



**Karolinska
Institutet**

Regionala etikprövnings- nämnden i Stockholm
Inkom: 2016 -12- 21
Dnr: 2016/2531-32

Institutionen för klinisk neurovetenskap

Karolinska universitetssjukhuset, Solna Neurologen,
R3:04
Erik Lundström
Medicine doktor, sektionsöverläkare
erik.lundstrom@ki.se
Tel 0707-677 411, 08-517 746 97

Regionala etikprövningsnämnden i Stockholm
FE 289
171 77 STOCKHOLM
E-post: kansli@stockholm.epn.se
Telefon: 08-524 870 00

Stockholm den 21 december 2015

Amendment 5 för EFFECTS-studien, samt

**Årlig säkerhetsrapport för EFFECTS EFFECTS: ESTABLISHING THE EFFECTS(S) AND SAFETY OF
FLUOXETINE INITIATED IN THE ACUTE PHASE OF STROKE. Avser perioden 2014-10-20 – 2016-10-31**

Eudra-CT nr: 2011-006130-16

EPN-nr: Dnr: 2013/1265-31/2. Datum 2013-09-30

Amendment 1: Datum: 2015-04-15

Amendment 2: Dnr: 2015/991-32. Datum 2015-06-10

Amendment 3: Dnr: 2015/20156-32. Datum 2015-11-30

Amendment 4: Dnr: 2016/1191-32. Datum 2016-06-14

Detta är amendment 5 för EFFECTS. Det innefattar år 2 av den årliga säkerhetsrapporten. Detta är den kopia på säkerhetsrapporten som är sänd till Läkemedelsverket. Den innefattar dessutom några amendment, **punkt A-C nedan**. Rapporten täcker perioden ända sedan studien startade, 2014-10-20. Utöver Läkemedelsverket och Etikprövningsnämnden, har säkerhetsrapporten skickats till styrgruppen och säkerhetskommittén för EFFECTS, prefekterna för Kliniska vetenskaper Danderyds sjukhus samt Inst f klinisk neurovetenskap (CNS), Karolinska Institutet, prof Erik Näslund och Jan Hillert, samt våra monitorer på Karolinska Trial Alliance.

Säkerhetskommittén har under året genomfört två möten och meddelat Chief Investigator att EFFECTS kan fortsätta som planerat eftersom studien uppfyller de säkerhetskrav som krävs.

A:

Som komplettering till redan godkänd ansökan insändes resursbrev för:

1. Norra Älvsborgs länssjukhus Trollhättan, Brommageriatriken, Västmanlands sjukhus Västerås

Ytterligare center som kan bli aktuella under 2017 är: Lindesberg (kommer att gå med) Dalens sjukhus, Sollefteå sjukhus, Enköping, Kalmar, Eksjö, Värnamo, Östra sjukhuset, Borås Sunderbyns sjukhus, Skellefteå, Karlstad, Södertälje, Kullbergsska, Jönköping, Karlskrona, Karlshamn och Varberg.

Sedan tidigare har vi insänt resursbrev för: Danderyds sjukhus, Karolinska sjukhuset (Solna), Hässleholm, Skaraborgs sjukhus Skövde, Akademiska sjukhuset, Karolinska sjukhuset (Huddinge), Caphio St Görans sjukhus, Mora lasarett, Falu lasarett, Lidköping, Norrtälje, Kristianstad, Rehab station Stockholm, Mälarsjukhuset Eskilstuna, Hallands sjukhus Halmstad, Skånes Universitetssjukhus Malmö, Helsingborgs lasarett, Skånes universitetssjukhus, Lund, Norrlands Universitetssjukhus Umeå, Visby Lasarett, Sundsvalls sjukhus, Sahlgrenska sjukhuset, Göteborg, Högsbo sjukhus, Göteborg, Stora Sköndal, Östersunds sjukhus, Alingsås sjukhus, Ängelholms sjukhus, Stockholms sjukhem, Örebro Universitetssjukhus rehabiliteringsmedicinska kliniken.

