

Domanda di partecipazione alla ricerca medica

Titolo della sperimentazione:

Studio di bioequivalenza di Nebivololo e Ramipril dopo la loro co-somministrazione orale come combinazione fissa ed estemporanea in soggetti sani. Studio in aperto, randomizzato, a due trattamenti, in tre periodi, a tre sequenze, in singola dose, parzialmente replicato, in cross over.

Titolo comprensibile ai non addetti ai lavori:

Studio clinico, in aperto (sia il medico sperimentatore che i soggetti inclusi sono a conoscenza del trattamento assegnato), in dose singola, suddiviso in tre periodi, per valutare la bioequivalenza (cioè se la quantità e la velocità di medicamento e la velocità con cui viene assorbito, distribuito, metabolizzato ed eliminato dall'organismo è equivalente) dopo somministrazione orale di due principi attivi (nebivololo e ramipril) in uno dei tre periodi come combinazione a dose fissa (in un'unica compressa) e negli altri due dei tre periodi come combinazione estemporanea (in due compresse separate e somministrate insieme), in volontari sani.

Gentile Signora, Egregio Signore,

con la presente desideriamo informarla in merito allo studio clinico in oggetto e chiederLe se desidera parteciparvi. Questo studio e' condotto perché prima che un nuovo medicamento possa essere prescritto, è necessario studiarne gli effetti.

Una ricerca di questo tipo è chiamata **sperimentazione clinica**. In questa sperimentazione si vuole valutare la bioequivalenza di due principi attivi (nebivololo e ramipril) assunti per via orale nella stessa formulazione (TEST) e gli stessi principi attivi assunti sempre per via orale, contemporaneamente, ma in due compresse separate (RIFERIMENTO). Inoltre, si vuole valutare la sicurezza e la tollerabilità del prodotto in studio.

Per questo motivo Le chiediamo se desidera partecipare a questa sperimentazione.

La Sua partecipazione è volontaria. La seguente **informazione destinata a persone sane** La aiuterà a prendere una decisione. Potrà porre tutte le domande sulla partecipazione alla sperimentazione durante il **colloquio con il medico sperimentatore**. Così chiamiamo i medici che sono responsabili di una sperimentazione e che La assisteranno nel quadro di questa sperimentazione. Se desidera partecipare, La preghiamo di firmare la **dichiarazione di consenso** che trova alla fine. Con la Sua firma conferma di aver letto e capito l'informazione destinata ai soggetti partecipanti alla sperimentazione. Se qualcosa non Le è chiaro, La preghiamo di rivolgersi al medico sperimentatore.

L'informazione destinata ai soggetti e la dichiarazione di consenso constano di quattro parti:

Parte 1 I punti più importanti in breve

Parte 2 Di cosa si tratta in dettaglio: informazioni sulla sperimentazione

Parte 3 Protezione dei dati e copertura assicurativa

Parte 4 Dichiarazione di consenso

Leggendo la **parte 1** può farsi un'idea generale della sperimentazione. Nella **parte 2** Le spieghiamo l'intero svolgimento e il contesto della sperimentazione nel dettaglio. La **parte 3** contiene informazioni sulla protezione dei dati e sulla copertura assicurativa. Con la Sua firma alla fine del documento, nella **parte 4**, conferma di aver capito tutto e di acconsentire alla partecipazione.

Questa sperimentazione è organizzata da MENARINI RICERCHE S.p.A., Via Sette Santi, 1, 50131, Firenze, Italia. Questa azienda è chiamata il «promotore». Il promotore è responsabile di una sperimentazione e si occupa della sua conduzione e del suo finanziamento.

Nell'ambito di questa sperimentazione, Lei sarà seguita/o da:

Sperimentatore responsabile:

Dr. Milko Radicioni

CROSS Research SA - Phase I Unit, Via F.A. Giorgioli, 14, CH-6864 Arzo, Svizzera

Tel. +41 91 640 44 50

Cell. +41 79 822 35 07 (raggiungibile 24/24 ore)

e-mail: clinic@croalliance.com

Organo di consulenza:

Se desidera rivolgersi a un organo indipendente esterno alla sperimentazione, può rivolgersi a:

*Ufficio del Farmacista cantonale

Tel. +41 91 816.59.41

e-mail: dss-ufc@ti.ch

Tale organo non ha alcun legame con i ricercatori addetti alla sperimentazione. Il suo caso sarà trattato in modo assolutamente confidenziale.

Parte 1

I punti più importanti in breve

1. Perché svolgiamo questa sperimentazione?

In questa sperimentazione valutiamo la bioequivalenza (cioè se la quantità di farmaco assorbita, distribuita, metabolizzata ed eliminata dall'organismo e la velocità d'assorbimento, distribuzione, metabolizzazione ed eliminazione è equivalente) di una nuova compressa film rivestita a dose fissa di nebulolo 5 mg più ramipril 10 mg (NEB/RAM 5/10 mg) verso una co-somministrazione di una compressa film rivestita di nebulolo 5 mg (Nebilet®) e una compressa di ramipril 10 mg (Cardace®).

Valutiamo inoltre la sicurezza e la tollerabilità dei medicinali in esame.

Il principio attivo nebulolo e il principio attivo ramipril sono noti ed utilizzati da decenni. In associazione tra di loro vengono impiegati per il trattamento dell'ipertensione arteriosa resistente alla monoterapia.

Il promotore dello studio sta sviluppando un nuovo medicinale da testare in cui entrambi i principi attivi possano essere somministrati per via orale in un'unica compressa al fine di semplificare l'assunzione della terapia e migliorare l'aderenza al trattamento, soprattutto tra i pazienti anziani e poli-trattati.

Il prodotto da testare (TEST), una combinazione fissa di nebulolo e ramipril in compressa film rivestita, sviluppato da MENARINI RICERCHE S.p.A., non è omologato in Svizzera ed è considerato medicinale sperimentale.

La compressa film rivestita di nebulolo 5 mg "Nebilet®" e la compressa di ramipril 10 mg "Cardace®" co-somministrate in combinazione estemporanea (RIFERIMENTO), sono già registrate ed in commercio in Italia e in Europa.

Nel **capitolo 4** scoprirà di più sul contesto scientifico della sperimentazione.

2. Che cosa dovrà fare se partecipa?

La partecipazione a questa sperimentazione per Lei avrà una durata minima di 41 giorni se la visita preliminare, detta di screening, viene eseguita 2 giorni prima del primo giorno di trattamento, con un intervallo minimo di 14 giorni tra una somministrazione e la successiva, e se la visita finale viene eseguita 10 giorni dopo l'ultima somministrazione.

La sperimentazione prevede una visita di screening, effettuata durante i 28 giorni precedenti l'inizio del primo trattamento, seguita da tre periodi di trattamento durante i quali Lei dovrà rimanere in clinica dalla sera del giorno -1 (giorno che precede quello della somministrazione) alla mattina del giorno 4 di ciascun periodo di studio. Fra un periodo di trattamento e il successivo decorre un intervallo di tempo di almeno 14 giorni. La visita di screening (visita preliminare) e la visita finale, che verrà eseguita tra il 10° e il 12° giorno dopo l'ultima somministrazione, durano circa 2 ore ciascuna. Il numero di appuntamenti è indicato nella **tabella nel capitolo 5**.

Se decide di partecipare alla sperimentazione, Lei riceverà in due dei tre periodi di studio una singola co-somministrazione di “Nebilet®” e “Cardace®” (RIFERIMENTO), e in uno dei tre periodi riceverà una singola compressa film-rivestita contenente la combinazione di nebevolo e ramipril, medicamento in esame (TEST); la sequenza dei trattamenti avverrà secondo un’assegnazione casuale, detta randomizzazione, elaborata matematicamente dal computer.

Le saranno effettuati dei prelievi di sangue, degli ECG e misurati i segni vitali (pressione arteriosa, frequenza cardiaca, frequenza respiratoria e temperatura corporea) ad intervalli regolari come descritto in seguito.

Nel **capitolo 5** scoprirà di più sullo svolgimento e sulle procedure della sperimentazione.

Riserve

Il numero di volontari che si sottoporranno alla visita di screening della sperimentazione è superiore al numero di coloro che la effettueranno. Alcuni volontari, pur soddisfacendo tutti i criteri richiesti per essere arruolati, saranno infatti considerati "riserve" e, perciò, inclusi nella sperimentazione solo qualora fosse necessario sostituire altri volontari ritirati dalla sperimentazione. Se sarà considerata/o "riserva" Le sarà chiesto di partecipare ad alcune delle procedure previste per il giorno precedente il primo trattamento (periodo 1, giorno -1) e, se non dovesse sostituire uno dei volontari assegnati alla sessione di studio, la Sua partecipazione alla sperimentazione terminerà. In questo caso, riceverà un compenso per la partecipazione fornita fino a quel momento (vedi **capitolo 7**).

3. Quali sono i benefici e i rischi legati alla partecipazione?

Benefici

La partecipazione alla sperimentazione non Le porterà alcun beneficio diretto ma aiuterà ad avere più informazioni sul medicamento in esame che potranno essere utili per la cura dei pazienti sottoposti a terapie antiipertensive. Potrà, comunque, beneficiare dei controlli medici che verranno eseguiti nel corso della sperimentazione.

Rischi

Il medicamento in esame (NEB/RAM 5/10 mg combinazione a dose fissa) contenente i principi attivi nebevolo 5 mg e ramipril 10 mg non è ancora omologato in Svizzera mentre “Nebilet®” e “Cardace®”, sono già in commercio nella Comunità Europea, e omologati per il trattamento dell’ipertensione arteriosa.

Considerato che le somministrazioni di nebevolo e di ramipril previste da questa sperimentazione sono singole non sono attesi rischi particolari.

Come tutti i medicinali, anche questi possono causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino. Finora gli effetti collaterali comuni noti sono i seguenti:

- Riduzione della pressione arteriosa (ipotensione) e della frequenza cardiaca (bradicardia)
- Mal di testa
- Sensazione di stanchezza

- Capogiri
- Disturbi gastrointestinali

Nel **capitolo 6** trova maggiori informazioni sui rischi, incomodi ed effetti collaterali.

Parte 2

Di cosa si tratta in dettaglio: informazioni sulla sperimentazione

4. Il contesto scientifico della sperimentazione

4.1 Contesto: perché svolgiamo questa sperimentazione?

In generale l'ipertensione arteriosa è una malattia molto frequente nella popolazione, e rappresenta un fattore di rischio per lo sviluppo di altre condizioni patologiche. Normalmente i trattamenti antiipertensivi permettono di controllare i valori pressori e le categorie di farmaci utilizzate, che agiscono sull'organismo con meccanismo d'azione differente, sono molteplici.

Per le forme di ipertensione che resistono ad un'unica terapia, sono in uso terapie in combinazione di diversi principi attivi.

Il nebivololo rientra nella categoria dei farmaci beta bloccanti, che agiscono abbassando la frequenza cardiaca. Il ramipril agisce regolando la vasocostrizione e la composizione dei liquidi all'interno dell'organismo.

Esistono schemi di trattamento che prevedono già l'utilizzo di questi due principi attivi, e per ciascun principio attivo si conosce già il profilo farmacocinetico (cioè assorbimento, distribuzione, metabolismo ed eliminazione dei medicinali in studio).

Questo studio ha lo scopo di valutare la bioequivalenza e quindi di confrontare il profilo farmacocinetico, sicurezza e tollerabilità della combinazione dei due principi attivi, formulata in un'unica compressa assunta per via orale, rispetto alle due singole formulazioni dei suddetti principi attivi assunti contestualmente per via orale.

Pertanto in questa sperimentazione esaminiamo se il medicamento in esame (non omologato) possa essere comparabile con i due principi attivi già in commercio e omologati in Europa, con altrettanta sicurezza e tollerabilità.

4.2 Organizzazione della sperimentazione: come procediamo?

Questa sperimentazione sarà condotta presso il centro clinico CROSS Research S.A. Phase I Unit ad Arzo, Svizzera, e coinvolgerà 54 volontari sani, uomini e donne, dai 18 ai 60 anni, suddivisi in 3 gruppi da 18 soggetti ciascuno.

Nella nostra sperimentazione, i partecipanti sono suddivisi in gruppi secondo un'assegnazione casuale, elaborata matematicamente dal computer. Ciò è importante per ottenere dei risultati affidabili. Questo procedimento è chiamato "randomizzazione".

Ogni gruppo parteciperà a tre periodi di studio successivi, intervallati da almeno 14 giorni tra le somministrazioni di ogni periodo. In uno dei tre periodi di studio riceverà il TEST e negli altri due periodi di studio i trattamenti REFERENCE, in base alla lista di randomizzazione.

Sia Lei che il medico sperimentatore sarete a conoscenza del trattamento somministrato. Per questo motivo la sperimentazione viene definita "in aperto".

