

**BRUK AV DEPOT-OPIOID SOM PRE- OG POSTOPERATIV
SMERTELINDRING VED PRIMÆRPROTESE I KNELEDDET. EN DOBBELT-
BLINDET RANDOMISERT KONTROLLERT STUDIE.
TAPENTADOL VS OXYCODON VS PLACEBO**

Protocol Identification Number: TPO-150

EudraCT Number: 2015-000295-94

**FORSKNINGSANSVARLIG/
PROSJEKTEIER/SPONSOR:**

**Klinikkjef ved klinikk for Ortopedi,
revmatologi og hudsykdommer, Jan Gunnar
Skogås**

Adresse

Olav Kyrres gt. 17

7030 Trondheim

Telefon +47 72823244

E-mail: Jan.Gunnar.Skogas@stolav.no

**HOVEDUTPRØVER/PRINCIPAL
INVESTIGATOR (PI):**

**Torbjørn Rian, cand. Med., overlege
anestesiologi, Anestesiavdelingen, St. Olavs
Hospital**

Adresse

Prinsesse Kristinas gt. 3

7030 Trondheim

Telefon +47 72575738

E-mail: torbjorn.rian@stolav.no

PROTOKOLL VERSJON NO. 4 - 30-10-2015

KONTAKTDETALJER

Forskningsansvarlig/Prosjekteier/Sponsor: **Klinikkjef ved klinikk for Ortopedi, revmatologi og hudsykdommer, Jan Gunnar Skogås**

Adresse Olav Kyrres gt. 17, 7030 Trondheim

Telefon +47 72823244

E-mail: Jan.Gunnar.Skogas@stolav.no

Hovedutprøver/Principal investigator: **Torbjørn Rian, cand med, overlege anesthesiologi, Anestesiavdelingen, St. Olavs Hospital**

Adresse Prinsesse Kristinas gt. 3, 7030 Trondheim

Telefon +47 72575738

E-mail: Torbjorn.Rian@stolav.no

Samarbeidspartnere: **Ortopedisk avdeling, Leddproteseseksjonen, ved Seksjonsoverlege Otto Schnell Husby**

Adresse Olav Kyrres gt. 17, 7030 Trondheim

Telefon +47 72826262

E-mail: Otto.Husby@stolav.no

Anestesiavdelingen, seksjon for ortopedisk anestesi, ved Seksjonsoverlege Kaj Fredrik Johansen

Adresse Prinsesse Kristinas gt. 3, 7030 Trondheim

Telefon +47 72575725

E-mail: Kaj.Fredrik.Johansen@stolav.no

Sykehusapotekene i Midt-Norge HF, Sykehusapoteket i Trondheim, ved Susanne Pieper, Cand. Pharm/ Kontrollfarmasøyt / QP

Adresse Edvard Griegs gt 10, 7030 Trondheim

Telefon: +47 73864243

E-mail: susanne.pieper@sykehusapoteket.no

SIGNATURER

Tittel **Bruk av depot-opioid som pre- og postoperativ smertelindring ved primærprotese i kneleddet.
En dobbelt-blindet randomisert kontrollert studie.
Tapentadol vs Oxycodon vs Placebo**

Protokoll ID no: **TPO-150**

EudraCT no: **2015-000295-94**

Jeg erklærer herved at jeg vil gjennomføre denne studien etter protokollen og ICH GCP`s gjeldende retningslinjer:

Navn	Tittel	Rolle	Signatur	Dato
Jan Gunnar Skogås	Klinikkssjef	Sponsor/Prosjekteier/ Forskningsansvarlig		
Torbjørn Rian	Overlege Anestesiologi	Hovedutprøver/ Principal Investigator		

PROTOKOLL SAMMENDRAG

Tittel: Bruk av depot-opioid som pre- og postoperativ smertelindring ved primærprotese i kneleddet. En dobbelt-blindet randomisert kontrollert studie.

Tapentadol vs Oxycodon vs Placebo

Sponsor/Prosjekteier/Forskningsansvarlig:
Klinikk sjef ved klinikk for Ortopedi,
revmatologi og hudsykdommer, Jan
Gunnar Skogås

Fase og studie type	Fase III Intervensjonsstudie
Forsøksmedikamenter/ Investigational Medical Product (IMP):	Tapentadol Depot, Oxycodon Depot, Placebo
Senter:	St. Olavs Hospital. Prosjektet vil være relatert til Fremtidens operasjonsrom (FOR).
Studieperiode:	Planlagt dato for inkludering av første pasient: 15. november 2015 Forventet inkluderingsperiode: 18 måneder Estimert dato for siste avsluttede pasient: 15. august 2017 Estimert dato for avslutning av studien: 31. desember 2020
Behandlingsvarighet:	7 døgn per pasient
Oppfølging:	8 døgn med daglige registreringer Personlig intervju etter 14 dager Kontroll hos fysioterapeut etter 8 uker (del av ordinært tilbud)
Formål/Hensikt	Formålet med studien er å studere effekten av depot tapentadol (Palexia Depot®) sammenlignet med depot oxycodon (Oxycontin®) og placebo med hensyn til smertelindring og bivirkninger. Null-hypotesen er at det ikke vil være forskjell i smerteopplevelse mellom gruppene

Endepunkt:	<p>Primære endepunkt: Hovedendemål vil være areal under kurven (AUC) basert på daglig numerisk score for smerte, Numeric Rating Scale (NRS) ved mobilisering de 8 første dagene etter operasjon</p> <p>Sekundære endepunkt: Delendemål vil være smerter i hvile, verste smerte siste døgn, søvnkvalitet, bivirkninger i form av kvalme, obstipasjon, svimmelhet, trøtthet og hodepine.</p>
Studiedesign:	Dobbelt-blindet randomisert placebo-kontrollert studie med tre armer, single center
Inklusjonskriterier:	Pasienter som opereres med primær kneprotese ved St. Olavs Hospital og samtykker til deltakelse i studien
Eksklusjonskriterier	<p>Kontraindikasjon mot noen av studiemedikamentene:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Laktoseintoleranse (studiemedikamentene inneholder laktose) • Overfølsomhet for noen av hjelpestoffene • Alvorlig kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS grad 3 eller 4) • Alvorlig bronkialastma • Paralytisk ileus • Kjent alkoholmisbruk eller medikamentmisbruk • Historie med astma, elveblest eller allergiske reaksjoner utløst av acetylsalisylsyre eller andre NSAIDs • Aktivt mavesår • Blødningssykdommer • Gastrointestinal blødning • Cerebrovaskulær blødning • Ulcerøs kolitt eller Crohns sykdom <p>Samtidig bruk av følgende medisiner:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ACE-hemmer • Angiotensin II – blokker • SSRI • Antipsykotika • MAO-hemmere • Atazanavir og nelfinavir (medikasjon ved HIV-infeksjon) <p>Kjent nyresvikt (kreatinin høyere enn referanseområdet)</p> <p>Kjent hjertesvikt (NYHA III-IV)</p> <p>Gravide</p> <p>Kvinner i fertil alder kan inkluderes, men det vil bli tatt graviditetstest før inklusjon, og de vil bli pålagt seksuelt avhold så lenge de tar studiemedisin (7 døgn). De vil også avgi en graviditetstest etter endt periode for studiemedisin.</p>

Kvinner som ammer

Alder over 80 år

Alder under 18 år

Pasienter som opereres i narkose uten bruk av spinalanestesi. Årsaken til annet valg av anestesiform kan være både medisinske forhold og ønske fra pasienten.

Opioidbruker fast før operasjon med unntak av kodein eller tramadol, eller tidligere kjent opioidmisbruk

Kognitiv svikt eller andre forhold som umuliggjør oppfølging (f.eks språkvansker)

Ingen mobiltelefon/internett og derfor ikke mulig med oppfølging i hjemmet

Stuestørrelse:

150 pasienter

Effektparameter:

Numerisk smerte score, Numeric Rating Scale (NRS) for smerte ved mobilisering

Sikkerhetsparametere:

Bivirkninger i form av kvalme, obstipasjon, svimmelhet, hodepine og trøtthet, målt med Numeric Rating Scale (NRS)

INNHALDSFORTEGNELSE

KONTAKTDETALJER.....	2
SIGNATURER	3
PROTOKOLL SAMMENDRAG	4
INNHALDSFORTEGNELSE.....	7
FORKORTELSER OG DEFINISJONER	10
1 INTRODUKSJON	11
1.1 Bakgrunn	11
1.2 Bakgrunn – Medikamentell	11
1.3 Studiens hensikt, og pasientenes risiko og nytte	12
2 STUDIENS FORMÅL OG ENDEPUNKTER	12
2.1 Hovedendemål	12
2.2 Delendemål	13
3 STUDIEDESIGN MED FLYTSKJEMA FOR STUDIEN.....	14
4 STUDIEPOPULASJON.....	16
4.1 Utvalg av studiepopulasjon.....	16
4.2 Antall pasienter.....	16
4.3 Inklusjonskriterier.....	16
4.4 Eksklusjonskriterier.....	16
5 BEHANDLING.....	17
5.1 Medikamentidentitet, forsyning og lagring	17
5.2 Dosering og medikamentformulering.....	17
5.3 Varighet av behandling.....	17
5.4 Annen smertebehandling.....	17
5.5 Samtidig medikasjon	17
5.6 Compliance.....	18
5.7 Medikamentregnskap	18
5.8 Merking av medikamenter	18
5.9 Nummerering av forsøkspersoner	18
6 STUDIEPROSEDYRER	19
6.1 Flytskjema for pasientkontakt	19
6.2 Kontakt med pasientene.....	20
6.2.1 Før behandlingen starter	20
6.2.2 Under behandlingen	20
6.2.3 Etter behandlingen	21
6.2.4 Ved avbrudd fra studien	21
6.3 Kriterier for avbrudd fra studien	21
6.4 Prosedyre for avbrudd	21

6.4.1	Pasientavbrudd	21
6.4.2	Avbrudd av hele studien.....	22
6.5	Laboratorietester	22
7	MÅLEMETODER.....	22
7.1	Måling av effekt og bivirkninger	22
8	OVERVÅKING OG RAPPORTERING MED TANKE PÅ SIKKERHET	24
8.1	Definisjoner.....	24
8.1.1	Uønsket medisinsk hendelse (Adverse Event) (AE).....	24
8.1.2	Alvorlig uønsket medisinsk hendelse (Serious Adverse Event) (SAE)	24
8.1.3	Alvorlig og uventet bivirkning - Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction (SUSAR)	25
8.2	Forventede uønskede hendelser/Expected Adverse Events.....	25
8.3	Tidsperiode for rapportering av bivirkninger (AE og SAE).....	25
8.4	Registrering av uønskede medisinske hendelser	25
8.5	Rutiner for rapportering	26
8.5.1	Uønskede medisinske hendelser og alvorlige uønskede medisinske hendelser (AEs and SAEs).....	26
8.5.2	Alvorlige og uventede bivirkninger - SUSARs	26
8.5.3	Årlig rapportering/Annual Safety Report.....	27
8.5.4	Rapport etter endt studie/Clinical Study Report	27
8.6	Nødprosedyrer.....	27
9	DATAHÅNDTERING OG -OVERVÅKING	27
9.1	Pasientenes registreringsskjema (CRFs)	27
9.2	Pasientens journal	27
9.3	Monitorering.....	27
9.4	Konfidensialitet	28
9.5	Håndtering av database og informasjonssikkerhet.....	28
10	STATISTISK METODE OG ANALYSE.....	28
10.1	Styrkeberegning	28
10.2	Randomisering	29
10.2.1	Allokering- sekvensgenerering	29
10.2.2	Allokering- prosedyre for randomisering av pasient	29
10.2.3	Blinding og avblinding i krisesituasjoner	29
10.3	Statistisk analyse.....	29
11	PROSJEKTORGANISERING	30
11.1	Delegering av oppgaver	30
11.2	Etterlevelse av protokoll	30
11.3	Endring av protokoll.....	30
11.4	Tilsyn og inspeksjon	30
12	ETISKE VURDERINGER OG PASIENTIDENTIFISERING	30
12.1	Etiske vurderinger og godkjenning fra etisk komite	30

12.2	Pasientidentifisering	31
13	FINANSIERING	31
14	FORSIKRING	31
15	PUBLIKASJONER	31
16	REFERANSER	31
17	VEDLEGG	32
APPENDIX A	33
APPENDIX B	34

FORKORTELSER OG DEFINISJONER

Forkortelse eller begrep	Forklaring
AE	Adverse Event – uønsket medisinsk hendelse
ASA-klassifisering	American Society of Anaesthesiology – risikoklassifisering for anestesi
AUC	Area Under Curve – areal under kurve
CIOMS	Council for International Organizations of Medical Sciences
CRF	Case Report Form – registreringsskjema for pasientens data
DMC	Data Monitoring Committee
Eq5D	Måleinstrument for helse relatert livskvalitet
GCP	Good Clinical Practice
ICH	International Conference on Harmonization
IMP	Investigational Medicinal Product (includes active comparator and placebo)
LIA	Lokal InfiltrasjonsAnalgesi
NRS	Numeric Rating Scale
NSAIDs	Non-Steroidal Anti Inflammatory Drugs
NYHA-klassifisering	New York Heart Association – risikoklassifisering av hjertesvikt
REK	Regional Etisk Komite
SAE	Serious Adverse Event – alvorlig uønsket medisinsk hendelse
SDV	Source Data Verification
SUSAR	Suspected Unexpected Serious Adverse Event – uventet alvorlig bivirkning

1 INTRODUKSJON

1.1 Bakgrunn

Årlig utføres det 4400 primære kneproteseoperasjoner i Norge, og insidensen er økende. Over 50 sykehus i Norge utfører inngrepet ⁽ⁱ⁾. I løpet av de siste årene har det vært en utvikling av standardiserte pasientforløp på sykehus både i Norge og Europa, og ved St. Olavs Hospital ble fast track leddprotesekirurgi innført i 2010. Årlig opereres i underkant av 200 pasienter med primær kneprotese ved St. Olavs Hospital, og det standardiserte pasientforløpet innebærer at alle pasientene får standardisert behandling, også når det gjelder pre-, peri- og postoperativ smertestillende behandling.

Et av formålene med det standardiserte pasientforløpet er at pasientene raskt skal mobiliseres. Dette setter krav til god smertebehandling som gjør mobilisering mulig. Pasientene får en multimodal smertebehandling med flere angrepspunkt, dermed reduseres bivirkninger og behovet for opioider ⁽ⁱⁱ⁾.

Preoperativt får pasientene steroider i form av dexametason, NSAID i form av Vimovo® (Naprosyn og protonpumpehemmer) og paracet. Hovedbedøvelsen for operasjonen er spinalanestesi, og det settes lokal infiltrasjonsanalgesi (LIA) med ropivakain av operatør ved operasjonsslutt. Pasientene mobiliseres på oppvåkningen når spinalbedøvelsen har gått ut, og overflyttes deretter til sengepost.

Postoperativt får pasientene Paracet og Vimovo® som fast smertelindring, og hurtigvirkende oxycodone (Oxynorm®) ved behov for ekstra smertestillende.

1.2 Bakgrunn – Medikamentell

Vi ønsker å studere bruk av depot-opioid i tillegg til det etablerte regimet beskrevet over. Rutinemessig bruk av depot-opioider til denne type kirurgi har potensielt både ulemper og fordeler. Bivirkninger av opioider kan hindre mobilisering av pasienten og forsinke rehabiliteringen på grunn av svimmelhet, obstipasjon, kvalme og trøtthet. Et smertebehandlingsregime med et fast depot-opioid med mindre bivirkninger vil derimot kunne redusere behovet for ekstra smertestillende uten at det er til hinder for mobiliseringen av pasienten postoperativt. Et regime hvor pasienten tar sterkere smertestillende medisin kun ved behov kan gi underbehandling ved at en del pasienter vil vente til smertegjennombrudd før de tar en ny dose, og pasientens barriere mot å ta medisiner gjør at de tar mindre medisiner enn de egentlig trenger. Det kan føre til ujevn behandling av smertene, og mer smerter hos den enkelte pasient.

Tapentadol er et relativt nytt opioid som gir god effekt mot smerter med mindre bivirkninger ved at det virker både på opioid-reseptorer og alfa2-adrenerge reseptorer ⁽ⁱⁱⁱ⁾. Begge disse "effektveiene" er kjent i smertebehandling med god effekt. Opioider, for eksempel morfin eller metadon, binder seg til opioide reseptorer og vil da kunne gi god smertestillende effekt men også til dels uttalte bivirkninger som svimmelhet, sedasjon, hodepine, kvalme og obstipasjon. Alfa2-adrenerge reseptorer er også involvert i kroppens modulering av smerte, blant annet ved binding av adrenalin og noradrenalin. Alfa2-adrenerge reseptorens smertestillende egenskaper forklarer effekten av tramadol (som hemmer reopptak av både serotonin og noradrenalin), adrenalintilsetningen i blandinger for epidural analgesi ^(iv) og effekten av klonidin mot smerter ^(v). Alle disse tre metodene stimulerer alfa2-adrenerge reseptorer i ryggmargen. Virkningsmekanismen til tapentadol med en kombinert effekt både på opioide reseptorer og alfa2-adrenerge reseptorer kan forklare god effekt mot smerter med mindre bivirkninger.

Oxycodon er et velkjent opioid med god effekt mot smerter, og med kjente klassiske opiatbivirkninger ^(vi). I studien brukes to varianter av oxycodon. Oxycontin® er et depot oxycodon med normal dosering to ganger i døgnet, mens Oxynorm® er hurtigvirkende oxycodon som brukes ved behov for rask smertelindring.

Styrkeforholdet mellom et velkjent opioid som oxycodon og et relativt nyere opioid som tapentadol vil være gjenstand for diskusjon, særlig før bruken av medikamentet blir utbredt. Palaxia Depot® 50 mg og Oxycontin® 10 mg regnes som ekvipotente doser ^(vii, viii).

Oxycodon depot er nå det mest brukte depot-opioid på sykehus i Norge (ref salgstall volum), og det er derfor naturlig å sammenligne tapentadol depot mot oxycodon depot.

Vi ønsker i denne studien å besvare to spørsmål. Gir fast dosert depot-opioid eller hurtigvirkende opioid ved behov den beste smertebehandlingen? Er tapentadol depot eller oxycodon depot det beste depot-opioidet for denne type smertebehandling?

1.3 Studiens hensikt, og pasientenes risiko og nytte

Formålet med studien er å studere effekten av depot tapentadol (Palexia Depot®) sammenlignet med depot oxycodon (Oxycontin®) og placebo.

Pasientene blir fordelt på tre grupper, hvor gruppe A får depot tapentadol, gruppe B placebo og gruppe C depot oxycodon. I alle tre grupper vil hurtigvirkende oxycodon (OxyNorm) være behovsmedisin. Det vil si at gruppe B vil kun få oxycodone ved behov som opiat.

Alle de tre ulike behandlingsalternativene; depot tapentadol, depot oxycodone og oxycodone ved behov; har vært brukt i klinisk virksomhet på St. Olavs Hospital i ulike perioder de siste årene.

Før innføringen av fast-track prosjektet for leddproteser som startet ved St. Olav i 2010 var depot oxycodon 10 mg x 2 en del av smertebehandlingen etter proteseoperasjoner. Denne behandlingen er fortsatt standard smertebehandling på flere store proteseklinikker i Norge. Standardbehandlingen ble ved innføringen av fast-track prosjektet i 2010 gjort om til fast premedikasjon med multimodal analgesi, bestående av dexametason, NSAIDs og Acetaminophen (paracetamol). Videre smertebehandling besto av Acetaminophen og NSAIDs fast, og opioid ved behov. Man ønsket å minimalisere risiko for bivirkninger som svimmelhet og kvalme da dette ville hindre mobilisering, og dermed ble fast depot-opioid fjernet fra regimet. Imidlertid har man nå et ønske om å bedre smertelindringen for en større del av pasientpopulasjonen, da det kan virke som om en for stor andel pasienter har for mye smerter uten fast depot-opioid. Som et ledd i dette ble depot tapentadol 50 mg utprøvd i en pilotstudie fra 2. april 2014 med til nå ca 70 pasienter som er evaluert med telefonintervju, hovedsakelig med fokus på om smertebehandlingen var bra nok og om det forekom uønskede bivirkninger. Resultatene av denne pilotstudien tyder på at behandlingen både er bra og sikker.

Alle pasienter har tilgang på ekstra smertestillende ved behov slik at alle tre gruppene vil ha tilbud om en adekvat og tilstrekkelig smertebehandling

Hensikten med studien er å se om gruppen som får tapentadol depot blir bedre smertelindret med færre bivirkninger enn de to andre gruppene. Dersom vi kan påvise en optimalisert smertebehandling vil dette være av stor nytte for denne pasientpopulasjonen. Det er ytterst viktig at de har en tidlig adekvat smertelindring både for tidlig rehabilitering og gjenvinning av funksjon.

I og med at behandlingsformen i alle tre gruppene har vært brukt ved avdelingen de siste fem årene, anser vi risikoen som liten. Det er risiko for bivirkninger forbundet med preparatene som skal brukes i studien. I studien vil alle pasienter få den samme behandlingen de skal bruke hjemme de dagene de er innlagt på sykehus med tett observasjon og oppfølging. Gjennomsnittlig liggetid for denne pasientgruppen er 3 dager.

2 STUDIENS FORMÅL OG ENDEPUNKTER

Vi ønsker i denne studien å se om tapentadol depot kan gi bedre eller lik smertelindring enn det smerteregime vi har i dag som ikke innebærer bruk av depot-opioid, uten at pasientene opplever større bivirkninger eller at mobiliseringen hemmes. Studien designes som en randomisert kontrollert studie der tapentadol depot sammenlignes både mot placebo og mot oxycodon depot.

2.1 Hovedendemål

- Numerisk smerte score, Numeric Rating Scale (NRS) for smerte ved mobilisering gjennom siste døgn, vil måles daglig i 8 dager og en vil beregne arealet under kurven (AUC) slik at man får ett tall som representerer smertebelastningen for pasienten i den første postoperative uken. NRS for smerte siste døgn skal registreres før kl 12 og spørsmålet som besvares er: Hva har vært gjennomsnittlig smerte siste døgn når du beveger deg, hvor 0 er ingen smerte og 10 er verst tenkelige smerte.

2.2 Delendemål

1) Daglige målinger i 8 dager, og en vil beregne arealet under kurven (AUC) slik at man får ett tall for hvert delmål. Spørsmålene vil bli gjentatt under telefonintervju etter 14 dager.

- Smerter nå i hvile (NRS-smerte)
- Smerter nå ved mobilisering (NRS-smerte)
- Gjennomsnittlig smerte siste døgn i hvile (NRS-smerte)
- Verste smerte siste døgn (NRS-smerte)
- Kvalme siste døgn (NRS) skala fra 0 til 10, hvor 0 er ingen kvalme og 10 er verst tenkelige kvalme
- Svimmelhet siste døgn (NRS) skala fra 0 til 10, hvor 0 er ingen svimmelhet og 10 er verst tenkelige svimmelhet
- Obstipasjon – treg mage – Har du hatt avføring siste døgn? (ja/nei) Føler du deg forstoppet? (NRS) skala fra 0 til 10, hvor 0 er ingen forstoppelse og 10 er verst tenkelige forstoppelse
- Sedasjon – er du trøtt eller søvning (NRS) skala fra 0 til 10, hvor 0 er ingen døsigheit og 10 er verst tenkelige døsigheit
- Har du sovet dårlig siste natt? (NRS) skala fra 0 til 10, hvor 0 er best tenkelig søvn og 10 er verst tenkelig søvn
- Har du hatt hodepine siste døgn? (NRS) skala fra 0 til 10, hvor 0 er ingen hodepine og 10 er verst tenkelige hodepine

2) Følgende spørsmål kommer i tillegg på telefonintervju ved 14 dager:

- Hvor fornøyd er du totalt med smertelindringen etter operasjonen? (Global satisfaction scale, scoringsskala 1-5)
- Har du brukt ice-band regelmessig etter trening, og synes du dette var smertelindrende?
- Bruker du andre smertestillende medisiner nå?

3) Pasientene vil bli scoret for funksjon og smerter ved 8 ukers kontroll hos fysioterapeut, NRS smerte, Eq5D og Knee-society score. Dette er en del av standard oppfølging, og data fra denne kontrollen vil bli brukt i studien.

4) På siste dag med tilbakemelding (dag 8) vil pasienten få spørsmål om brukervennligheten i dataløsningen. Dette gjøres for å få en tilbakemelding på kvaliteten i dette verktøyet.

5) Pasientene vil bli påmontert en aktivitetsmåler dag 2 etter operasjonen som de beholder under behandlingsperioden frem til dag 8 etter operasjonen. Hovedeffekt målet fra aktivitetsmåleren vil være gjennomsnittlig antall skritt per dag.

6) Før operasjonen vil det bli gjort en evaluering av pasientens tendens til katastrofetenking i forhold til smerte (pain catastrophising), samt en ny vurdering om dette endrer seg etter operasjon.

7) Før operasjonen vil det bli gjort en evaluering av pasientens barriere mot smertebehandling, og graden av skepsis til å ta smertestillende tabletter. Dette vil bli sammenlignet mot forbruket av ekstra analgetika under studien (forbruk av opioider ved behov) i forhold til opplevd smerte samt i hvilken grad pasienten har tatt studiemedisin som forskrevet.

3 STUDIEDESIGN MED FLYTSKJEMA FOR STUDIEN

Studien er en fase III-studie

Studieperiode Planlagt dato for inkludering av første pasient: 15. november 2015

Forventet inkluderingsperiode: 18 måneder

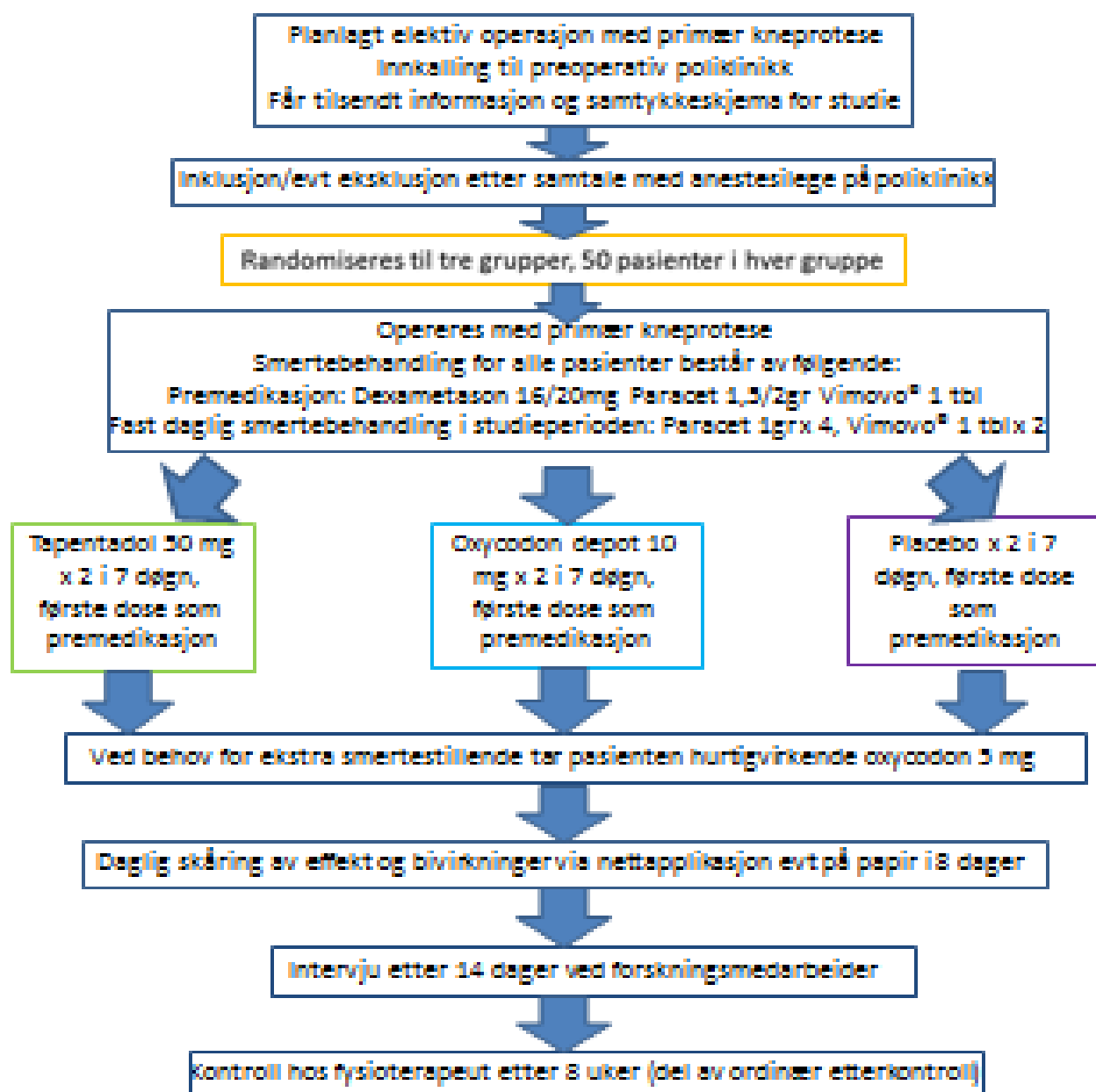
Estimert dato for siste avsluttede pasient: 15. august 2017

Estimert dato for avslutning av studien: 31. desember 2020

Behandlingsvarighet: 7 døgn

Oppfølging: 8 døgn med daglige registreringer gjort av pasient selv, telefonintervju etter 14 dager, innhenting av data fra kontroll hos fysioterapeut etter 8 uker (standardkontroll, del av ordinær behandling)

Flytskjema studie



4 STUDIEPOPULASJON

4.1 Utvalg av studiepopulasjon

Studien vil i sin helhet foregå ved ortopedisk avdeling på St. Olavs hospital. Pasientene vil bli rekruttert blant pasienter som skal opereres med en primær (førstegangs-) kneprotese.

4.2 Antall pasienter

150 pasienter vil bli inkludert i denne studien.

4.3 Inklusjonskriterier

Pasienter som opereres med primær kneprotese og samtykker til deltakelse i studien.

4.4 Eksklusjonskriterier

Pasienter som oppfyller ett eller flere av disse punktene vil ekskluderes fra studien:

- Kontraindikasjon mot noen av studiemedikamentene:
 - Laktoseintoleranse (studiemedikamentene inneholder laktose)
 - Overfølsomhet for noen av hjelpestoffene
 - Alvorlig kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS grad 3 eller 4)
 - Alvorlig bronkialastma
 - Paralytisk ileus
 - Kjent alkoholmisbruk eller medikamentmisbruk
 - Historie med astma, elveblest eller allergiske reaksjoner utløst av acetylsalisylsyre eller andre NSAIDs
 - Aktivt mavesår
 - Blødningssykdommer
 - Gastrointestinal blødning
 - Cerebrovaskulær blødning
 - Ulcerøs kolitt eller Crohns sykdom
- Samtidig bruk av følgende medisiner:
 - SSRI
 - ACE-hemmer
 - Angiotensin II – blokker
 - Antipsykotika
 - MAO-hemmere
 - Atazanavir og nelfinavir (medikasjon ved HIV-infeksjon)
- Kjent nyresvikt (kreatinin høyere enn referanseområdet)
- Kjent hjertesvikt (NYHA III-IV)
- Gravide

- Kvinner i fertil alder kan inkluderes, men det vil bli tatt graviditetstest før inklusjon, og de vil bli pålagt seksuelt avhold så lenge de tar studiemedisin (7 døgn). De vil også avgi en graviditetstest etter endt periode for studiemedisin.
- Kvinner som ammer
- Alder over 80 år
- Alder under 18 år
- Pasienter som opereres i narkose uten bruk av spinalanestesi. Årsaken til annet valg av anestesiform kan være både medisinske forhold og ønske fra pasienten.
- Opioidbruker fast før operasjon med unntak av kodein eller tramadol, eller tidligere kjent opioidmisbruk
- Kognitiv svikt eller andre forhold som umuliggjør oppfølging (f.eks språkvansker)
- Ingen mobiltelefon/internett og derfor ikke mulig med oppfølging i hjemmet

5 BEHANDLING

I denne studien er tapentadol depot, oxycodone depot (active comparator) og placebo definert som studiemedikamenter (IMPs).

5.1 Medikamentidentitet, forsyning og lagring

Alle studiemedikamenter vil bli produsert, blindet, pakket og merket av Kragerø Tablettproduksjon A/S. Lagring og utlevering av studiemedikamenter står sykehusapoteket ved St. Olav for.

5.2 Dosering og medikamentformulering

Alle tre studiemedikamentene tæs per os, og er innpakket i identisk utseende kapsler. Tapentadol depot har en styrke på 50 mg, oxycodone depot en styrke på 10 mg, mens placebo er glucose. Alle tre studiemedikamenter doseres to ganger daglig i 7 dager.

5.3 Varighet av behandling

Studiemedikamentene skal tas to ganger daglig i 7 dager.

5.4 Annen smertebehandling

Pasientene skal ha en fast smertebehandling i tillegg til studiemedikamentet. Alle pasienter skal ta paracet 1g 4 ganger daglig, og Vimovo® 1 tbl to ganger daglig. Ved behov for ekstra smertestillende (rescue medication) kan pasientene ta hurtigvirkende oxycodon (Oxynorm®), styrken på disse er 5 mg.

5.5 Samtidig medikasjon

Pasientene får ikke ta noen andre smertestillende medikamenter under studien. Alle andre faste medisiner er tillatt.

Alle faste medisiner vil bli registrert i pasientens journal og på registrerings skjema (CRF).

5.6 Compliance

Pasientene skal hver dag oppgi om de har tatt sin studiemedisin, og sine angitte faste smertestillende medisiner. De skal også oppgi hvor mye (i antall tabletter) de har tatt av ekstra smertestillende (hurtigvirkende oxycodon). Dersom de ikke har tatt medisiner som protokollen angir, skal de oppgi årsak. Det gis avkryssingsalternativ (glemt/ikke smerter/bivirkninger/annet). På telefonintervju dag 14 blir pasientene spurt om de har restmedikamenter igjen, og får instruks om å innlevere eventuelle restmedikamenter på et apotek for destruksjon.

5.7 Medikamentregnskap

Hver pasient får utdelt et glass med 14 tabletter som er deres egen studiemedisin. Sykehusapoteket ved St. Olav sammen med sykepleier på sengeposten påser at hvert enkelt glass blir gitt til rett pasient. For andre smertestillende medisiner som pasientene skal få skrives det ut resept til hver enkelt (Paracet, Vimovo® og Oxynorm®).

For den enkelte pasients regnskap, se pkt 5.6

5.8 Merking av medikamenter

Merking av medikamentene vil bli utført av Kragerø tablettproduksjon A/S. Se vedlagte forslag til merking.

Studiemedisinen vil være godt merket, det vil framgå at det er en studiemedisin, hvilke tre mulige medisiner det er, pasientens studienummer og kontaktinformasjon (navn og telefonnummer) til hovedutprøver.

5.9 Nummerering av forsøkspersoner

Hver enkelt pasient vil få et eget studienummer ved inklusjon i studien. Hver enkelt persons unike studienummer vil finnes igjen på glasset med studiemedikamenter.

6 STUDIEPROSEDYRER

6.1 Flytskjema for pasientkontakt

Tabell 1. Flytskjema

Tid	Screening Periode	Behandlingsperiode							Oppfølging etter siste dose		Siste oppfølging
	Antall dager før behandling	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	D8	D 14	D 56
Informasjon om studien	28-42										
Informert samtykke	7-14 ₂)										
Inkludering/Ekskludering	7-14 ₂)										
Medisinsk anamnese	7-14 ₂)										
Endelig operasjonsindikasjon	7-14 ₂)										
Fysisk undersøkelse	7-14 ₂)										
Blodprøver 1)	7-14 ₂)		x								
Registrering av andre medisiner	7-14 ₂)										
Operasjon		x									
Behandling med forsøksmedikamenter		x	x	x	x	x	x	x			
Spørreskjema	7-14 ₂)	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Registrering av bivirkninger		x	x	x	x	x	x	x	x	x	
Intervju										x	
Kontroll hos fysioterapeut											x

1. CRP, Hb, Na, K, Cl, kreatinin, karbamid, albumin, trombycytter, HbA1c. På dag 2 kun Hb-kontroll (evt graviditetstest for kvinner i fertil alder)

2. Skjer på preoperativ poliklinikk

6.2 Kontakt med pasientene

6.2.1 Før behandlingen starter

Informasjon om studien

Pasientene innkalles til preoperativ poliklinikk før de settes opp til endelig operasjon. Sammen med innkallingen til preoperativ poliklinikk vil de få fylldig informasjon om studien; hva de skal gjøre, hvilke medikamenter som studeres, hvilken smertebehandling de får uansett utfall av randomisering, ulemper og nytte av å delta.

Informert samtykke

Ved preoperativ poliklinikk vil anestesilegen der inkludere eller eventuelt ekskludere pasienten dersom de gir sitt samtykke til å delta. Anestesilegen følger eksklusjonskriteriene som angitt i protokollen. Pasienter som av ulike grunner ikke ønsker å delta i studien registreres også for å kontrollere pasientflyten.

Klinisk undersøkelse

Pasienten undersøkes og vurderes av ortoped i forhold til om det er operasjonsindikasjon.

Registreringsskjema

Etter inklusjon vil en studiemedarbeider fylle ut registreringsskjema (Case Report Form, CRF) med opplysninger om følgende bakgrunnsvariabler:

- alder
- kjønn
- vekt
- høyde
- ASA-klassifisering
- Preoperativ smerte, NRS i hvile og ved mobilisering
- Faste medisiner
- Komorbiditet (Charlsons comorbidity Index)
- pasientens tendens til katastrofetenking i forhold til smerte (pain catastrophising) (validert skjema)
- pasientens barriere mot smertebehandling, og graden av skepsis til å ta smertestillende tabletter (validert skjema)

6.2.2 Under behandlingen

Operasjonstid registreres i CRF. Pasientene får utdelt sin studiemedisin og doserer denne selv to ganger daglig. Første dose studiemedisin tas før operasjonen samme dag. Pasientene besvarer spørreskjema med spørsmål om effekt og bivirkninger daglig til og med dag 8 (enten nettløsning eller papir). Studiemedarbeider vil montere aktivitetsmåler på pasienten på dag to etter operasjonen.

6.2.3 Etter behandlingen

Pasientene gir siste tilbakemelding ved å besvare spørsmålene i sitt skjema (enten nettløsning eller papir) en dag etter at siste dose av forsøksmedikamentet er tatt.

Det gjennomføres et telefonintervju 14 dager postoperativt der de samme spørsmål stilles som i pasientens skjema. Følgende spørsmål kommer i tillegg: Hvor fornøyd er du totalt med smertelindringen etter operasjonen? (Global satisfaction scale, scoringsskala 1-5). Har du brukt ice-band regelmessig etter trening, og synes du dette var smertelindrende? Bruker du andre smertestillende medisiner nå? Skjema for pasientens tendens til katastrofetenking i forhold til smerte (pain catastrophising) fylles ut en gang til. Pasientene blir også spurt om de har rester igjen av studiemedisin, og instrueres om å innlevere disse på et apotek for destruksjon.

Alle pasientene i studien vil også inngå i det ordinære kvalitetsregisteret ved Ortopedisk avdeling. Dette innebærer at de ved 8-ukers kontroll hos fysioterapeut blir scoret for smerte i hvile og mobilisering, Eq5D og Knee Society Score. Data fra denne kontrollen vil brukes i studien.

6.2.4 Ved avbrudd fra studien

Pasienter som ønsker å trekke seg fra studien kan gjøre dette ved å kontakte legen som er ansvarlig for behandlingen (operatør) eller hovedutprøver. Data fra pasienter som trekker sitt samtykke før de mottar studiemedisin vil ikke bli brukt i analysen. Data fra pasienter som avbryter studien etter at de har tatt en eller flere doser studiemedisin vil bli brukt i analysen.

6.3 Kriterier for avbrudd fra studien

Pasienter kan avbryte studien dersom de ønsker det uten å oppgi årsak.

Andre årsaker til avbrudd fra studien er:

- Manglende tillatt mobilisering, for eksempel grunnet peroperative forhold som medfører et forbud fra operatør om full belastning.
- Komplikasjoner som medfører at studiemedikasjon må avbrytes eller oppfølging er umulig. Eksempler på dette kan være reoperasjoner, infeksjoner eller akutte forvirringstilstander. Dette avgjøres av legen som er ansvarlig for behandlingen (operatør).
- Pasienter som får alvorlige eller intolerable bivirkninger relatert til studiemedikasjon avbryter studien. Dette avgjøres av legen som er ansvarlig for behandlingen (operatør).

Ved avbrudd registreres årsak, og data som er samlet inntil avbrudd brukes i analysen. Årsak til avbrudd gjennomgås av en ekstern sakkyndig

6.4 Prosedyre for avbrudd

6.4.1 Pasientavbrudd

Pasienter som avbryter studien uten kjent årsak vil bli fulgt opp med kontroll etter 8 uker hos fysioterapeut, på samme måte som ved ordinær behandling.

Pasienter som avbryter studien grunnet bivirkninger, eller blir tatt ut av studien av ansvarlig lege (operatør) eller forskningsansvarlig vil bli fulgt opp umiddelbart. Årsak til avbrudd gjennomgås av en ekstern sakkyndig.

Pasienter som trekker seg fra studien før start av behandling vil bli erstattet.

6.4.2 Avbrudd av hele studien

Hele studien kan avbrytes av hovedutprøver eller prosjekteier (sponsor) dersom en av følgende faktorer inntreffer:

- Forekomst av alvorlige hendelser som ikke kan forutsees på nåværende tidspunkt alt etter alvorlighetsgrad
- Manglende rekruttering av pasienter
- Problemer med produksjon av studiemedikamenter

Dersom et slikt avbrudd av studien forekommer vil Statens Legemiddelverk og Regional etisk komite underrettes, og årsaken vil bli oppgitt. Dersom studien avbrytes av sikkerhetsmessige hensyn vil Statens Legemiddelverk og Regional etisk komite underrettes innen 15 dager.

6.5 Laborrietester

I denne studien er det kun rutinemessige blodprøver som taes uavhengig av studien i forbindelse med denne type kirurgi som vil bli brukt. Det er følgende prøver: CRP, Hb, Na, K, Cl, kreatinin, karbamid, albumin, trombocytter, HbA1c (tas på preoperativ poliklinikk). På dag 2 etter operasjon kun Hb-kontroll. Kvinner i fertil alder som inkluderes må avlegge graviditetstest.

7 MÅLEMETODER

7.1 Måling av effekt og bivirkninger

Ved å bruke en "dagbok" registrerer pasienten selv symptomer. Dette skjer ved hjelp av et web-basert symptomregistreringssystem. Dette systemet utvikles i prosjektet Eir, som ledes av the European Palliative Care centre (PCR). Pasientene vil også få en papirversjon som en reserveløsning ved tekniske problemer.

Vi vil i hovedsak benytte Numeric rating scale (NRS) som scoringssystem ved registrering av parametere. Dette er et veletablert scoringssystem for både smerte^(x), funksjon og bivirkninger^(x).

Registreringene skal skje daglig til og med dagen etter siste dose studiemedisin, dvs i 8 døgn.

De konkrete spørsmålene til pasientene blir:

Medikamentbruk

Har du tatt studiemedisinen siste døgn som planlagt? Ja/nei

Hvis nei, hvorfor ikke?

- Avkryssingsalternativ:
- glemt
 - ikke vondt
 - for mye bivirkninger
 - kvalme
 - svimmelhet
 - forstoppelse
 - trøtthet/døsighet
 - hodepine

-annet

Har du tatt de faste smertestillende (4 doser paracet og to doser Vimovo®) siste døgn som planlagt? Ja/nei

Hvis nei, hvorfor ikke?

Avkryssingsalternativ: -glemt
 -ikke vondt
 -for mye bivirkninger -kvalme
 -svimmelhet
 -forstoppelse
 -trøtthet/døsighet
 -hodepine
 -annet

Hvor mange tabletter oxynorm har du tatt siste døgn? Svar: tall i antall tabletter

Smerte:

Smerte angis på en skala fra 0 til 10, hvor 0 er ingen smerte og 10 er verst tenkelige smerte.

Hvor mye smerte har du nå når du beveger deg?

Hvor mye smerte har du nå når du er i ro?

Hvor mye smerte har du hatt i gjennomsnitt siste døgn når du beveger deg?

Hvor mye smerte har du hatt i gjennomsnitt siste døgn når du er i ro?

Hvor mye smerte har du hatt på det verste siste døgn?

Bivirkninger:

Hvor kvalm har du vært siste døgn (0 er ingen kvalme og 10 er verst tenkelige kvalme)

Hvor svimmel har du vært siste døgn? (0 er ingen svimmelhet og 10 er verst tenkelige svimmelhet)

Obstipasjon – treg mage

Har du hatt avføring siste døgn? (ja/nei)

Føler du deg forstoppet? (0 er ingen forstoppelse og 10 er verst tenkelige forstoppelse)

Sedasjon

Er du trøtt eller søvnnig? (0 er ingen døsighet og 10 er verst tenkelige døsighet)

Søvn

Har du sovet dårlig siste natt? (0 er best tenkelig søvn og 10 er verst tenkelig søvn)

Hodepine

Hvor vondt har du hatt i hodet i gjennomsnitt siste døgn? (0 er ingen hodepine og 10 er verst tenkelige hodepine)

De samme spørsmålene skal besvares daglig i 8 dager. Den siste dagen kommer et tilleggsspørsmål der pasienten skal angi om han/hun er fornøyd med dataverktøyet som er brukt med tanke på brukervennlighet.

Fra første postoperative dag skal spørsmålene besvares før kl 12.00. Det vil komme mailvarsling til hovedutprøver eller hans stedfortreder dersom en pasient ikke sender inn skjema. Pasientene vil da få en påminnelse om å gjøre sin registrering.

8 OVERVÅKING OG RAPPORTERING MED TANKE PÅ SIKKERHET

Pasientene vil bli orientert om muligheten for bivirkninger. Forventede bivirkninger er nevnt i kapittel 7. Graden av bivirkninger mellom de tre studiegruppene er et av formålene med studien. Dersom pasientene får andre uventede bivirkninger eller forventede bivirkninger med høy alvorlighetsgrad, skal de raskt ta kontakt med hovedutprøver. Kontaktdetaljer (navn, telefonnummer, mail) vil være tilgjengelig i informasjonen pasienten har fått skriftlig, men også på selve glasset med studiemedisin.

I denne studien ønsker vi å dokumentere graden av forventede bivirkninger. Alle bivirkninger og uønskede hendelser ønskes derfor dokumentert og rapportert.

8.1 Definisjoner

8.1.1 Uønsket medisinsk hendelse (Adverse Event) (AE)

En AE er en uønsket medisinsk hendelse hos en pasient som får et farmasøytisk produkt og har ikke nødvendigvis en sammenheng med behandlingen som pasienten har fått.

En uønsket medisinsk hendelse kan derfor være ethvert uheldig eller uønsket funn (inkludert unormale laboratoriefunn) eller symptom, eller sykdom assosiert med bruk av et medisinsk produkt, uavhengig om det er en sammenheng eller ikke mellom hendelsen og bruken av det medisinske produktet.

Begrepet uønsket medisinsk hendelse inkluderer både alvorlige (Serious Adverse Events – SAE) og ikke-alvorlige uønskede hendelser.

8.1.2 Alvorlig uønsket medisinsk hendelse (Serious Adverse Event) (SAE)

En uønsket medisinsk hendelse uansett dose studiemedisin som:

- Gir dødsfall
- Er livstruende
- Medfører sykehusinnleggelse eller forlenger sykehusoppholdet
- Gir varige eller alvorlige men
- Gir genetisk skade eller fødselsskade
- Er en viktig hendelse som kan sette pasienten i fare eller krever tiltak for å unngå noen av utfallene som nevnt ovenfor.

En medisinsk og vitenskapelig vurdering skal gjøres for å bedømme alvorlighetsgraden i hvert enkelt tilfelle. Viktige medisinske hendelser trenger ikke å være livstruende eller medføre død eller sykehusinnleggelse, men kan sette

pasienten i fare eller kreve tiltak for å hindre noen av de ovenfor nevnte utfall. I slike situasjoner, og i tvilstilfeller, skal hendelsen regnes som en alvorlig uønsket medisinsk hendelse (SAE). Sykehusinnleggelse av administrative årsaker (for observasjon eller av sosiale grunner) kan tillates og kvalifiserer ikke til å være en alvorlig bivirkning (SAE).

8.1.3 Alvorlig og uventet bivirkning - Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction (SUSAR)

Bivirkning (Adverse Reaction): enhver uønsket eller uheldig effekt av ett medikament gitt i normal dose

Uventet bivirkning (Unexpected Adverse Reaction): en bivirkning som er mer uttalt eller av et annet slag enn forventet ut fra informasjonen om medikamentet

Alvorlig og uventet bivirkning (Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction): Alvorlig uønsket medisinsk hendelse (SAE) (se kap 8.1.2) som er uventet som definert i kap 8.2 og kan være forårsaket av studiemedisinen.

8.2 Forventede uønskede hendelser/Expected Adverse Events

Forventede bivirkninger av forsøksmedikamentene:

- Kvalme
- Svimmelhet
- Obstipasjon
- Sedasjon
- Hodepine

Disse bivirkningene skal registreres i pasientens registreringsskjema (CRF). De er oppgitt i Felleskatalogteksten for medikamentene.

8.3 Tidsperiode for rapportering av bivirkninger (AE og SAE)

Rapportering og dokumentering av bivirkninger (AE og SAE) vil for hver pasient begynne ved oppstart med studiemedisin. Den vil fortsette frem til intervjuet 7 dager etter siste dose av studiemedisin.

Under studien vil alle bivirkninger (AE og SAE) aktivt følges opp for hver enkelt pasient til problemet er løst eller man konkluderer med at bivirkningen ikke vil gå over fordi den skyldes underliggende sykdom. Man vil aktivt prøve å hjelpe pasienten selv om bivirkningen fortsetter etter at studien er avsluttet.

8.4 Registrering av uønskede medisinske hendelser

Dersom pasienten opplever uønskede medisinske hendelser vil følgende informasjon dokumenteres i registreringsskjemaet (CRF):

- Type uønsket medisinsk hendelse vil bli beskrevet i presis standardisert medisinsk terminologi.
- Varigheten vil bli beskrevet i dager.
- Intensiteten vil bli beskrevet med bruk av Numeric rating scale (NRS) med verdi fra 0 til 10
- Sammenhengen mellom studiemedisinen og den uønskede medisinske hendelsen vil bli klassifisert som en av følgende:

Ingen sammenheng:

Det er ingen sammenheng i tid mellom inntatt studiemedisin (for tidlig eller for sent eller ingen studiemedisin tatt) og den uønskede medisinske hendelsen, eller det er en sannsynlig årsakssammenheng mellom bivirkningen og andre medisiner, sykdommer eller forhold.

Lite sannsynlig sammenheng:

Det er sammenfall i tid med inntak av forsøksmedisin og den uønskede medisinske hendelsen, men ingen sannsynlig årsakssammenheng.

Mulig sammenheng:

Det er en sannsynlig årsakssammenheng mellom forsøksmedisinen og den uønskede medisinske hendelsen. Effekten av seponering/endt forsøksperiode er uklar.

Sannsynlig sammenheng:

Det er en sannsynlig årsakssammenheng mellom forsøksmedisinen og den uønskede medisinske hendelsen. Den uønskede medisinske hendelsen forsvinner ved seponering/endt forsøksperiode.

Definitiv sammenheng:

Det er en definitiv årsakssammenheng mellom forsøksmedisinen og den uønskede medisinske hendelsen.

- Hva som blir gjort i forhold til pasienten
- Utfallet av den uønskede medisinske hendelsen – om pasienten lider varige men eller ikke

Det er viktig å skille mellom alvorlige og kraftige bivirkninger. Grad av bivirkning er et uttrykk for intensiteten av bivirkningen (mer eller mindre kraftig/uttalt), mens alvorlighet er definert av kriteriene nevnt under punkt 8.1.2. En kraftig bivirkning er ikke nødvendigvis alvorlig.

8.5 Rutiner for rapportering

8.5.1 Uønskede medisinske hendelser og alvorlige uønskede medisinske hendelser (AEs and SAEs)

Alle uønskede medisinske hendelser og alvorlige uønskede medisinske hendelser som definert under punkt 8.1 vil bli registrert i pasientens registreringsskjema (CRF).

Alvorlige uønskede medisinske hendelser må rapporteres av hovedutprøver til prosjekteier/sponsor innen 24 timer etter at hovedutprøver har fått kjennskap til hendelsen. Alle alvorlige uønskede medisinske hendelser må rapporteres i eget skjema for alvorlige uønskede medisinske hendelser og i pasientens registreringsskjema (CRF). Skjema for alvorlige uønskede medisinske hendelser må fylles ut, signeres og sendes til prosjekteier/sponsor, og om nødvendig følges opp med en detaljert, skriftlig rapport. Rapporten skal inneholde pasientens studienummer.

Prosjekteier/Sponsor har en detaljert oversikt over alle uønskede medisinske hendelser som rapporteres fra hovedutprøver, og gjør en evaluering av disse med henblikk på alvorlighetsgrad, årsak og om de er forventet.

8.5.2 Alvorlige og uventede bivirkninger - SUSARs

SUSARs vil bli rapportert til Statens Legemiddelverk og Etisk komite (REK-Midt) etter følgende tidsfrister:

1. Dødelig eller livstruende alvorlig og uventet bivirkning: Hovedutprøver informerer prosjekteier/sponsor snarest mulig. Prosjekteier/sponsor varsler videre Statens Legemiddelverk og Etisk komite (REK-Midt) snarest mulig og senest innen 7 dager. Relevant informasjon om oppfølging og forløp sendes inn snarest mulig og senest innen 15 dager.

2. Andre alvorlige og uventede bivirkninger: Hovedutprøver informerer prosjekteier/sponsor snarest mulig. Prosjekteier/sponsor varsler videre Statens Legemiddelverk og Etisk komite (REK-Midt) snarest mulig og senest innen 15 dager.

Alvorlige medikamentreaksjoner (SUSARs) meldes med bruk av skjema CIOMS Form I

8.5.3 Årlig rapportering/Annual Safety Report

Det vil sendes inn årlig rapport til Statens Legemiddelverk ved bruk av Legemiddelverkets Årsrapportsskjema.

8.5.4 Rapport etter endt studie/Clinical Study Report

Uønskede medisinske hendelser som registreres under studien vil bli grundig drøftet i artikkelen som følger etter studien.

8.6 Nødprosedyrer

Ved behov for akutt hjelp i studieperioden kan pasientene ta direkte kontakt med sykehusavdelingen der de er operert eller hovedutprøver. Kontaktdetaljer er oppgitt både i informasjonsskriv og på glasset med studiemedisin.

Ved behov for å avblinde studiemedisin (bryte koden) har sykehusapoteket ved St. Olav et døgnbemannet system for dette.

9 DATAHÅNDTERING OG -OVERVÅKING

9.1 Pasientenes registreringsskjema (CRFs)

Faste prosjektmedarbeidere vil registrere pasientenes bakgrunnsvariabler (demografi) (se punkt 6.1) i pasientens registreringsskjema. Pasientene registrerer selv de ønskede variablene som nevnt i avsnitt 7. Hovedutprøver påser at informasjonen som registreres er komplett, nøyaktig og blir gjort i tide, og skal signere for dette. Dersom en registrering utelates eller korrigeres skal årsaken til dette oppgis.

Etter endt studie skal databasen med alle opplysninger brukt i studien arkiveres.

9.2 Pasientens journal

I pasientens journal skal det oppgis at pasienten deltar i denne studien, og pasientens studiekode oppgis. Kontaktinformasjon til hovedutprøver samt informasjon om hvilke studiemedikamenter som inngår i studien vil også finnes der. Det vil være datert informasjon om når pasienten starter og slutter med studiemedisin. Dersom pasienten får bivirkninger som gjør at studien avbrytes, vil dette journalføres.

9.3 Monitorering

Studien vil monitoreres av en erfaren klinisk monitor ved Enhet for anvendt klinisk forskning ved NTNU (AKF) som vil kontrollere følgende:

- Prosessen med informert samtykke.

- Rapportering av bivirkninger og andre sikkerhetsparametere
- Etterlevelse av protokollen
- Oppdatering av dokumentasjon for relevante myndigheter
- Korrekt rekruttering av pasienter
- At utfylling av pasientregistreringsskjema (CRF) kommer fra reelle pasienter (source data verification (SDV))

Prosjekteier, Regional etisk komite og Statens legemiddelverk eller annen godkjent internasjonal legemiddelmyndighet vil få tilgang til studiedata dersom de ønsker det.

9.4 Konfidensialitet

Forskningsansvarlig skal sørge for en sikker oppbevaring av pasientidentifikasjon og pasientenes behandlingskode. Studiedata skal oppbevares i 15 år etter at studien er avsluttet. All informasjon fra studien skal oppbevares på et sikkert sted utilgjengelig for uvedkommende.

9.5 Håndtering av database og informasjonssikkerhet

Alle data fra studien blir lagt inn i en sikret database som opprettes ved St. Olavs hospital. Tilgang til denne sikres med egen pålogging og passord. Koblingsnøkkel for pasientidentifikasjon lagres i en separat mappe med egen tilgang. Databasen lagres i 15 år.

Pasientene sender inn svar på spørsmål om medikamentbruk, smerte og bivirkninger direkte til en sikret database via internett. De får sin unike brukeridentitet og eget passord. Informasjonen som sendes over internett vil ikke være mulig å spore tilbake til pasienten uten tilgang til koblingsnøkkel.

Data som sendes inn lagres i en Excel eller SPSS-fil.

Andre data fra pasientenes registreringsskjema, som for eksempel demografi, fylles ut av studiemedarbeider med spesielt ansvar for dette. Pasientens samme unike brukeridentitet brukes ved lagring av denne informasjonen.

10 STATISTISK METODE OG ANALYSE

10.1 Styrkeberegning

Med en styrke på 0,9 og et signifikansnivå på 0,05 har vi beregnet at vi vil finne forskjeller på over 0,5 i gjennomsnittlig smertescore ved mobilisering i måleperioden på 8 døgn med 39 pasienter i hver gruppe. Grunnlag for styrkeanalysen med en gjennomsnittlig smertescore ved mobilisering på 3,99 og standardavvik 1,85 er hentet 2. postoperative dag fra ortopedisk avdelings eget kvalitetsregister (171 pasienter operert med primær kneprotese i perioden april 2013 til april 2014). Smertescore er ikke tidligere målt daglig over en periode på 8 døgn, og det er derfor en viss usikkerhet med hensyn til forventet smertescore og standardavviket. Vi planlegger derfor å inkludere 50 pasienter i hver gruppe.

En forskjell i smertescore på 0,5 hver dag kan synes som en liten forskjell sammenlignet med tradisjonelle smertestudier. Her er det derimot en gjennomsnittlig forskjell i smerte ved mobilisering hver dag i en periode på 8 dager som er gjenstand for beregningen, og derfor betraktes en forskjell på 0,5 som klinisk relevant. En vil beregne arealet under kurven (AUC) slik at man får ett tall som representerer smertebelastningen for pasienten i den første postoperative uken. Det er store forskjeller mellom pasienter på når de har mest vondt etter en operasjon. For de fleste typer kirurgiske operasjoner er det vanlig at smertene er mest intense de første 1-2 dagene, for så gradvis å avta. For pasienter som opereres med en primær kneprotese er det mer vanlig at smertetoppen kommer senere enn dette. Det blir derfor viktig å registrere smerten daglig over en lengre periode.

Verktøyet som er brukt i styrkeberegningen er Stata 13.1 Power, en one-way anova analyse.

10.2 Randomisering

10.2.1 Allokering- sekvensgenerering

Vi vil bruke en forhåndsrandomisert liste laget av en datamaskin

Det vil være lik mulighet for behandling (samme størrelse på gruppene)

Vi vil bruke blokkrandomisering

10.2.2 Allokering- prosedyre for randomisering av pasient

Randomiseringen gjøres ved å legge inn pasienten i en database. Ut fra en forhåndsrandomisert liste får man ut ett studienummer. Medikamentet for dette studienummeret utleveres av sykehusapoteket. Studienummer får pasienten på preoperativ poliklinikk etter inklusjon.

10.2.3 Blinding og avblinding i krisesituasjoner

Pasient og behandler er blindet for hvilket studiemedikament pasienten får. Hovedutprøver og studiemedarbeidere vil også være blindet.

Avblinding i krisesituasjoner gjøres ved å kontakte sykehusapotekets døgnbemannede vaktordning for farmasøyt, som har tilgang til koblingsnøkkel. Pasientens studienummer, som står skrevet på hver enkelt pasients registreringsskjema og medikamentboks, oppgis og da har farmasøyt tilgang til informasjonen om hvilket medikament pasienten har fått. Avblinding avgjøres etter vurdering fra behandlende lege (operatør) eller hovedutprøver, eventuelt etter konferering med eksternt sakkyndig (extern clinical expert).

10.3 Statistisk analyse

Data fra alle inkluderte pasienter, med unntak av de som trekker sitt samtykke før de mottar studiemedisin, vil inngå i analysen. For pasienter som avbryter studien vil data som er samlet inntill avbrudd brukes i analysen.

Statistisk analyse vil skje etter at siste pasient er avsluttet.

For analysen av hovedendemål vil statistikeren være blindet for studiemedikasjon for hver gruppe.

Hovedendemål vil være numerisk smerte score, Numeric Rating Scale (NRS) for smerte ved mobilisering gjennom siste døgn målt daglig i 8 dager, og en vil beregne arealet under kurven (AUC) slik at man får ett tall som representerer smertebelastningen for pasienten i den første postoperative uken.

Delendemål vil være smerter i hvile, verste smerte siste døgn, søvnkvalitet, bivirkninger i form av kvalme, obstipasjon, svimmelhet, trøtthet og hodepine. Alle disse parameterne vil rangeres på en skala fra 0 til 10, og alle parameterne vil registreres hver dag i 8 dager samt på 14. dag postoperativt. En vil beregne arealet under kurven (AUC) slik at man får ett tall som representerer hver enkelt parameter.

Null-hypotesen er at det ikke vil være forskjell i smerteopplevelse mellom gruppene.

11 PROSJEKTORGANISERING

11.1 Delegering av oppgaver

Hovedutprøver er ansvarlig for delegering av oppgaver i forbindelse med studien. Hovedutprøver skal føre en oppdatert liste over involvert personell og hvilke oppgaver de har. Hovedutprøver skal sørge for relevant opplæring for disse, og informere disse om eventuell ny relevant informasjon under studien.

11.2 Etterlevelse av protokoll

Hovedutprøver har ansvar for at protokollen følges. Avvik fra protokollen vil bli registrert og rapportert i sluttrapporten.

11.3 Endring av protokoll

Dersom studieprotokollen endres, må endringen eller den nye protokollversjonen sendes og godkjennes av Regional Etisk komite og Statens Legemiddelverk.

11.4 Tilsyn og inspeksjon

Statens Legemiddelverk og Regional etisk komite kan besøke studiestedet for inspeksjon, inkludert verifisering av kildedata. Sponsor/Prosjekteier kan utføre tilsyn. Formålet med inspeksjon og tilsyn er en systematisk og uavhengig undersøkelse av studien og studierelaterte aktiviteter, om studien og intervensjonen går etter protokollen og følger retningslinjer for god klinisk praksis (ICH GCP), og om innsamling av data, analyse og rapportering skjer etter protokollen og retningslinjer for god klinisk praksis (ICH GCP).

12 ETISKE VURDERINGER OG PASIENTIDENTIFISERING

Studien vil gjennomføres etter etiske prinsipper nedfelt i Helsinkideklarasjonen og i samsvar med god klinisk praksis (ICH/Good Clinical Practice)

12.1 Etiske vurderinger og godkjenning fra etisk komite

Alle de tre ulike behandlingsoptionene; depot tapentadol, depot oxycodone og oxycodone ved behov; har vært brukt i klinisk virksomhet på St. Olavs Hospital i ulike perioder de siste årene.

Før innføringen av fast-track prosjektet for leddproteser som startet ved St. Olav i 2010 var depot oxycodon 10 mg x 2 en del av standardbehandlingen. Denne behandlingen er fortsatt standard på flere store protese-klinikker i Norge. Ved innføring av fast track prosjektet i 2010 ble standard smertebehandling gjort om til fast premedikasjon med multimodal analgesi, bestående av dexametason, NSAIDs og Acetaminophen. Videre smertebehandling besto av Acetaminophen og NSAIDs fast, og opioid ved behov. Man ønsket å minimalisere risiko for bivirkninger som svimmelhet og kvalme da dette ville hindre mobilisering, og dermed ble fast depot-opioid fjernet fra regimet. Imidlertid har man nå et ønske om å bedre smertelindringen for en større del av pasientpopulasjonen, da det kan virke som om en for stor andel pasienter har for mye smerter uten fast depot-opioid. Som et ledd i dette ble depot tapentadol 50 mg utprøvd i en pilotstudie fra 2. april 2014 med til nå ca 70 pasienter som ble evaluert med telefonintervju, hovedsakelig med fokus på om smertebehandlingen var bra nok og om det forekom uønskede bivirkninger. Resultatene av denne pilotstudien tyder på at behandlingen både var bra og sikker.

Alle pasienter har tilgang på ekstra smertestillende ved behov slik at alle tre gruppene vil ha tilbud om en adekvat og tilstrekkelig smertebehandling

Deltagelse i studien er frivillig. Alle pasienter som blir spurt om å delta i studien vil få muntlig og skriftlig informasjon, samt signere samtykkeskjema. Det vil også bli gitt informasjon om at deltagerne på et hvilket som helst tidspunkt kan

trekke seg fra studien uten at det vil få konsekvenser for den behandlingen og oppfølgingen de vil motta ved sykehuset. Data som innhentes vil bli behandlet konfidensielt. Samtykke til deltakelse dokumenteres skriftlig.

Protokollen, inkludert pasientinformasjon og skjema for samtykke, må godkjennes av etisk komite før inkludering av pasienter i studien. Første versjon av denne protokollen er allerede godkjent av Regional etisk komite.

Protokollen vil bli registrert på www.clinicaltrials.gov før inklusjon av første pasient. Protokollen vil også vurderes av klinikkens forskningsutvalg, og i FOR (fremtidens operasjonsrom) forskningsråd før oppstart av studien.

12.2 Pasientidentifisering

Hovedutprøver har en liste over alle pasienter som inngår i studien med personnummer, fullt navn og adresse.

Pasientene kan identifiseres i sitt registreringsskjema med hjelp av koblingsnøkkel. Koblingsnøkkel oppbevares av Sykehusapoteket, der vakthavende farmasøyt har tilgang.

13 FINANSIERING

Studien finansieres av ordinære driftsmidler og forskningsmidler tildelt fra Forskningsavdelingen ved St. Olavs Hospital.

14 FORSIKRING

Hovedutprøver har tegnet medlemskap i Legemiddelansvarsforeningen, og pasientene som inngår i studien vil være dekket av denne forsikringen.

15 PUBLIKASJONER

Resultatene fra studien vil publiseres i internasjonalt peer-reviewed tidsskrift og presenteres på konferanser nasjonalt og internasjonalt.

Det er planlagt flere publikasjoner som resultat av studien.

Første publikasjon vil fokusere på eventuelle funn om forskjeller mellom de tre smertebehandlingsregimene, og hvilken medikamentell smertebehandling som er best egnet etter en primær kneproteseoperasjon.

Andre publikasjon vil fokusere på grad av katastrofetenking med hensyn til smerte hos pasientene preoperativt, og om dette endrer seg i ulik grad mellom gruppene etter studieperioden som en følge av ulik kvalitet på smertebehandlingen.

Tredje publikasjon vil fokusere på pasienters barriere mot smertebehandling målt preoperativt, om dette påvirker i hvilken grad pasienter tar studiemedikasjon og behovsmedikasjon i forhold til rapportert smerte.

Fjerde publikasjon vil fokusere på evalueringen av dataverktøyet

Femte publikasjon vil fokusere på aktivitetsnivået i de ulike gruppene målt ved aktivitetsmåler sammenlignet med smertenivået i gruppene.

Resultatene vil også formidles til Statens Legemiddelverk og Regional Etisk komite.

16 REFERANSER

Se appendix B

17 VEDLEGG

A Forslag til etikett på studiemedisin og sammendrag av farmasøytisk og kjemisk dokumentasjon

B Referanser

APPENDIX A

Etikettforslag TPO 150
Studiekode: 2015-000295-94

Etikett-del 1): Felles etikett-del (lik for alle enhetene)

TIL KLINISK UTPRØVING
Studiekode: 2015-000295-94
Utprøver: Overlege Torbjørn Rian
Avd. for Anestesi -
Seksjon for ortopedisk anestesi
St.Olavs Hospital
Olav Kyrres gt 17
7006 Trondheim
Tlf.: 06800, mob.nr.: (+47)47287553

Etikett-del 2) Pasientspesifikk del.

***Stolpe:** 14 kapsler Tapentadol depot 50 mg/
Oxycodon depot 10 mg/Placebo
(vertikal) **Pasientnr.:**
BRUKSANVISNING
1 kapsel om morgenen og
1 kapsel om kvelden. Tas i 7 dager
Oppbevares tørt og lysbeskyttet i original-
emballasjen og ved temp. mellom +15 og 25°C
Oppbevares utilgjengelig for barn

***Stolpen: (På pasientspesifikk del – vertikalt i venstre side)**
Kragerø Tablettproduksjon as
P.nr.:(for alle preparatene)
Utløpsdato:

Det vil bli satt på en streif-etikett med tekst «Svelges hele» på hver boks

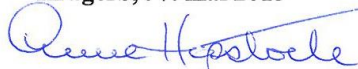
MERK:

Etiketten blir en felles etikett 40 x 120 mm med den Pasientspesifikke delen (Etikett 2) i venstre side og høyre del av etiketten er Felleetiketten (nr. 1). Det er et klart skille mellom de to etikett-delene.

