hændelser registreres om der er sandsynlig eller sikker kausal sammenhæng med behandlingen
7. For alvorlige bivirkninger registreres om de uventede.
8. Ved alle uventede og alvorlige formodede bivirkninger (SUSAR), skal sponsor-investigator omgående underrette Lægemiddelstyrelsen herom, samt kommentere eventuelle konsekvenser for forsøget. Blindingen brydes af sponsor-investigator for den pågældende patient når den uventede og alvorlige formodede bivirkning er registreret. Hvis det administrerede produkt er det testede lægemiddel, lidocain sugetablet, rapporteres sagen som en SUSAR. Hvis det administrerede produkt er placebo skal det revurderes hvorvidt der er tale om ventet eller uventet alvorlig formodet bivirkning. Sponsor-investigator skal indberette alle oplysninger om uventede og alvorlige formodede bivirkninger, som er dødelige eller livstruende, til Lægemiddelstyrelsen hurtigst muligt og senest 7 dage efter, at sponsor har fået kendskab til en sådan formodet bivirkning. Senest 8 dage efter indberetningen skal sponsor meddele Lægemiddelstyrelsen alle relevante oplysninger om sponsor-investigators opfølgning på indberetningen. Alle andre uventede og alvorlige formodede bivirkninger, skal indberettes til Lægemiddelstyrelsen senest 15 dage efter, at sponsor-investigator har fået kendskab til disse.

Bivirkninger og hændelser

Hændelse	Start dato	Slut dato	Intensitet 1=Mild 2=Moderat 3=Svær	Relation 0 = Nej 1 = Ja	Alvorlig (SAE) 0 = Nej 1 = Ja	Handling 0 = Ingen 1 = Stoppet

Til vitterlighed for dette dokument, Investigator:

Signatur: _____

Dato: _____

Afbrydelse

Dato for afslutning af studiet:

--	--	--	--	--	--	--

dag mdr år

Har forsøgspersonen fuldført hele forsøget i henhold til protokollen:

Ja Nej (Hvis **nej**, udfyld resten af siden)

Forsøgsperson udgik af forsøget, på grund af:

Droppet ud Trukket ud Død

Hovedårsag til at forsøgspersonen udgik af forsøget:

(sæt kun ét kryds)

Bivirkning eller hændelse Administrative problemer

Anden sygdom Andet

Kommentar

Til vitterlighed for dette dokument, Investigator:

Signatur: _____

Dato: _____

Kommentarer

Her kan anføres eventuelle protokoloverskridelser eller øvrige kommentarer. Der påføres dato og initialer, herefter påføres kommentaren.

Patientspørgeskema

Patientnummer: _____ Alder: _____ år Dato: ____/____/____

Hvilken bedøvelsesmetode fik du? (sæt ét kryds)

Sugetablet Spray

Vurdering af bedøvelsesmetode (sæt ét kryds ved hvert spørgsmål)

Hvordan er smagen af tablettten/sprayen? God Nogenlunde Dårlig

Føles det svært at synke? Ja, meget Ja, lidt Nej

Skriv evt. kommentar

Hvordan var oplevelsen med kikkertundersøgelsen generelt? (sæt ét kryds ved hvert spørgsmål)

	Ingen	Acceptabel	Nogenlunde	Uacceptabel
Hvordan var kikkertundersøgelsen generelt?				
Opkastfølelser ved undersøgelsen var?				
Ubehaget ved undersøgelsen var?				
Smerten ved undersøgelsen var?				

Skriv evt. kommentar

Patientnummer: _____

Dato: ____/____/____

Følte du ubehag under undersøgelsen? (skriv ét tal fra 0-10)

0 (intet ubehag) til 10 (værest tænkelig ubehag)

Følte du smerte under undersøgelsen? (skriv ét tal fra 0-10)

0 (ingen smerte) til 10 (værest tænkelig smerte)

Vil du anbefale bedøvelsesmetoden til andre?

Ja

Nej

Hvor mange kikkertundersøgelser har du tidligere fået lavet? _____

(Nedenstående spørgsmål besvares kun, hvis du tidligere har fået udført en kikkertundersøgelse)

Hvordan følte kikkertundersøgelsen i dag i forhold til tidligere kikkertundersøgelser: (sæt ét kryds)

Bedre

Ens

Dårligere

Fik du beroligende medicin ved tidligere kikkertundersøgelser? Ja

Nej

Skriv evt. kommentar:

Lægeevalueringsskema

Læge: _____

Skop: _____

Patient:

Kvinde

Mand

Resultat af gastroskopi:

Vellykket

Opgivet

Hvis forsøg opgivet, hvorfor?

Svælgpassage og gastroskopi:

Starttidspunkt: _____

Sluttidspunkt: _____

Tid i alt: _____ sek.

Samlet indtryk af gastroskopian:

Meget let

Let

Moderat svær

Meget svær

Supplerende bemærkninger om undersøgelsen:
