

Studieinstruktion för I-Stroke II

Vilka kan ingå i studien?

Inklusionskriterier:

- 1) Klinisk diagnos av ischemisk stroke som leder till mätbara neurologiska bortfallssymtom, som uppgå till 6 punkter eller högre på National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) score
 - a) vid randomisering om inte rekanaliserande behandling skett
 - b) innan iv trombolys eller trombektomi i de fall endast en av de behandlingarna görs
 - c) innan iv trombolys om både trombolys och trombektomi behandling sker
- 2) 18 - 89 års ålder.
- 3) Patienten randomiseras så snart som möjligt men inte senare än 8 timmar efter symtomdebut / senast sedd utan aktuella strokesymtom, så kallad last known well. Patienter som vaknar med ett strokesymtom, så kallad wake up stroke (WUS) som kan randomiseras inom 6 timmar från uppvaknandet förutsatt att övriga kriterier är uppfyllda.
 - a) Om patienten får iv trombolys som enda rekanaliserande behandling, ska patienten randomiseras och studieläkemedlet administreras inom en timme efter avslutad iv trombolys
 - b) Om patienten får trombektomi (med eller utan föregående iv trombolys), ska patienten randomiseras inom två timmar efter avslutad trombektomi och studieläkemedlet administreras så snart som möjligt efter randomisering.
- 4) Trombolys ska om den utförs, ske i överenskommelse med den senaste European Stroke Organisation guidelines (se ref 47 i studieprotokoll) och påbörjas inom 4,5 timmar efter insjuknandet.
- 5) Trombektomi ska, om den utförs, ske i överenskommelse med den senaste publicerade European Stroke Organisation guidelines (se ref 48 i studieprotokoll) och åtminstone uppfylla följande kriterier
 1. a) bekräftad diagnos på datortomografisk angiografi (CTA), eller magnetisk resonansangiografi (MRA) av manifest ocklusion av första två segmenten av arteria cerebri media (M1 eller M2) eller terminala delen av arteria carotis interna, första segmentet av arteria carotis anterior (A1), första segmentet av den posterior cerebrala artären (P1) eller arteria basilaris som överensstämmer med de kliniska symptomen.

b) trombektomi har initierats inom 8 timmar efter symtomdebut (definierat som start med punktion av ljumskartären)

6) Patienten har efter information medgivit deltagande i studien inklusive datainhämtning och uppföljningsprocesser genom skriftligt samtycke.

- Vilja och förmåga att följa studieprotokoll.

Exklusionskriterier:

1) Allvarlig stroke med infarktförändring motsvarande mer än 1/3 av arteria cerebri medias territorium eller 1/2 av annat kärlterritorium.

2) Kända allvarliga funktionshinder (mRS ≥ 2) före aktuell stroke.

3) Allvarliga sjukdomstillstånd såsom avancerad demens (uppskattning före stroke om i övrigt frisk), dödlig sjukdom, och andra allvarliga medicinska tillstånd med förväntad livslängd mindre än 6 månader.

4) Akut bukspottkörtelinflammation.

5) Allvarlig leverdysfunktion, inklusive leversvikt, skrumplever, portal hypertension eller aktiv hepatit.

6) Pågående behandling med kemoterapi.

7) Läkemedel som ökar plasmakoncentrationen av Imatinib - ketokonazol, itraconazol, erytromycin, claritromycin.

8) Läkemedel som minskar plasmakoncentrationen av Imatinib - dexametason, fenytoin, karbamazepin, rifampizin, fenobarbital, fosphenytoin, primidon, hypericum perforatum (Johannesört).

9) Graviditet som inte kan uteslutas genom graviditetstest hos kvinna i fertil ålder.

10) Patienten deltar i annan interventionsstudie.

Ytterligare exklusionskriterier för patienter som behandlas med intravenös trombolys

1) Allvarlig stroke vid klinisk bedömning med NIHSS > 25.