In questa sperimentazione verranno raccolti campioni di sangue per la misurazione nel plasma dei livelli dei principi attivi (nebivololo, ramipril e il suo metabolita ramiprilato).

4.3 Disciplinamenti della ricerca scientifica sull'essere umano

Questa sperimentazione si svolge nel rispetto della legislazione svizzera (legge sulla ricerca umana, leggi sulla protezione dei dati) e delle direttive riconosciute a livello internazionale. La sperimentazione è stata esaminata e autorizzata dalla commissione d'etica competente e da Swissmedic (autorità centrale Svizzera di omologazione e controllo per gli agenti terapeutici).

La nostra è una sperimentazione nazionale. Più precisamente questa sperimentazione sarà condotta presso il centro clinico CROSS Research S.A. Phase I Unit ad Arzo, Svizzera.

Una descrizione di questa sperimentazione è reperibile anche alla pagina Internet dell'Ufficio federale della sanità pubblica all'indirizzo www.kofam.ch.

La preghiamo di informare il Suo medico di famiglia della Sua partecipazione a questa sperimentazione, utilizzando il presente foglio informativo.

5. Svolgimento della sperimentazione

5.1 Che cosa dovrà fare se partecipa alla sperimentazione?

La partecipazione alla sperimentazione è volontaria ed è aperta a uomini e donne sani di età compresa tra 18 e 60 anni.

La sperimentazione prevede una visita preliminare ambulatoriale, detta di screening, seguita da tre fasi di trattamento durante le quali Lei dovrà rimanere in clinica dalla sera del giorno -1 (giorno prima del trattamento) alla mattina del giorno 4 (4 giorni dopo la somministrazione del trattamento). Ogni somministrazione sarà intervallata da almeno 14 giorni tra una e l'altra, e dopo 10-12 giorni dall'ultima somministrazione dovrà presentarsi in clinica per una visita finale ambulatoriale. La durata del ricovero in clinica sarà in totale di 9 giorni completi e 12 notti.

Dovrà attenersi al piano di svolgimento (→ capitolo 5.2) e anche a tutte le direttive del Suo medico sperimentatore.

Dovrà informare il Suo medico sperimentatore:

- se il Suo stato di salute cambia, per esempio in caso dell'eventuale comparsa di effetti secondari, anche minori, o di malattie concomitanti e dell'eventuale assunzione di medicinali; questo vale anche se interrompe la sperimentazione prima della sua conclusione (→ capitoli 5.3 e 5.4);

Inoltre, dovrà osservare quanto segue:

- durante la partecipazione dovrà prevenire efficacemente una gravidanza (→ capitolo 5.5);
- presentarsi puntualmente alle visite, negli orari che Le saranno comunicati (→ capitolo 5.2);
- non mangiare nulla al di fuori dei pasti standard che Le saranno serviti nel periodo di confinamento;
- non sarà permesso bere da un'ora prima e fino a un'ora dopo la somministrazione;
- dovrà bere almeno 180 mL di acqua ogni 2 ore per 5 ore a partire da un'ora dopo la somministrazione, per mantenere un'adeguata idratazione; durante il ricovero l'acqua sarà permessa a piacere (al di fuori del periodo tra un'ora prima e fino a un'ora dopo la somministrazione);

non potrà bere caffè, tè, né altre bevande e cibi contenenti xantine (ad esempio cola, cioccolato) durante il ricovero e per le 48 ore prima della somministrazione del prodotto in studio;

- non potrà mangiare cibi contenenti semi di papavero per 72 ore prima dell'ingresso in studio;
- non potrà assumere per 14 giorni prima della prima assunzione del farmaco in studio prodotti/preparazioni erboristiche o integratori alimentari e per 21 giorni prima della somministrazione farmaci di qualsiasi tipo, ad eccezione dell'uso sintomatico di paracetamolo, fino a 1,5 g al giorno, e della contraccezione ormonale;
- non dovrà essere fumatore da almeno 3 mesi prima dello screening;
- non potrà bere alcool per 48 ore prima dello screening, per 48 ore prima dell'ingresso in studio e durante tutta la sperimentazione clinica fino alla visita finale;
- non potrà praticare attività fisica pericolosa, pesante o atletica per 48 ore prima dello screening e da 48 ore prima della prima ammissione al centro fino alla fine dello studio;
- durante tutta la durata della sperimentazione dovrà portare sempre con sé la tessera di informazione medica, che le verrà consegnata all'ingresso in clinica;
- durante la permanenza nel Centro Clinico, dovrà portare sempre ben visibile il cartellino personale di identificazione;
- durante la permanenza nel Centro Clinico, dovrà portare sempre con sé l'allarme per chiamare il personale clinico in caso di necessità;
- verrà richiesto di aderire alle indicazioni per ridurre il rischio di contagio COVID in occasione degli accessi in clinica (esecuzione di tamponi, utilizzo di dispositivi di protezione individuale).

5.2 Che cosa succede durante gli appuntamenti?

Visita di Screening (tra il giorno -28 e giorno -2 inclusi)

Per partecipare a questa sperimentazione è necessario effettuare una visita medica preliminare (Visita 1, screening) per verificare se Lei è elegibile secondo i criteri richiesti dalla sperimentazione.

Entro le 48 ore precedenti la visita o durante la visita stessa, verrà effettuato un test rapido o molecolare per escludere un'eventuale infezione da SARS-CoV-2 (COVID-19). Le verranno spiegati gli obiettivi, le procedure ed i possibili rischi della sperimentazione e, prima di effettuare qualsiasi procedura della sperimentazione, Le sarà chiesto di firmare il consenso informato. Durante la visita, saranno raccolti i Suoi dati demografici e le informazioni riguardanti la Sua storia medica. Le saranno rivolte domande sul Suo stile di vita (fumo, consumo di bevande alcoliche, caffè, ecc.), sulle Sue abitudini alimentari e sui trattamenti precedenti e/o concomitanti eventualmente assunti.

Sarà sottoposto/a ad un esame fisico completo (inclusa la misurazione del peso e dell'altezza), ad un elettrocardiogramma (ECG), alla misurazione dei segni vitali (pressione arteriosa, frequenza cardiaca e respiratoria) e della temperatura, ad esami del sangue (ematologia, chimica) che comprendono anche i test virologici (epatite B, C e virus dell'HIV) e delle urine. Verrà effettuato il test per l'identificazione di sostanze stupefacenti nelle urine e, se donna, il test di gravidanza nel sangue. Inoltre, verrà eseguito un test genetico sul Suo sangue con lo scopo di valutare la sua capacità di metabolizzare più o meno rapidamente i principi attivi in studio, attraverso l'attività di alcuni enzimi epatici. Esistono normalmente delle varianti genetiche che producono enzimi più o meno attivi.

Tramite la genotipizzazione è possibile scoprire se Lei appartiene al gruppo di persone cosiddette “normali metabolizzatori” contribuendo ad ottimizzare da un punto di vista della sicurezza e del risultato scientifico la presente sperimentazione. Non saranno studiate invece altre caratteristiche genetiche. Nel caso in cui invece non accettasse di partecipare a questa analisi farmacogenetica o risultasse non appartenere al gruppo “normali metabolizzatori” non potrà partecipare alla fase principale della sperimentazione.

Potrà partecipare alla sperimentazione solo se non è un fumatore. Verrà eseguito un test sulle urine che permetterà di rintracciare la presenza di sostanze legate all'uso di nicotina (test della cotinina).

Lei sarà giudicata/o idonea/o a partecipare alla sperimentazione solo se i risultati dell'esame fisico completo, dei segni vitali, dell'ECG e degli esami di laboratorio e di tipizzazione genetica, effettuati alla visita di screening, soddisfano quanto richiesto dal protocollo della sperimentazione.

La Sua identità sarà verificata ad ogni ingresso al Centro Clinico, controllando un documento personale d'identità. Una fotocopia del documento sarà tenuta al Centro Clinico per identificarLa durante la sperimentazione. Medicamenti, compresi quelli senza necessità di prescrizione medica non sono consentiti nelle 3 settimane precedenti la prima somministrazione mentre i rimedi erboristici non sono consentiti nelle 2 settimane precedenti la prima somministrazione del farmaco. Sono consentiti contraccettivi ormonali per le donne come indicato nella sezione specifica (5.5) e l'uso sintomatico di paracetamolo, fino a 1,5 g al giorno. Per tutta la durata della sperimentazione verranno registrati gli eventuali eventi avversi e i medicamenti assunti.

La visita dura circa 2 ore. Il piano degli appuntamenti è indicato nella tabella riassuntiva alla fine di questo capitolo.

Visita del giorno -1 (Periodo 1, 2,3)

Le sarà chiesto di ripresentarsi nel tardo pomeriggio (entro le ore 18:00) del giorno -1 presso il Centro Clinico dove rimarrà fino alla mattina del giorno 4.

In ogni periodo di studio, entro le 48 ore precedenti la visita o durante la visita stessa, verrà effettuato un test per escludere un'eventuale infezione da SARS-CoV-2 (COVID-19).

Dopo essere stata/o identificata/o, Le sarà consegnato un cartellino personale di identificazione con le Sue iniziali, il codice della sperimentazione ed una Sua foto, che dovrà tenere sempre con sé, ben visibile, durante la permanenza al Centro Clinico. Le verrà inoltre consegnato un allarme personale, che dovrà tenere sempre con sé e che Le consentirà di chiamare in ogni momento il personale clinico.

Le sarà chiesto se le Sue condizioni fisiche e cliniche siano cambiate dalla visita precedente, e se abbia assunto medicamenti. Sarà sottoposta/o ad un esame fisico completo e verrà eseguita la misurazione dei segni vitali (pressione arteriosa, frequenza cardiaca, frequenza respiratoria e temperatura corporea). Sarà sottoposta/o ad un test salivare per verificare che non abbia assunto alcool e al test della cotinina nelle urine. Inoltre, sarà effettuato nelle urine il test per l'identificazione di sostanze stupefacenti e se donna, il test di gravidanza nelle urine.

Se questi esami e/o test risultassero positivi, La Sua inclusione nella sperimentazione non verrà confermata e non potrà parteciparvi.

Se i criteri richiesti dalla sperimentazione saranno soddisfatti, Lei sarà inclusa/o nella sperimentazione e Le verrà attribuito un numero progressivo.

Le sarà quindi servita una cena leggera e poi resterà in clinica per tutta la notte.

Periodo 1, 2, 3 - giorni 1, 2, 3, 4

La mattina del giorno 1, intorno alle 08.00 \pm 1 ora, a digiuno, Lei riceverà uno dei due trattamenti assegnatoLe in rapporto alla randomizzazione.

I medicinali in studio verranno somministrati con 240 mL di acqua minerale naturale: nel caso della combinazione fissa (TEST) in un'unica compressa film rivestita, nel caso invece dei due medicinali somministrati separatamente (RIFERIMENTO), le compresse andranno assunte con lo stesso quantitativo d'acqua ma una successivamente all'altra.

Prima della somministrazione, Le saranno misurati i segni vitali (pressione arteriosa e frequenza cardiaca), la temperatura corporea e verrà eseguito un elettrocardiogramma. Sarà inoltre sottoposta/o ad una serie di prelievi di sangue da 8 mL ciascuno per valutare i livelli dei principi attivi nel plasma.

I prelievi di sangue saranno effettuati tramite una cannula (un piccolo tubo) inserita in una vena del braccio o dell'avambraccio, rispettivamente a:

- 0 (pre-somministrazione), 5, 15, 30, 45 minuti e 1, 1.25, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 6, 8, 10, 12 e 24 ore dopo la somministrazione totale = 18 prelievi.

Dopo la somministrazione i segni vitali e l'elettrocardiogramma verranno valutati rispettivamente a:

- 1.5 ora, 6, 12 e 24 ore

Il giorno 1 Le saranno serviti il pranzo standard dopo circa 4 ore dalla somministrazione e la cena standard alla sera.

I giorni 2, 3 e 4 verranno eseguiti i prelievi di sangue rispettivamente a 24, 48 e 72 ore.

Lei potrà lasciare il centro clinico dopo il prelievo della 72a ora.

Tra le somministrazioni del Periodo 1 e Periodo 2 e del Periodo 2 e Periodo 3 ci sarà un periodo di pausa di almeno 14 giorni.

Nei periodi 2 e 3 si ripetono le procedure del periodo 1.

Visita Finale (giorno 10-12 dopo la somministrazione del Periodo 3)

Dovrà presentarsi presso il centro clinico a distanza di 10-12 giorni dall'ultima somministrazione, la mattina, a digiuno. Verrà sottoposta/o ad un esame fisico completo, verranno ripetuti gli esami del sangue e la raccolta delle urine per gli stessi esami di laboratorio effettuati allo screening ad eccezione della virologia e della genotipizzazione. Inoltre, se la donna è in età fertile, verrà ripetuto il test di gravidanza nelle urine.

La quantità totale di sangue prelevata nell'intero periodo della sperimentazione per gli esami di tollerabilità e per le valutazioni farmacocinetiche non sarà superiore a 506 mL (volume leggermente superiore rispetto ad una donazione di sangue, e prelevato in un tempo minimo di circa 1 mese e mezzo).

Il medico sperimentatore monitorerà per tutta la durata della sperimentazione l'eventuale insorgenza di eventi indesiderati, con particolare attenzione agli eventi correlati alla somministrazione dei medicinali in studio. Gli eventuali eventi indesiderati ancora in corso al termine della sperimentazione saranno seguiti anche dopo l'ultima visita fino a normalizzazione.

Il seguente piano di svolgimento mostra gli appuntamenti e gli **esami generali previsti**.

Visita legata alla sperimentazione	Screening	Periodi 1/2/3					Visita Finale
Data	Giorni -28 / -2 *	Giorno -1	Giorno 1	Giorno 2	Giorno 3	Giorno 4	Giorno 10/12
	*riferito al 1 periodo di studio						
Durata (ore) (§)	2	6	24	24	24	9	2
Prelievo di sangue	✓		✓	✓	✓	✓	✓
Raccolta urine	✓						✓
ECG	✓		✓	✓			✓
Segni vitali (pressione arteriosa; frequenza cardiaca, frequenza respiratoria, temperatura corporea)	✓		✓	✓			✓
Visita medica	✓	✓					✓
Somministrazione prodotti in studio			✓				
Test sostanze stupefacenti	✓ (urine)	✓ (urine)					
Test etilico salivare	✓	✓					
Test di gravidanza (solo donne)	✓ (sangue)	✓ (urine)					✓ (urine)
Test della cotinina	✓ (urine)	✓ (urine)					
Prelievo di sangue per tipizzazione citocromo	✓						
COVID test	✓	✓					

(§) durata della visita o dell'estensione del periodo di osservazione coperto dalla visita indicata (ore)

Riceverà una panoramica precisa degli appuntamenti durante la visita di screening. Gli appuntamenti non possono essere spostati facilmente, per cui La preghiamo di informarci rapidamente se nonostante questo dovesse necessitare di rinviare un appuntamento per motivi importanti.

Durante il periodo di ricovero potrà consegnare gli effetti personali di valore al personale del Centro Clinico che li terrà al sicuro per Lei e li renderà su Sua specifica richiesta. Il Centro Clinico declina ogni responsabilità per gli oggetti personali lasciati incustoditi nelle stanze.

5.3 Quando termina la partecipazione alla sperimentazione?

La Sua partecipazione alla sperimentazione clinica durerà per un periodo minimo di 41 giorni, con un intervallo minimo di 14 giorni tra una somministrazione e la successiva, e terminerà con la visita finale, 10-12 giorni dopo l'ultimo trattamento. Potrà interrompere la partecipazione anche prima, in qualsiasi momento (→ capitolo 5.4). In questo caso non dovrà spiegare per quale motivo non desidera più partecipare.

Se desidera terminare la partecipazione prima del previsto, ne parli con il Suo medico sperimentatore. Se dovesse interrompere la sperimentazione anzitempo, La preghiamo di continuare a informare il Suo medico sperimentatore nel caso in cui il Suo stato di salute dovesse cambiare, per esempio se dovesse sentirsi male o se dovessero comparire nuovi disturbi.

Può anche succedere che saremo noi a chiederLe di terminare la sperimentazione anzitempo. Per esempio, potrebbe essere esclusa/o dalla sperimentazione prima della sua conclusione qualora ci fossero rischi per la Sua salute, o nel caso in cui il medico sperimentatore si accorga che non sta rispettando le procedure previste,. In tal caso, o nel caso in cui Lei decidesse di ritirarsi volontariamente dalla sperimentazione, per garantire la Sua sicurezza, Le sarà chiesto di sottoporsi ad una visita finale di interruzione prematura e di sottoporsi alle procedure di fine studio.

5.4 Che cosa succede se non desidera partecipare?

La sua partecipazione alla sperimentazione non è obbligatoria. Questa sperimentazione sarà condotta in volontari sani e pertanto non sono previsti trattamenti alternativi.

Se lo desidera, può ritirarsi dalla sperimentazione in qualsiasi momento. Per non invalidare il valore dell'intera sperimentazione, i dati medici ed il materiale biologico raccolti fino al momento del Suo eventuale ritiro saranno comunque valutati. Nel caso decidesse di ritirarsi dalla sperimentazione dopo aver dato il consenso deve essere consapevole che non sarà possibile rendere totalmente anonimi i Suoi dati ed i Suoi campioni di sangue e urina, che infatti saranno sempre identificati da un codice univoco che il medico sperimentatore potrà associare a Lei. Verifichi per cortesia di essere d'accordo su questo punto prima di dare il Suo consenso alla Sua partecipazione alla sperimentazione.

In merito ai campioni biologici (sangue e urine), raccolti prima del ritiro del consenso e conservati (non ancora analizzati), Le verrà chiesto di esprimere in forma scritta la Sua decisione in merito alla loro conservazione e analisi in accordo a quanto previsto in questo consenso informato.

5.5 Gravidanza

Il medicamento in esame, non è ancora omologato. Non si può escludere che l'assunzione di questo medicamento in gravidanza possa provocare danni alla salute del nascituro. Per questa ragione, le donne in età fertile devono utilizzare un contraccettivo altamente efficace, come descritto più avanti in questo foglio informativo.

Per questo motivo non può avere una gravidanza mentre partecipa alla sperimentazione. Discuterà della questione con il Suo medico sperimentatore.

Per le donne che potrebbero rimanere incinte

Durante la partecipazione alla sperimentazione non può avere una gravidanza. Deve informare il Suo (o i Suoi) partner del fatto che partecipa a questa sperimentazione. Prima dell'inizio della sperimentazione sarà sottoposta a un test di gravidanza, alla visita di screening, mediante esame del sangue. Durante la sperimentazione ripeteremo il test di gravidanza al giorno -1 di ogni periodo di studio, mediante esame delle urine.

