



PARTICIPANT INFORMATION SHEET

Study Title:

INTRAMUSCULAR OXYTOCIN 10 IU AND ORAL MISOPROSTOL 600 MCG VERSUS INTRAMUSCULAR FIXED DOSE OXYTOCIN 5 IU AND ERGOMETRINE 500 MCG AND ORAL PLACEBO PROPHYLAXIS FOLLOWING A VAGINAL DELIVERY: A RANDOMISED CONTROLLED TRIAL

Version No 2

Version Date: 9/7/2024

We would like to invite you to take part in a research study. Before you decide whether to participate, you need to understand why the research is being done and what it would involve. Please take time to read the following information carefully; talk to others about the study if you wish.

Ask us if there is anything that is not clear or if you would like more information. Take time to decide whether or not you wish to take part.

INTRODUCTION

8% of maternal deaths in developed regions of the world and 20% of maternal deaths in developing regions occur due to bleeding at or after delivery (postpartum haemorrhage - PPH). The main cause of PPH is the failure of the uterus to adequately contract to stop bleeding after the placenta has separated.

Various drugs that increase contractions of the uterus (called uterotonics) are routinely given at delivery to reduce blood loss. Oxytocin as an injection is a fast acting uterotonic but it lasts only a short time. In Malaysia oxytocin is usually combined with another uterotonic called ergometrine for longer lasting effect as an injection at vaginal delivery to reduce blood loss as a first line prevention of PPH.

Ergometrine can cause short lasting side effects like increasing blood pressure which can be of concern as high blood pressure is already a common complication that arise around pregnancy, even after delivery. Misoprostol, a different type of uterotonic that is longer lasting, can be taken orally and may have less side effects than ergometrine when given in combination with oxytocin especially in respect of high blood pressure.

1. What is the purpose of this study?

We planned to evaluate oxytocin injection combined with oral misoprostol compared to a fixed dose single injection of oxytocin and ergometrine combined with oral placebo immediately at vaginal delivery on side effects and effectiveness to reduce blood loss.

2. Why is this study important?

Oxytocin injection combined with oral misoprostol compared to a fixed dose single injection of oxytocin and ergometrine (Syntometrine®) has not previously been directly studied. Indirect data suggest that both combinations are similarly effective in preventing blood loss

but there is uncertainty about side effects. The study is important to provide quality comparative data as oxytocin injection combined with oral misoprostol can be preferable on side effects to the more commonly used fixed dose single injection of oxytocin and ergometrine.

3. What type of study is this?

This is a randomized clinical trial. Neither you nor your care provider can choose the drug combination. The allocation will be done by computer to ensure a fair comparison.

4. What is the procedure that is being tested?

1) Oxytocin injection combined with oral misoprostol tablets

Or

2) Fixed dose single injection of oxytocin and ergometrine (syntometrine) with oral placebo (non-active) tablets

Given one time only at the delivery of the baby and before the placenta is delivered

5. Does the investigatory product contain culturally sensitive ingredients e.g., bovine or porcine?

No

6. Why have I been invited to participate in this study?

You fulfil the inclusion criteria of this study.

- Expecting a vaginal delivery
- Age 18-45 years
- Term gestation (≥ 37 weeks)
- Single fetus
- Cephalic presentation
- Parity < 5
- Final inclusion for randomization: have achieved vaginal delivery

7. Who should not participate in the study?

- Contraindication or allergy to
 - o Oxytocin
 - o Misoprostol
 - o ergometrine
- Known
 - o Hypertension
 - o Cardiovascular disorder
 - o Hepatic disorder
 - o Haematologic disorder
- Cannot communicate in Malay or English

8. Can I refuse to take part in the study?

Yes. If you decline to take part, your care will not be affected and you will be offered standard care.

9. What will happen to me if I take part?

Receive the allocated intervention: one injection plus 3 tablets orally at delivery only. Provide responses to one time questionnaires on wellbeing, satisfaction, breast feeding and side effects before hospital discharge.

10. How long will I be involved in this study?

Your expected total duration of study participation will be from delivery to hospital discharge

11. What are the possible disadvantages and risks?

Major complications are not anticipated. Oxytocin-misoprostol and syntometrine have been used for many years and are known to be effective to prevent PPH. Side effects are usually mild and short lasting.

12. What are the possible benefits to me?

Oxytocin injection combined with oral misoprostol and a fixed dose single injection of combination oxytocin and ergometrine (Syntometrine®) are commonly used to prevent PPH but they have not been directly compared in a study. Major benefits are not anticipated. Side effects which are expected to be mild and short lasting may differ between the combinations. The study will provide quality comparative data as oxytocin injection combined with oral misoprostol can be preferable on side effects (such as high blood pressure and vomiting) to the more commonly used fixed dose single injection of oxytocin and ergometrine but possibly less preferable on the occurrence of fever.