2) Administrering av heparin inom de föregående 48 timmarna och en tromboplastintid som överskrider den övre normala laboratorienivån eller korresponderande lågmolekylärt heparin.

3) Pågående behandling med orala antikoagulantia, tex Waran, (med INR >1,7), dabigatran (aPTT>40s), apixaban, rivaroxaban.

4) Blodplättarnas antal under $100\ 000 \cdot 10(9) /l$. Känd betydelsefull blödning, pågående eller inträffad inom de senaste 6 månaderna; känd hemorragisk diates.

5) Uppgift om, tecken på eller misstanke om intrakraniell blödning, inklusive pulsåderbråcksblödning.

6) Systoliskt blodtryck >185 mm Hg eller diastoliskt blodtryck >110 mm Hg, trots upprepade doser av iv blodtryckssänkande behandling för att reducera blodtrycket till ovan gränser.

7) Uppgift om följande tillstånd: tidigare ischemisk stroke inom 3 månader, intra-axial hjärntumör, intrakraniell eller intraspinal kirurgi inom 3 månader, tidigare allvarlig skallskada inom 3 månader, icke-rupturerad intrakraniell pulsåderbråck (> 5 mm).

8) Omfattande kirurgi eller betydelsefullt trauma under de senaste 10 dagarna (inkluderande kirurgi/trauma i samband med akut hjärtinfarkt); nyligen inträffat trauma mot huvudet.

Läkemedel: Imatinib är den aktiva substansen som jämförs placebo, studien är dubbelblindad så du eller patient kommer inte veta vilken behandling patienten får.

För att inkludera en patient:

- Screening sker av patienter med akut stroke. Patienter som anses kunna inkluderas i studien informeras muntligt och skriftligt. Om patienten samtycker till att delta i studien ska denna ge sitt skriftliga samtycke. Om patienten samtycker men inte kan signera själv kan samtycket ges muntligt i närvaro av anhörig eller närstående.
- Patientinformation inkl. samtyckesblankett (se studiepärmerna)
- Kontroll av inklusions- och exklusionskriterier (bifogas, samt finns i protokollet och eCRF)
- Tillgång till <http://www.randomize.net> (se sidan 5)

Att göra

1. Uppfyller patienten alla inklusionskriterier och inte några exklusionskriterier ska patienten informeras och tillfrågas om deltagande i studien av läkaren. Samtycket ska inhämtas **av läkaren**. För kvinnliga patienter i fertil ålder (18 - 49 års) ska graviditet uteslutas genom graviditetstest.
2. Efter att patienten samtyckt till deltagande i studien ska denne randomiseras omedelbart. Detta görs på <http://www.randomize.net> (se instruktion s 5).

3. Så snart som möjligt efter randomisering ska patienten påbörja sin behandling med studieläkemedlet, det är tillåtet att starta även före iv trombolys och/eller trombektomi. Behandlingen med studieläkemedel bör dock inte medföra fördröjning av iv trombolys och eller trombektomi. I de fallen ska behandling med studieläkemedel påbörjas efter iv trombolys och eller trombektomi, även randomisering kan ske efter (inom en timme efter avslutad iv trombolys eller inom två timmar efter avslutad trombektomi). **Dock viktigt att patienten får studieläkemedel så fort som möjligt efter randomisering.**
4. Innan administrering av studieläkemedel skall blodprov tas (serum och plasma) för analys av blodstatus, p-glukos, APT-tid, INR; kreatinin, natrium, kalium, p-amylas, ASAT, ALAT samt albumin.
5. Vid första behandlingen får patienten 800 mg studieläkemedel intravenöst (om möjligt av någon som inte är involverad i studien pga behålla blindhet i studien). **Läs mer under rubriken "Hantering av läkemedel".**

Dagen då patienten får första dosen benämns **Dag 1**.

6. Efter samtycket ska det även noteras i patientjournalen att patienten ingår i en klinisk studie (textmall finns i prøvarpärmen).
7. När patienten randomiserats och fått sitt patient ID ska den föras upp på ID listan (finns i prøvarpärmen), med följande uppgifter:
 - Patient ID
 - Namn
 - Personnummer
 - Datum för samtycke/randomisering
8. Patienter som screenats ska föras upp på screeningslistan (finns i prøvarpärmen) med följande uppgifter
 - Initialer
 - Datum och tid för strokesymtom
 - Lämplig att rekryteras i studien (ja/nej)
 - Rekryterad i studien (ja/nej)
 - Om patienten inte rekryteras, anledning till detta

Dag 2:

- Intag av studieläkemedel sker morgon och kväll, kl 08 och 20 +/- 1h.

I undantagsfall (t.ex. om patienten/ personalen upptäcker att patienten inte har tagit/fått studieläkemedel kl. 08.00 / 20.00 och angiva tider har passerat) kan morgondosen tas senast kl. 12.00 och kvälsdosen kan tas senast kl. 23.59. Om patienten

inte fått läkemedel enligt angivna tider, d.v.s. har patienten inte fått någon dos senast 12.00 resp. 23.59 ska den dosen inte tas. **OBS!! det gäller bara vid undantagsfall och yttersta ansträngningar bör göras så att patienten får studieläkemedel kl.08.00 och 20.00.**

- Kontroll av blodtryck, puls och NIHSS, (glukos i de fall det tas som klinisk rutin).
- Eventuella oönskade effekter (AE/SAE) noteras.
- Har patienten behandlats med iv trombolys och/eller trombektomi eller om det bedöms behövas genomgår patienten datortomografi av hjärna.

Dag 3, 4, 5 och 6:

- Patienten behandlas morgon och kväll med studieläkemedel i tablettform, kl 08 samt kl 20 +/- 1h.
- Tabletterna ska tas med mat eller med ett stort glas vatten för att minimera risken för illamående.
Kan patienten inte svälja tabletterna ska dessa lösas upp i 2 dl vanligt vatten eller äppeljuice, under omrörning (om möjligt av någon som inte är involverad i studien) och ska administreras direkt. **Läs mer under rubriken "Hantering av läkemedel".**

I undantagsfall (se ovan dag 2) kan morgondosen kan tas senast kl. 12.00 och kvälldosen kan tas senast kl. 23.59 om patienten inte fått läkemedel enligt angivna tider, d.v.s. har patienten inte fått någon dos senast 12.00 resp. 23.59 ska den dosen inte tas.

- Kontroll av blodtryck, puls och NIHSS.
- Eventuella oönskade effekter (AE/SAE) noteras.
- Skrivs patienten ut innan dag 6 utförs ovan åtgärder endast de dagar patienten är inlagd

Vid utskrivning innan dag 7:

- Skrivs patienten ut till en annan vårdinrättning ska denna informeras om studien och ges instruktioner om studiebehandlingen.
- Skrivs patienten ut för hemgång ska patienten kontaktas dagligen för att säkerställa att behandlingen följs. Patienten ska även få med sig en tabell där datum och tid för intag av studieläkemedlet ska anges (finns i prövarpärmen och se slutet av instruktion) samt tydliga instruktioner att spara läkemedelsburken för att ta med och återlämna på 3 mån besöket.

Utskrivningsdag/Dag 7:

9. Undersökning av patienten där blodtryck, puls mäts förutom NIHSS.
10. Eventuella oönskade effekter (AE/SAE) noteras.
11. I vissa fall även blodprov (serum och plasma) för analys av blodstatus, glukos, APT-tid, INR; kreatinin, natrium, kalium, p-amylas, ASAT, ALAT samt albumin.

3-månaders uppföljning:

- Undersökning av patienten där blodtryck och puls mäts samt utvärdering av NIHSS och mRS
- Eventuella oönskade effekter (AE/SAE) noteras.
- Läkemedelsburkar samlas in och ev. kvarvarande läkemedel registreras i drug accountability loggen.

Administering av läkemedel

Hantering av Imatinib, för vårdpersonal

Imatinib är ett Antineoplastiskt medel, BCR-ABL tyrosinkinashämmare.

Användning av imatinib har bedömts medföra försumbar risk för miljöpåverkan.

- Ampullerna och tabletterna ska förvaras i rumstemperatur, högst 25 grader C.
- Använd handskar vid kontakt med läkemedlet.
- Handskar, läkemedelsrester och spill slängs i Pactosafe.
- Om Pactosafe inte finns på avdelningen, lägg handskar, läkemedelsrester och spill i gastät plastpåse och släng i Gul låda för Läkemedelsavfall eller läkemedelsförorenat avfall.
- Spill, kroppsvätskor på golv m.m. tvättas med tvål och vatten först och därefter ytdesinfektion.

- **Tillberedning intravenöst**

Läkemedelsampull

5 ml spruta

Uppdragskanyl

5 ml sterilt vatten

250 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) för iv bruk

UV-skyddspåse

Infusionsaggregat

- Den röda rivningsremsan ska dras av och den övre FlexiCap-delen måste tas bort från injektionsflaskan (se bild 1)
- Plastlocket tas bort från injektionsflaskan och proppen desinficeras med alkohol (se bild 2 och 3)



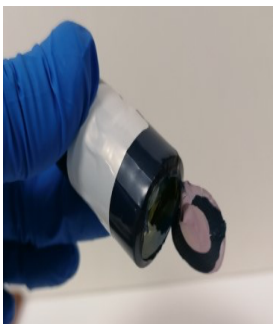
- Dra upp 5 ml sterilt vatten och injicera långsamt i injektionsflaskan längs sidan av innerväggen (se bild 4). Koncentratet kan orsaka skum och därför bör alla ansträngningar göras för att minimera det.



- Dra ut nålen ur flaskan för att få bort övertrycket och minska risken för stänk.
- Injektionsflaskan ska vridas försiktigt i runda rörelser i minst 3 min tills pulvret inuti flaskan löses upp helt (se bild 5). OBS! Får ej skakas!



- Låt flaskan stå stilla i 5 min så att allt eventuella skum har löst upp sig. Injektionsflaskan är endast för engångsbruk.
- Ta bort flexicap-delen i aluminiumbotten (använd sax eller annat vasst föremål, om nödvändigt), för att kontrollera att konzentratet löst upp sig helt (se bild. 6)



- Aspirera 5 ml luft i sprutan. Sätt in den i injektionsflaskan, lämna nålspetsen inuti nära injektionsflaskans hals. Injicera luften i flaskans övre del.

- Allt koncentrat ska dras upp ur injektionsflaskan genom att föra in nålen i botten av injektionsflaskan samtidigt som flaskan lutas åt sidan (se bild 7).



- Trä över UV-skyddspåsen över infusionspåsen/flaskan
- Överför omedelbart koncentratet i infusionspåsen/flaskan, innehållande 250 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) (se bild 8).
- Räta ut UV-skyddet på infusionspåsen/flaskan och blanda koncentratet genom att vända försiktigt på påsen/flaskan. SKAKA EJ!



- Kontrollera att koncentratet är helt löst. Om lösningen är grumlig ska den kasseras.
 - Koncentratet ska användas omedelbart.
 - Sätt infusionen på droppräknare, ska administreras på 60 min!
 - Undvik att sätta i samma arm som Actilyse ges i!
-
- Maxdos 1 gram Alvedon/dygn rekommenderas under de dagar patienten får studieläkemedel!

Läkemedelsform tablett (utseende)

Vit, filmdragerad.

Hantering

Imatinib är ett Antineoplastiskt medel, BCR-ABL tyrosinkinashämmare.

Användning av imatinib har bedömts medföra försumbar risk för miljöpåverkan.

- Använd handskar vid kontakt med läkemedlet.
- Läkemedlet får ej delas eller krossas!
- Tabletterna ska tas med mat eller med ett stort glas vatten för att minimera risken för illamående.
- Kan patienten inte svälja tabletterna ska dessa lösas upp i 2 dl vanligt vatten eller äppeljuice, under omrörning (om möjligt av någon som inte är involverad i studien) och ska administreras direkt.
- Handskar, läkemedelsrester och spill slängs i Pactosafe.
- Om Pactosafe inte finns på avdelningen, lägg handskar, läkemedelsrester och spill i i Gul låda för Läkemedelsavfall eller läkemedelsförorenat avfall.
- Spill, kroppsvätskor på golv m.m. tvättas med tvål och vatten först och därefter ytdesinfektion.

I hemmet för patienten

- Patienten själv behöver inte ha handskar när han/hon tar tabletten. Anhöriga bör använda handskar vid handhavande av tablett. Händerna tvättas noggrant efteråt.
- Spill, kroppsvätskor på golv m.m. tvättas med tvål och vatten.

Kodbrytning

Om behandlande läkare i en nödsituation anser sig behöva information om patientens läkemedelsbehandling i studien kan denne begära brytande av kod.

Vid behov av kodbrytning - ring Sjukhusapoteket Kliniska provningar. För att koden ska kunna brytas krävs patientens randomiseringsnummer i studien.

Vardagar kl. 8-16: 010- 103 29 62

Övriga tider: 010-103 00 00 (växeln)

Be att få tala med jourfarmaceuten på Sjukhusapoteket, Beredningsenheten

Region Östergötlands växel säkerställer kontakt med den farmaceut som har bakjour på Sjukhusapotekets enhet för beredning inkl. kliniska provningar. Ange patient ID samt burknummer/ randomiseringsnummer.

AE/SAE

- **AE som EJ ska rapporteras:**

AE som är en konsekvens av stroke eller förväntade biverkningar av en stroke ska inte rapporteras. Detta inkluderar:

- Fall
- Fraktur
- Smärtsamma axelsyndrom
- Tryckssår
- Spasticitet eller kontrakturer
- Andra kända komplikationer vid stroke som inte har någon koppling till studieläkemedlet enligt läkarens bedömning

- **AE som SKA rapporteras:**

- Alla SAE
- All dödlighet
- Stroke/TIA
- Hjärtinfarkt
- Övre gastrointestinala blödningar
- Epilepsi / kramper
- Lever eller njursvikt
- Neutropeni, trombocytopeni, anemi, pancytopeni,
- Pneumoni

Inloggning för randomisering

- Du har fått ett mail från randomize.net med en länk där du kan välja lösenord om du scrollar ner på sidan. Ditt användarnamn är ditt förnamn + förstabokstaven i ditt efternamn (t.ex. mariew)
- När en patient ska randomiseras loggar du in på <http://www.randomize.net>,
 1. Välj "enroll patient"
 2. Välj I-Stroke II studien
 3. Patient ID visas (detta Patient ID följer sedan patienten genom hela studien)
 4. Inklusions- och exklusionskriterierna ska fyllas i
 5. Fyll i data som avgör hur patienten randomiseras:
 - iv trombolys ges
 - kandidat för trombektomi
 - NIHSS poäng >10<
 - Ålder >75<

6. Du får ett randomiseringsnummer (= burknummer) vilket är samma nummer som finns på en av läkemedelsburkarna. Patient ID ska föras in i eCRFet, du kommer få ett mail med dessa uppgifter så snart randomiseringen är genomförd.

eCRF

- För att få tillgång till eCRFet ska du logga in på <http://www.smart-trial.co>
- Du har själv skapat dina inloggningsuppgifter efter att du fick inbjudan att ta del av eCRFet (för mer information se eCRF manualen)
- I studiepärmerna finns en instruktion för hur du använder eCRFet

Hemsida

I-Stroke II har en hemsida där det finns information om studien och dokument för nedladdning som t.ex. patientinformationen, id- och screeninglistor.

<http://www.istroke.org>

<http://www.istroke.se>