Le donne in gravidanza o che allattano non possono partecipare alla sperimentazione. Se Lei è una donna in età fertile (cioè una donna non in menopausa che non ha subito l'asportazione di entrambe le ovaie o che non ha documentazione medica di non funzionamento delle ovaie e/o è a rischio di gravidanza), deve essere d'accordo, firmando il presente consenso informato, di utilizzare un metodo contraccettivo altamente efficace durante tutta la sperimentazione. Misure contraccettive altamente efficaci comprendono:

- contraccettivi ormonali (orali, impiantabili, transdermici o iniettabili) per almeno 2 mesi prima della visita di screening;
- un dispositivo intrauterino non ormonale per almeno 2 mesi prima della visita di screening;
- partner vasectomizzati o sterili o che accettino di usare un preservativo con spermicida;
- astinenza eterosessuale vera (a lungo termine), definita come astensione da rapporti eterosessuali. L'astinenza periodica (seguendo il calendario, l'ovulazione, la temperatura) non è accettata.

Se Lei è una donna non fertile o in post-menopausa può partecipare alla sperimentazione. Per essere considerata in post-menopausa, deve soddisfare una delle seguenti condizioni:

- a. 12 mesi di spontanea amenorrea (assenza di ciclo mestruale) o
- b. 6 mesi di spontanea amenorrea con livelli di FSH (ormone che stimola le ovaie) > 40 mIU/mL o
- c. devono essere trascorse 6 settimane dall'asportazione di entrambe le ovaie con o senza asportazione di utero.

Se una partecipante dovesse, malgrado le precauzioni adottate, rimanere incinta durante la sperimentazione clinica, è tenuta ad informare immediatamente il medico sperimentatore che discuterà con Lei eventuali rischi connessi. Le sarà comunque richiesto di uscire immediatamente dalla sperimentazione e di fornire informazioni dettagliate sullo svolgimento e sull'esito della gravidanza.

Per i partecipanti uomini

Il medicamento in esame non è ancora omologato. Sinora non è sufficientemente noto se eventualmente possa danneggiare i Suoi spermatozoi. Pertanto, deve informare la Sua partner del fatto che partecipa a questa sperimentazione.

Per partecipare a questa sperimentazione, deve essere sterile o concordare di utilizzare uno dei seguenti metodi di contraccezione approvati, dalla somministrazione del prodotto anche se la Sua partner è attualmente incinta:

- a. preservativo con spermicida
- b. partner sessuale sterile o in post-menopausa da almeno due anni

Se la Sua partner dovesse rimanere incinta nel corso della sperimentazione, La preghiamo di informare immediatamente il Suo medico sperimentatore, che discuterà i passi successivi con Lei e con la Sua partner.

6. Rischi, incomodi ed effetti collaterali

6.1 Quali rischi e quali incomodi possono presentarsi?

La partecipazione a questa sperimentazione comporta rischi e incomodi, analogamente a ogni trattamento medico. Alcuni rischi sono già noti, altri sono ancora sconosciuti. Questa incertezza non è insolita nel campo delle sperimentazioni. Nel **capitolo 6.2** trova un elenco dei rischi più frequenti e più gravi. Molti effetti collaterali possono essere trattati medicalmente. Durante la sperimentazione La informeremo su tutte le nuove conoscenze relative a possibili rischi ed effetti collaterali che dovessero divenire disponibili.

Considerando il profilo di sicurezza ben noto di “Nebilet®” e “Cardace®” e dei loro principi attivi (rispettivamente neivololo e ramipril) inclusi anche nella formulazione combinata in studio (neivololo/ramipril), non sono previsti rischi particolari durante la Sua partecipazione a questa sperimentazione.

In diversi studi clinici condotti in volontari sani e in pazienti, “Nebilet®” e “Cardace®”, somministrati per via orale, sono risultati sicuri e ben tollerati.

Gli effetti collaterali più frequentemente osservati per il neivololo (“Nebilet®”) sono: mal di testa, bradicardia (riduzione della frequenza cardiaca), aritmia (alterazione del ritmo cardiaco) vertigini, parestesia (formicolio, intorpidimento, prurito), dispnea (difficoltà respiratoria), stipsi, diarrea, affaticamento, gonfiore con ritenzione di liquidi nei tessuti (edema).

Gli effetti collaterali più frequentemente osservati per il ramipril (“Cardace®”) sono: mal di testa, sensazione di stanchezza, capogiri, tosse secca, bronchite, sinusite, dispnea (difficoltà respiratoria), dolori al petto, dolore allo stomaco e all'intestino, nausea, vomito, diarrea, dispepsia (difficoltà digestiva), rash cutaneo, spasmi muscolari, ipotensione ortostatica, sincope (svenimento).

Raramente possono comparire reazioni allergiche gravi (anafilassi), che si manifestano con un battito cardiaco accelerato, problemi respiratori e gonfiore del viso e in tutto il corpo.

Come per tutti i prodotti, non si può escludere la comparsa di reazioni allergiche o di effetti collaterali noti o non ancora noti.

Inoltre, vi sono rischi dovuti agli esami medici che svolgeremo durante questa sperimentazione. Alcuni esami Le saranno già noti. Nel **capitolo 6.2** trova un elenco dei rischi dovuti agli esami.

6.2 Rischi e incomodi dovuti agli esami durante la sperimentazione

Per questa sperimentazione eseguiamo diversi esami medici (→ capitolo 5.2). Tali esami sono procedure comprovate. Ciononostante, possono comportare rischi e incomodi; in altre parole, possono essere spiacevoli o avere effetti collaterali indesiderati.

In questa sperimentazione sussistono i seguenti rischi e incomodi:

- prelievo di sangue: può comportare dolore, ematomi, emorragie o gonfiore nel punto del prelievo. Raramente si possono riscontrare infezioni nel punto del prelievo;
- elettrocardiogramma (ECG): l'ECG è la riproduzione grafica dell'attività elettrica del cuore. La Sua pelle può reagire agli elettrodi adesivi.

7. Finanziamento e indennità

La sperimentazione è finanziata completamente da MENARINI RICERCHE S.p.A., Via Sette Santi, 1, 50131, Firenze, Italia

I ricercatori coinvolti non traggono alcun vantaggio finanziario diretto dallo svolgimento di questa sperimentazione.

Gli esami medici e i trattamenti previsti dalla sperimentazione in questione e menzionati nel presente documento informativo sono gratuiti. La partecipazione alla sperimentazione non causerà costi né a Lei né alla sua assicurazione malattia.

Per la partecipazione a questa sperimentazione e per il tempo dedicato alla stessa, Lei riceverà un'indennità finanziaria di Euro 2500. Questo importo è al netto della contribuzione dovuta all'Istituto delle Assicurazioni Sociali (AVS)¹ che, salvo Sua diversa richiesta, sarà versata solo qualora gli studi da Lei effettuati nel corso dell'anno determinassero un compenso lordo superiore a 2300 CHF.