B:

Större förändringar, uppdatering av forskningsplanen till v 4.8

1. Företaget som tillverkar fluoxetin har uppdaterat sin SPC. De anger nu att om metoprolol är insatt på indikationen hjärtsvikt så är fluoxetin kontraindicerat. EFFECTS styrkommitté och säkerhetskommitté har gjort den bedömningen att detta gäller allvarlig hjärtsvikt att den kan vara kliniskt betydelsefull vid mer avancerad hjärtsvikt (NYHA Grad IIB – IV) och särskilt vid högre doser, och att man vid samtidig medicinering med metoprolol och fluoxetin bör vara vaksam på interaktionen och tidigt efter inklusion följa upp patienten med klinisk kontroll inklusive EKG. I den årliga säkerhetsrapporten till Läkemedelsverket har vi gjort en noggrann genomlysning avseende denna problematik och detta upprepas inte här. Sammanfattningsvis anser EFFECTS styrgrupp att detta inte föranledde någon förändring för studien eftersom detta faller under exklusionskriteriet *läkemedel som har betydande interaktioner med SSRI*. Samtliga center har meddelats om denna allvarliga interaktion och vi har förtydligat detta exklusionskriterium genom följande tillägg i vår forskningsplan.

“Fluoxetine is contra-indicated in combination with metoprolol used in cardiac failure New York Heart Association Grade IIB and IV. At higher doses of metoprolol used in heart failure indication one should be vigilant of the interaction and early after enrollment monitor the patient with clinical monitoring including ECG.”

Sid 25 i Forskningsplanen

2. Redan tidigare har vi skrivit att deltagande i annan CTIMP inte automatiskt utesluter deltagande i EFFECTS, men att det är viktigt att inte överbelasta patienter med studier. I delen om co-enrolment nämner vi nu TIMING-studien och skriver:

“It is allowed to co-enroll patients in EFFECTS and the TIMING-study. The intervention in TIMING is early vs delayed start of NOAC in patients with acute stroke and Atrial fibrillation. Thus, all patients would receive NOAC either ≤ 4 days or > 5 days from the acute stroke.”

Sid 26 i Forskningsplanen

3. Vi har noterat att vårt protokoll inte har specificerat hur länge vi rekommenderar uppehåll vid misstänkta biverkningar och huruvida vi ska tillåta att läkemedel ska kunna återinsättas efter längre uppehåll. I den uppdaterade versionen har vi nu förtydligat det. Vi skriver:

"We recommend coming off IMP for 14 days to see if the symptoms resolve. If they do then ideally they would restart to see if symptoms return. However, we recognize very few patients are prepared to do so. All stops (temporary and permanent) of the IMP must be registered in the e-CRF. There is not any limit for how long a temporary stop might be."

Sid 29 i Forskningsprotokollet.

C:

Mindre förändringar, uppdatering till v 4.8

Sid 1

Lade till Amendment 3 och 4 med Diarienummer samt EFFECTS studienummer i databasen Clinicaltrials.gov Ändring av protokollversion till v 4.8 och datumet till 2016-12-21.

Sid 52

I protokollet tydliggör vi att amendment av center i studien inte behöver skickas ut till alla center som en protokolländring. Detta kommuniceras i samband med större protokolländringar samt elektroniskt via veckobrev och på studiens hemsida (www.effects.se). Vi skriver:

"Amendment relating to the addition of centers in the study do not need to be sent out to all centers as a protocol amendment. This is communicated in connection with major protocol changes and electronically via the newsletter and on the study website (www.effects.se)."

En avgift om 2 000 kr kommer att betalas denna vecka där vi anger referensens:
Amendment 5 EFFECTS/Lundström



Erik Lundström
Chief Investigator EFFECTS

GODKÄNNES 2017-01-04

Pär Sparén
Vetenskaplig sekreterare
Regionala etikprövningsnämnden
i Stockholm

Bilagor:

Kopior på Resursintyg för nya center

Arlig_sakerhetsrapport_EFFECTS_2016 ink 2 bilagor markerade med *

* Bilaga 1 EFFECTS 2016

* Bilaga 2 EFFECTS 2016

EFFECTS Protokoll version 4 8 EU-nr_2011-006130-16

guyana