Etikettprøve:

Kragerø Tablettproduksjon AS P.nr.: Utløpsdato:	14 kapsler Tapentadol depot 50 mg/ Oxycodon depot 10 mg/Placebo	TIL KLINISK UTPRØVING Studiekode: 2015-000295-94
	Pasientnr.:..... BRUKSANVISNING: 1 kapsel om morgenen og 1 kapsel om kvelden. Tas i 7 dager Oppbevares tørt og lysbeskyttet i original- emballasjen og ved temp.mellom +15 og 25°C Oppbevares utilgjengelig for barn	Utprøver: Overlege Torbjørn Rian Avd. for Anestesi Seksjon for ortopedisk anestesi St. Olavs Hospital Olav Kyrresgt. 17 7006 Trondheim Tlf.nr.: 06800 Mob.nr. (+47)47287563

Kragerø, . 7. mai 2015



Anne Hopstock
Cand. Pharm.
Kragerø Tablettproduksjon AS

SAMMENDRAG AV FARMASØYTISK OG KJEMISK DOKUMENTASJON
-VEDLEGG TIL MELDING OM KLINISK UTPRØVING AV LEGEMIDLER

UTPRØVINGSPREPARAT

Navn: Palexia depot
Kodenavn:
Legemiddelform og styrke(r): tablett 50 mg
Virkestoff: tapentadol

SAMMENLIGNINGSPREPARAT

Navn: Oxycontin
Legemiddelform og styrke: depottablett 10 mg
Virkestoff: Oxycodon

PLACEBO-PREPARAT

Navn: Placebo 8 mm
Legemiddelform: tablett

UTPRØVINGEN

EUDRACT-nummer: 2015-000295-94

Utpøvingsfase (I – IV): IV

Tidligere studier utført i Norge (angi Legemiddelverkets saksnummer) eller i utlandet:
Preparatets utvikling (sammenligning med preparat benyttet i tidligere studier):

UTPRØVINGSPREPARAT

S VIRKESTOFF

S.1 GENERELL INFORMASJON

Kjemisk navn: tapentadol

Strukturformel: C₁₄H₂₃NO

S.2 TILVIRKNING

Tilvirker(e): Grünenthal

Kvalitet (spesifikasjoner) og kontroll av råvarer/utgangsmaterialer (starting materials)

Syntesemetode og/eller isoleringsmetode/genetisk utvikling

Kontroll av mellomprodukt med parametere testet, analysemetode og grenser

S.3 KARAKTERISERING

Metoder brukt til strukturbestemmelse/karakterisering
Stereokjemi og polymorfi (hvis relevant)
Forurensinger

S.4 KONTROLL AV VIRKESTOFF

Spesifikasjonstabell med parametere testet, analysemetode og grenser
Begrunnelse for spesifikasjonene
Beskrivelse av analysemetoder
Validering av metoder brukt til bestemmelse av identitet, renhet og kvantitet
Batch-analyser

S.5 REFERANSEMATERIALE ELLER STANDARDER

S.6 EMBALLASJE

S.7 STABILITET

Holdbarhetsdata/diskusjon
Forslag til holdbarhetstid og oppbevaringsbetingelser

P.1 BESKRIVELSE OG SAMMENSETNING AV PREPARAT:

Styrke 50 mg	Batch	kapsel	Referanse/ standard
Substansnavn tapentadol	Mengde	Mengde	
			Spc produsent
Palexia depot	700	1	
Capsugel DB-caps size AAel Swedish Orange	700	1	CoA fra produsent ettersendes
Total mengde	700	1	

P.2 FARMASØYTISK UTVIKLING

P.3 TILVIRKING

Tilvirker(e): Kragerø Tablettproduksjon AS

GMP-status/tilvirkertillatelse: gyldig til 13. april 2018

Kort beskrivelse av metode: Innkapsling av Palexia depot 50 mg i Capsugel DB-caps Swedish Orange size AAel – 1 tablett i hver kapsel.

Dispensering i Notalo tablettboks/lokk 50 ml/34 mm 14 kapsler i hver boks

Prosessvalidering/prosesskontroller

P.4 KONTROLL AV HJELPESTOFFER

For hjelpestoffer uten farmakopé- referanse, oppgi spesifikasjonstabell med parametere testet, analysemetode og grenser

P.5 KONTROLL AV PREPARAT

Spesifikasjonstabell med parametere testet, analysemetode og grenser

Beskrivelse av analysemetoder

Validering av metoder brukt til bestemmelse av identitet og mengde virkestoff

Batch-analyser :Henfallstid, massevariasjon, sluttkontroll

P.6 REFERANSEMATERIALE ELLER STANDARDER

P.7 EMBALLASJE

Emballasjetype Nolato tablettboks/lokk 50 ml/34 mm

Pakningsstørrelse(r): 14 kapsler

P.8 HOLDBARHET OG OPPBEVARINGSBETINGELSER

Holdbarhetsdata/diskusjon: Vurderes i forhold til holdbarhet av innsatsfaktorer

Forslag til holdbarhetstid og oppbevaringsbetingelser

Holdbarhet: Maksimalt lik korteste holdbarhet på innsatsfaktorer.

Oppbevaring: Oppbevares i utleveringsemballasjen, ved høyst + 25 C

Oppbevares utilgjengelig for barn

A.2 PREPARATETS SIKKERHET MED HENSYN PÅ SMITTESTOFFER

risikovurdering

SAMMENLIGNINGSPREPARAT

Preparat: Oxycontin 10 mg «Mundipharma» depottablett

Virkestoff: Oxycodon

Strukturformel: $C_{18}H_{21}NO_4$

Styrke 10mg	Batch	kapsel	Referanse/ standard
Substansnavn oxycodon	Mengde	Mengde	
Oxycontin	700	1	Spc produsent
Capsugel DB-caps size AAel Swedish Orange	700	1	CoA fra produsent ettersendes
Total mengde	700	1	

FARMASØYTISK UTVIKLING

TILVIRKING

Tilvirker(e): Kragerø Tablettproduksjon AS

GMP-status/tilvirkertillatelse: gyldig til

Kort beskrivelse av metode: Innkapsling av Oxycontin 10 mg i Capsugel DB-caps Swedish Orange size AAel – 1 tablett i hver kapsel. (ref utprøvningspreparat)
Dispensering i Nolato tablettboks/lokk 50 ml/34 mm 14 kapsler i hver boks

KONTROLL AV PREPARAT

| Spesifikasjonstabell med parametre testet, analysemetode og grenser
Beskrivelse av analysemetoder
Validering av metoder brukt til bestemmelse av identitet og mengde virkestoff
Batch-analyser :Henfallstid, massevariasjon, sluttkontroll

EMBALLASJE

Emballasjetype Nolato tablettboks/lokk 50 ml/34 mm

Pakningsstørrelse(r): 14 kapsler

HOLDBARHET OG OPPBEVARINGSBETINGELSER

Holdbarhetsdata/diskusjon: Vurderes i forhold til holdbarhet av innsatsfaktorer

Forslag til holdbarhetstid og oppbevaringsbetingelser
Holdbarhet Maksimalt lik korteste holdbarhet på innsatsfaktorer

Oppbevaring: Oppbevares i utleveringsemballasjen, ved høyst + 25 C
Oppbevares utilgjengelig for barn

PLACEBO-PREPARAT

SAMMENSETNING

Styrke	Batch	Tablett	Referanse/ standard
Substansnavn	Mengde	Mengde	
Lactosum monohydr. 0,15 mm	39,2 g	56 mg	Ph.Eur
Maydis amylum	81,2 g	116 mg	Ph.Eur
Gelatina 0,7 mm	0,98 g	1,4 mg	Ph.Eur
(Sterilt vann	22,4 g	32 mg)	Ph.Eur
Magnessi stearas	0,462g	0,66 mg	Ph.Eur
Silica colloid. anhydr	0,462g	0,66 mg	Ph.Eur
Cellulosum micr.	3,70 g	5,28 mg	Ph.Eur
Total mengde	126 g	180 mg	
Capsugel DB-caps Swedish Orange size AAel	700	1	CoA produsent
Totalt	700	1	

TILVIRKING

Kort beskrivelse av metode (dersom preparatet er sterilt eller aseptisk fremstilt)

SPEKIFIKASJONER

Spesifikasjonstabell med parametere testet, analysemetode og grenser. Et minimumskrav er kontroll av utseende og identitet, samt renhet dersom preparatet er sterilt.

EMBALLASJE

Pakningsstørrelse(r): Se utprøvn.preparat/sammenlign.preparat

HOLDBARHET OG OPPBEVARINGSBETINGELSER

Forslag til holdbarhetstid og oppbevaringsbetingelser
Se utprøvningspreparat/sammenlign.preparat

Oppbevaring: Se utprøvningspreparat/sammenlign.preparat

UNDERSKRIFT

Dateres og underskrives av den(de) som er ansvarlig for dokumentets innhold

Kragerø, 27. april 2015



Anne Hopstock
Cand.pharm/QP

KOMMENTARER OG KONKLUSJON

(skrives av Statens legemiddelverk)

APPENDIX B

- ⁱ The Norwegian Arthroplasty Register, *Report 2012*, 2012, The Norwegian Arthroplasty Register: Bergen, Norge.
- ⁱⁱ K. Hval et al, Additional post-operative analgesic effect of dexamethasone when given together with paracetamol and coxib before breast surgery, *Anesthesia and Analgesia* 2007;105:481-6
- ⁱⁱⁱ Tzschentke et al, (-)-(1R,2R)-3-(3-Dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-propyl)-phenol hydrochloride (tapentadol HCl): a novel μ -opioid receptor agonist/norepinephrine reuptake inhibitor with broad-spectrum analgesic properties, *J Pharmacol Exp Ther* 2007;323:265–76
- ^{iv} G. Niemi, H. Breivik, Epinephrine Markedly Improves Thoracic Epidural Analgesia Produced by a Small-Dose Infusion of Ropivacaine, Fentanyl, and Epinephrine After Major Thoracic or Abdominal Surgery: A Randomized, Double-Blinded Crossover Study With and Without Epinephrine, *Anesthesia and Analgesia* 2002; 94:1598-1605
- ^v M. Curatolo et al, Epidural Epinephrine and Clonidine: Segmental Analgesia and Effects on Different Pain Modalities, *Anesthesiology* 1997; 87:785-794
- ^{vi} Lynn Webster, Efficacy and Safety of Dual-Opioid Therapy in Acute Pain, *Pain Medicine* 2012; 13: S12–S20
- ^{vii} N.Vadivelu et al, Tapentadol extended-release for treatment of chronic pain: a review, *Journal of Pain Research* 2011;4 pp211-218
- ^{viii} R. Kleinert et al, Single Dose Analgesic Efficacy of Tapentadol in Postsurgical Dental Pain: The Results of a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study, *Anesth Analg* 2008;107:2048-55
- ^{ix} H. Breivik et al, Assessment of pain, *BJA* 2008; 101 (1): 17–24
- ^x Bergh I, Aass N, Haugen D, Kaasa S, Hjermsstad MJ. Symptomkartlegging i palliativ medisin. Tidsskrift for Den norske legeforening 2012 132:18-9