In qualsiasi momento Lei dovesse decidere di ritirarsi anticipatamente dalla sperimentazione, riceverà un compenso adeguato alla partecipazione effettivamente fornita.

Per la Sua eventuale partecipazione come riserva (→ capitolo 2) riceverà un indennizzo di Euro 100.

I risultati di questa sperimentazione potrebbero condurre, in determinate circostanze, allo sviluppo di prodotti commerciali. Se acconsente a partecipare a questa sperimentazione, Lei rinuncia a qualsiasi diritto di utilizzazione dei risultati o pretesa economica (in particolare brevetti).

8. Risultati della sperimentazione

Potranno esserci dei risultati che La riguardano direttamente. Questi risultati Le saranno comunicati dal Suo medico sperimentatore.

Ci potranno anche essere referti casuali. I referti casuali sono «risultati concomitanti» che non sono stati cercati intenzionalmente. Può trattarsi per esempio di risultati di esami di laboratorio riscontrati occasionalmente durante le visite di controllo. La informeremo nel caso in cui questi risultati casuali dovessero essere rilevanti per la Sua salute e Le comunicheremo qualsiasi nuovo sviluppo che potrebbe avere ripercussioni sulla Sua sicurezza, e di conseguenza, influire sul Suo consenso. Le informazioni Le saranno comunicate oralmente e per iscritto.

Se *non* desidera ricevere tali informazioni, ne parli con il Suo medico sperimentatore.

¹ Art. 34d dell'Ordinanza del 31 ottobre 1947 sull'assicurazione per la vecchiaia e per i superstiti (OAVS)

Esistono anche i risultati complessivi della sperimentazione che derivano dai dati di tutti i partecipanti. Per esempio, potremmo sapere di più sulla farmacocinetica e tollerabilità della sostanza in esame (→ capitolo 4.1). In quanto soggetto sano, questi risultati non interessano direttamente Lei e la Sua salute. Se lo desidera, al termine della sperimentazione il Suo medico sperimentatore sarà comunque lieto di farle pervenire un riassunto dei risultati complessivi.

Parte 3

Protezione dei dati e copertura assicurativa

9. Protezione dei dati e protezione del materiale biologico

Proteggiamo i Suoi dati (per es. informazioni della Sua cartella clinica quali pressione sanguigna, ECG e battito cardiaco) e i Suoi campioni di materiale biologico (per es. i Suoi campioni di sangue e urina).

I suoi dati in accordo alla Legge Federale Svizzera Sulla Protezione Dei Dati (legge 235.1 del 19 Giugno 1992 e successivi aggiornamenti) e al Regolamento Generale Europeo Sulla Protezione Dei Dati (GDPR, Regolamento UE n. 2016/679).

La preghiamo di notare che la legge Svizzera prevede un livello di tutela dei suoi dati comparabile con quello Europeo, pertanto il trattamento dei dati in Svizzera può avvenire in accordo al GDPR che, nell'articolo 45(1) prevede questa possibilità. Infatti la Commissione Europea ha stabilito il 26 Luglio 2000 (decisione 2000/518/EC) che la Svizzera fornisce un adeguato livello di protezione dei dati.

In Svizzera esistono disposizioni di legge severe in materia di protezione dei dati e di campioni di materiale biologico.

9.1 Codifica dei dati e del materiale biologico

Durante ogni sperimentazione, gli esami danno origine a dati (p. es. valori del sangue, elettrocardiogrammi). Questi dati sono documentati; solitamente ciò avviene per via elettronica in grandi tabelle, i cosiddetti «moduli di raccolta dati».

Nell'ambito di questa sperimentazione saranno raccolti dati personali e medici sulla Sua persona e Le saranno prelevati campioni di materiale biologico (sangue, saliva e urina) per le analisi di inizio, fine studio e del giorno -1. Campioni di sangue saranno inoltre prelevati per le analisi di neivololo, ramipril e del metabolita ramiprilat.

Tutti i Suoi dati ed i campioni biologici saranno codificati, ossia muniti di un codice. Codificare significa che tutti i dati che potrebbero identificarLa (per es. nome, data di nascita, ecc.) sono sostituiti da un codice, che impedisce a chiunque non ne sia a conoscenza di risalire alla Sua persona. La lista dei codici sarà conservata al sicuro dal medico Sperimentatore.

Altri campioni di sangue ed urina, raccolti allo screening e visita finale, sempre in forma codificata, verranno inviati al laboratorio Unilabs Ticino, Svizzera, per effettuare analisi cliniche di controllo. Questi campioni saranno conservati dal laboratorio almeno fino alla finalizzazione del rapporto della sperimentazione ed in seguito distrutti.

Un campione di sangue da 1 mL, anch'esso in forma codificata, verrà inviato al laboratorio Unilabs Lausanne, Laboratoire d'analyses médicales Svizzera, per effettuare la genotipizzazione per il citocromo CYP2D6. Ai fini della partecipazione alla sperimentazione, infatti, è necessario sottoporsi all'analisi genetica. Se lo desidera, Lei ha la possibilità di conoscere l'esito dell'analisi. Il tipo di analisi genetica non può far emergere la predisposizione a malattie e dunque non è tale da determinare notizie inattese. I dati ottenuti con l'analisi genetica verranno tutelati tramite accesso sicuro.

Sulla base delle leggi sulla protezione dei dati personali applicabili, Lei potrà far valere i suoi diritti sui dati personali trattati, in particolare ha diritto di accedere ai dati che La riguardano e di chiedere che i campioni biologici prelevati siano distrutti in qualsiasi momento a meno che ciò non sia tecnicamente o legalmente impossibile, per esempio a causa della cancellazione delle caratteristiche di identificazione per la decodifica effettuata nel frattempo.

Può ritirare il suo consenso a partecipare alla sperimentazione in qualsiasi momento, senza fornire alcuna spiegazione e senza alcuna conseguenza per la sua assistenza medica. Deve sapere che la revoca del consenso al trattamento dei suoi dati può comportare l'interruzione della sua partecipazione alla sperimentazione.

Nel caso in cui decida di ritirarsi dalla sperimentazione, non saranno raccolti altri suoi dati personali. Tuttavia, la revoca del consenso non ha effetto retroattivo, il che significa che le informazioni aggregate fino al momento della revoca del consenso e ottenute legalmente continueranno a essere utilizzate ai fini di questa sperimentazione, comprese le informazioni dei campioni fino alla revoca del consenso. Inoltre, se richiesto dalla legge, potranno essere raccolti nuovi dati, come quelli relativi a eventuali effetti collaterali o nell'interesse della salute pubblica. Di conseguenza, in caso di revoca del consenso, i dati memorizzati potranno essere ulteriormente utilizzati nella misura in cui ciò sia necessario per determinare gli effetti del medicinale da testare, garantire che i suoi interessi meritevoli di tutela non vengano lesi, adempiere all'obbligo di presentare documenti completi per l'autorizzazione all'immissione in commercio.