In UMMC the standard PPH prevention in vaginal delivery is with Syntometrine. Syntometrine should not be administered when there is high blood pressure. However, pre-eclampsia (a pregnancy related condition characterised by development of high blood pressure) can and do arise by stealth and without warning after delivery and the syntometrine administered immediately at childbirth may inadvertently coincide with and potentially worsen the new onset high blood pressure of pre-eclampsia. With this coincidence severe complications such as cerebral vascular haemorrhage and convulsion due to very high blood pressure may theoretically occur but they are likely to be extremely rare events which are not expected to occur within this study.

13. Who will have access to my medical records and research data?

Only the investigators. Anonymized (where individuals cannot be identified) trial data may be released to other researchers in the future as permitted by the Ethics committee.

14. Will my records/data be kept confidential?

Yes. Appropriate security will be in place.

15. What will happen to any samples I give? (If applicable)

Not applicable

16. What will happen if I don't want to carry on with the study?

You can withdraw from the study at any time without having to provide any reason and your care will not be affected in any way. Standard care will be provided.

17. What if relevant new information about the procedure/ drug/ intervention becomes available? (If applicable)

Not applicable.

18. What happens when the research study stops? (If applicable)

You will be offered standard care.

19. What will happen to the results of the research study?

The study findings will be published in a high impact journal to help guide delivery care on a global basis.

20. Will I receive compensation for participating in this study?

No payment or compensation will be given.

21. Who funds this study?

Department of Obstetrics and Gynaecology, PPUM

22. Who should I contact if I have additional questions/problems during the course of the study?

Name of investigator 1: Dr. Hemavahthy Mani
Affiliation Medical Officer in Obstetrics and Gynaecology
Telephone number 01126364662

Name of investigator 2: Prof Tan Peng Chiong
Affiliation Consultant in Obstetrics and Gynaecology
Telephone number 0379492049

Name of investigator 3: Dr Wong Thai Ying
Affiliation Specialist in Obstetrics and Gynaecology
Telephone number 016 945 9213

23. Who should I contact if I am unhappy with how the study is being conducted?

Medical Research Ethics Committee
University of Malaya Medical Centre
Telephone number: 03-7949 3209/2251



MAKLUMAT INFORMASI PESAKIT

Tajuk Kajian:

PERBANDINGAN PENGGUNAAN SUNTIKAN INTRAMUSKULAR OXYTOCIN 10 IU DAN PIL MISOPROSTOL 600 MCG DENGAN DOSIS TETAP SUNTIKAN INTRAMUSKULAR OXYTOCIN 5 IU DAN ERGOMETRINE 500 MCG SERTA PIL PLASEBO SEBAGAI PROFILAKSIS SELEPAS BERSALIN NORMAL: KAJIAN SECARA RAWAK

No Versi: 2

Tarikh Versi: 9/7/2024

Anda telah dipilih untuk mengambil bahagian dalam kajian ini. Sebelum itu anda perlu memahami mengapa penyelidikan ini dilakukan dan apa yang terlibat dengan kajian ini.

Sila baca maklumat dibawah dengan sepenuhnya. Jika anda mempunyai apa-apa soalan, anda boleh bertanya kepada Doktor atau Penyiasat di dalam kajian ini.

PENGENALAN

8% daripada kematian ibu di kawasan yang maju di dunia dan 20% daripada kematian ibu di kawasan yang membangun berlaku disebabkan pendarahan semasa atau selepas bersalin. Punca utama perdarahan selepas bersalin adalah kegagalan rahim untuk mengecut bagi menghentikan pendarahan selepas uri dikeluarkan.

Pelbagai jenis ubat untuk mengecutkan rahim biasanya diberi secara rutin semasa bersalin untuk mengurangkan perdarahan. Suntikan ubat *oxytocin* bertindak dengan cepat tetapi ia hanya berkesan untuk jangka masa yang singkat. Di Malaysia, ubat *oxytocin* biasanya digabungkan dengan ubat lain yang dipanggil *ergometrine* diberi sebagai suntikan untuk kesan yang lebih lama bagi mengurangkan perdarahan semasa atau selepas bersalin normal

Ergometrine boleh menyebabkan kesan sampingan yang berjangka pendek seperti peningkatan tekanan darah yang boleh menjadi kebimbangan kerana tekanan darah tinggi sudah menjadi komplikasi biasa yang timbul semasa kehamilan atau selepas bersalin. *Misoprostol*, sejenis ubat berbeza yang boleh dimakan untuk membantu mengecutkan rahim, mempunyai kesan yang lebih lama, dan kesan sampingan yang lebih kurang berbanding *ergometrine* apabila diberikan dengan ubat *oxytocin* terutamanya untuk pesakit yang mempunyai tekanan darah tinggi."

1. Apakah tujuan kajian ini?

Kami ingin menilai kesan sampingan dan keberkesanan untuk mengurangkan perdarahan selepas bersalin secara normal menggunakan suntikan *oxytocin* yang digabungkan dengan pil *misoprostol* untuk dimakan berbanding dengan suntikan dos tetap tunggal *oxytocin* dan *ergometrine* yang digabungkan dengan plasebo yang dimakan.

2. Mengapakah kajian ini penting?

Suntikan *oxytocin* yang digabungkan dengan pil misoprostol yang dimakan berbanding dengan suntikan dos tetap tunggal *oxytocin* dan *ergometrine* (*Syntometrine*®) sebelum ini tidak pernah dikaji secara langsung. Data tidak langsung menunjukkan bahawa kedua-dua gabungan itu sama-sama berkesan dalam mencegah kehilangan darah tetapi terdapat ketidakpastian mengenai kesan sampingan. Kajian ini penting untuk menyediakan data perbandingan berkualiti kerana suntikan *oxytocin* yang digabungkan dengan pil *misoprostol* lebih baik dari segi kesan sampingan berbanding dengan suntikan dos tetap tunggal *oxytocin* dan *ergometrine* yang lebih biasa digunakan.

3. Apakah jenis kajian ini?

Ini adalah ujian klinikal rawak. Kombinasi ubat tidak boleh dipilih oleh anda ataupun “care provider”. Pembahagian akan dilakukan melalui komputer untuk memastikan perbandingan yang adil.

4. Apakah prosedur yang sedang diuji? (Jika berkenaan)

2) Suntikan ubat *oxytocin* dengan pil *misoprostol* yang dimakan.

Atau

3) Suntikan tunggal dos tetap *oxytocin* dan *ergometrine* (*syntometrine*) dengan pil plasebo (tidak aktif) yang dimakan

Diberikan satu kali sahaja semasa bersalinkan bayi dan sebelum uri dikeluarkan.

5. Adakah produk penyisatan mengandungi bahan sensitive, seperti khinzir atau lembu? (Jika berkenaan)

Tidak.

6. Kenapa saya telah dijemput untuk mengambil bahagian dalam kajian ini?

Anda dijemput untuk mengambil bahagian dalam kajian ini kerana memenuhi kriteria di bawah

- Mengharapkan bersalin secara normal
- Berumur 18-45 tahun
- Mengandung cukup bulan (≥ 37 minggu)
- Janin tunggal
- Presentasi kepala
- Pernah bersalin < 5 x
- Kriteria penyertaan pada akhir untuk rawakkan: berjaya bersalin secara normal

7. Siapa yang tidak layak terlibat dalam kajian ini?

- Ada kontraindikasi atau alahan kepada
 - o *Oxytocin*
 - o *Misoprostol*
 - o *Ergometrine*

- Diketahui ada penyakit
 - o Darah tinggi
 - o Gangguan kardiovaskular
 - o Gangguan hepatic
 - o Gangguan hematologi
- Tidak boleh berkomunikasi dalam Bahasa Melayu atau Bahasa Inggeris

8. Adakah dibenarkan jikalau saya tidak bersetuju untuk mengambil bahagian dalam kajian ini?

Penyertaan dalam kajian ini adalah secara sukarela. Jika anda tidak bersetuju untuk menyertai ataupun menarik balik persetujuan anda, ia tidak akan menjejaskan perkhidmatan perubatan yang anda terima. Rawatan seperti biasa akan diberi

9. Apa yang akan berlaku jika saya terlibat dengan kajian ini?

Menerima intervensi perubatan yang dialokasikan: satu suntikan dan 3 biji ubat dimakan selepas bersalin. Memberi maklum balas kepada soal selidik tentang kesejahteraan, kepuasan, penyusuan susu ibu dan kesan sampingan sebelum keluar hospital

10. Berapa lama saya akan terlibat dalam kajian ini?

Jangkaan tempoh penyertaan dalam kajian ini adalah dari waktu bersalin sehingga keluar hospital

11. Apakah keburukan dan risiko akibat kajian ini

Komplikasi besar tidak dijangka. Ubat *oxytocin-misoprostol* dan *oxytocin-ergometrine (syntometrine)* telah digunakan selama bertahun-tahun dan diketahui berkesan untuk mencegah perdarahan berlebihan selepas bersalin. Kesan sampingan dijangka ringan dan untuk jangka pendek.

12. Apakah faedah kajian yang mungkin untuk saya?

Suntikan *oxytocin* yang digabungkan dengan pil *misoprostol* yang dimakan dan suntikan dos tetap tunggal *oxytocin* dan *ergometrine (Syntometrine®)* biasanya digunakan untuk mencegah perdarahan selepas bersalin tetapi tidak dibandingkan secara langsung dalam satu kajian. Manfaat utama tidak dijangka. Kesan sampingan yang dijangka ringan dan untuk jangka masa pendek mungkin berbeza antara gabungan ubat tersebut. Kajian ini akan memberi data perbandingan berkualiti kerana suntikan *oxytocin* yang digabungkan dengan pil *misoprostol* lebih baik dari segi kesan sampingan (seperti tekanan darah tinggi dan muntah) berbanding dengan suntikan dos tetap tunggal *oxytocin* dan *ergometrine* yang lebih biasa digunakan tetapi tidak menjadi pilihan utama semasa ada demam.

Di UMMC, biasanya suntikan dos tetap tunggal *oxytocin* dan *ergometrine (Syntometrine®)* digunakan untuk mencegah perdarahan selepas bersalin normal. Ubat *Syntometrine* tidak boleh digunakan untuk pesakit dengan tekanan darah tinggi. Walau bagaimanapun, pre-eklampsia (tekanan darah tinggi berkaitan dengan kehamilan) boleh berlaku secara tiba-tiba selepas bersalin dan pemberian ubat *syntometrine* selepas bersalin mungkin secara

kebetulan berpotensi untuk tambah teruk tekanan darah tinggi dalam pre-eklampsia. Komplikasi yang teruk seperti perdarahan vaskular cerebral dan konvulsi disebabkan tekanan darah yang sangat tinggi boleh berlaku secara teoritikal, tetapi peristiwa ini sangat jarang berlaku dan tidak dijangka akan berlaku dalam kajian ini

- 13. Siapakah yang akan mempunyai akses kepada rekod perubatan saya atau data penyelidikan**

Hanya penyelidik akan mempunyai akses kepada rekod perubatan dan data penyelidikan. Data dari kajian akan diarkibkan untuk tujuan analisis seperti yang dibenarkan oleh jawatankuasa etika, tetapi identiti anda tidak akan diturunkan pada bila-bila masa.

- 14. Adakah rekod / data saya akan disimpan secara sulit**

Ya, semua maklumat anda yang diperoleh dalam kajian ini akan disimpan dan dikendalikan secara rahsia, mengikut undang-undang dan / atau peraturan yang sedia ada.

- 15. Apa yang akan berlaku kepada mana-mana sampel yang saya berikan? (Jika berkenaan)**

Tidak berkenaan

- 16. Apa yang akan berlaku jika saya tidak mahu meneruskan kajian ini**

Anda boleh menarik diri dari kajian pada mana-mana peringkat prosedur tanpa memberi alasan dan rawatan yang akan diberi tidak akan terjejas. Rawatan seperti biasa akan diberi

- 17. Apa yang akan berlaku jikalau terdapat informasi baru tentang prosedur / ubat/ campur tangan berkait dengan kajian ini? (Jika berkenaan)**

Tidak berkenaan

- 18. Apa yang akan berlaku jika kajian ini dihentikan? (Jika berkenaan)**

Sekiranya kajian itu dihentikan lebih awal untuk apa-apa sebab, anda akan dimaklumkan dan rawatan seperti biasa akan diberi.

- 19. Apakah yang akan berlaku kepada hasil kajian penyelidikan?**

Data akan dibentangkan sebagai tesis akhir Sarjana Perubatan, dan mungkin akan diterbitkan dalam jurnal perubatan/saintifik peringkat antarabangsa.

- 20. Adakah saya akan menerima pampasan untuk menyertai kajian ini?**

Tiada pampasan atau bayaran untuk penglibatan dalam kajian ini.

- 21. Siapa yang menaja kajian ini?**

Jabatan Obstetrik dan Ginekologi, PPUM

- 22. Siapa yang perlu saya hubungi jika terdapat sebarang pertanyaan/masalah semasa kajian ini dijalankan?**

Nama penyiasat 1: Dr. Hemavahthy Mani
Affiliation Medical Officer Obstetrics and Gynaecology
Nombor telefon: 01126364662

Nama penyiasat 2: Prof Tan Peng Chiong
Affiliation Consultant in Obstetrics and Gynaecology
Nombor telefon: 0379492049

Nama penyiasat 2: Dr Wong Thai Ying
Affiliation Specialist in Obstetrics and Gynaecology
Nombor telefon: 016 945 9213

23. Siapa yang boleh saya hubungi jika saya tidak berpuas hati dengan cara kajian ini dijalankan?

Medical Research Ethics Committee
University of Malaya Medical Centre
Nombor telefon: 03-7949 3209/2251