In caso di revoca del consenso, gli uffici competenti verificheranno immediatamente se i dati memorizzati sono ancora necessari. I dati che non sono più necessari saranno cancellati immediatamente, a meno che non vi siano obblighi legali e/o ufficiali di documentazione e rendicontazione.

Nello modalità sopra indicate, i dati che potranno essere trattati sono i seguenti:

Dati che ci permettono di identificarla e di verificare il suo effettivo domicilio	Es. nome, cognome, indirizzo, numero di telefono, email, documenti che possano dimostrare il suo domicilio, copia della sua carta di identità, passaporto o altro documento di identità valido, una sua foto e altri dati con la medesima finalità
Dati relativi al suo medico di base	Es. nome, cognome, dati di contatto
Dati relativi al suo stile di vita	Es. abitudini relative al consumo di alcol, fumo, sigarette, cioccolato
Dati relativi alla sua storia medica e chirurgica	Es. malattie precedenti o in corso, interventi e operazioni etc.
Dati relativi alla sua vita sessuale	Es. stato di fertilità, uso di contraccettivi, stato di relazione
Dati relativi ai farmaci assunti	Es. farmaci abituali o occasionali
Dati biometrici	Es. peso, altezza
Dati relativi al suo stato di salute attuale	Es. esiti di un esame fisico, esami di laboratorio, elettrocardiogramma, virologia (es. HIV, virus dell'epatite B e C)
Dati relativi all'uso di droghe e alcol	Esito di test finalizzati a determinare il consumo di stupefacenti o alcol

Dati derivanti dalle specifiche procedure e misure di uno studio clinico, inclusi (se previsti) dati relativi ai suoi campioni biologici	La preghiamo di fare riferimento al consenso informato dello studio e di chiedere al nostro Medico i dettagli precisi che potrebbero integrare o modificare questa lista.
Dati relativi ad una eventuale gravidanza durante lo studio	Es. decorso ed esito della gravidanza sua o della sua partner, informazioni sullo stato di salute del feto
Dati genetici	Es. dati derivanti dall'analisi genetica

Il conferimento dei suoi dati personali è obbligatorio. Il loro mancato o inesatto conferimento non consentirà la partecipazione a sperimentazioni cliniche. Raccogliamo solo i dati minimi necessari per le finalità sopra indicate. La principale base giuridica per il trattamento dei dati è il suo specifico consenso. Gli elementi normativi di riferimento sono le norme di Buona Pratica Clinica (ICH-GCP), le leggi Svizzere che regolano la sperimentazione clinica, le leggi e norme sulla protezione dei dati Svizzere ed Europee (le già citate Legge Federale Svizzera Sulla Protezione Dei Dati e GDPR). Per il Registro Cantonale Dei Volontari Sani è stata sottoscritta una convenzione tra la CROSS Research e le Autorità Cantionali)

9.2 Gestione sicura di dati e materiale biologico durante la sperimentazione

Il promotore MENARINI RICERCHE S.p.A. è responsabile della gestione sicura dei Suoi dati una volta codificati e dei Suoi campioni di materiale biologico legati a questa sperimentazione. È responsabile del rispetto delle leggi vigenti, per esempio delle leggi sulla protezione dei dati, Legge Federale Svizzera Sulla Protezione Dei Dati (legge 235.1 del 19 Giugno 1992) e Regolamento Generale Europeo Sulla Protezione Dei Dati (GDPR, Regolamento UE n. 2016/679), incluse successive modifiche ed integrazioni.

Nell'ambito di questa sperimentazione saranno prelevati campioni di sangue che saranno utilizzati per la determinazione delle concentrazioni nel plasma di nebulololo, ramipril e de metabolita ramiprilat. Questi campioni verranno suddivisi in 4 aliquote. La prima e la terza aliquota verranno inviate per l'analisi ad una struttura esterna (nell'ambito dell'Unione Europea), il laboratorio analitico Anapharm, in Spagna. Le aliquote di plasma saranno spedite e conservate presso il laboratorio almeno fino alla finalizzazione del rapporto della sperimentazione. Allo scadere di questo periodo, il promotore della sperimentazione verrà contattato per verificare se estendere la conservazione dei campioni o autorizzarne la distruzione.

Le restanti aliquote potranno rimanere conservate presso il centro clinico per un periodo non superiore a 5 anni, o ancora, nel caso in cui non fosse necessaria la conservazione per eventuali ripetizioni delle analisi, potranno essere distrutte, nel caso in cui dovesse essere necessario eseguire ulteriori analisi potranno essere spedite ad un laboratorio differente o trasferite in un altro posto, se richiesto dallo sponsor.

Nel caso in cui i Suoi dati personali dovessero essere trasferiti in un altro paese, riceveranno lo stesso livello di protezione assicurato dalla Svizzera; indipendentemente dalle tecniche di trattamento dei dati utilizzate, i Suoi dati personali saranno protetti. Ciò vale anche se i dati o i campioni di materiale biologico (codificati) sono inviati ai fini delle analisi in Paesi dove le leggi sulla protezione dei dati sono meno severe.

Nell'ambito di questa sperimentazione, i Suoi dati codificati saranno trasmessi anche a paesi terzi per la valutazione, l'approvazione e il monitoraggio dei dati. Si tratta di paesi per i quali esiste un adeguato livello legale di protezione dei dati.

Nel caso in cui i Suoi dati vengano trasferiti a destinatari in altri paesi in cui non c'è la stessa protezione giuridica, verranno concordate con questi ultimi adeguate garanzie contrattuali, in modo che abbiate diritti e misure di salvaguardia efficaci paragonabili a quelli disponibili in Svizzera. Tuttavia, nel caso in cui tali dati debbano essere trasferiti alle autorità regolatorie (es. FDA) di paesi extra UE/Svizzera che non garantiscono uno stesso livello di protezione non sarà possibile concludere tali clausole contrattuali. Ad ogni modo i dati saranno pseudonimizzati, dove applicabile

9.3 Gestione sicura di dati e materiale biologico dopo la sperimentazione

Il promotore rimane responsabile della gestione sicura dei Suoi dati codificati e dei Suoi campioni di materiale biologico anche dopo la fine della sperimentazione. La legge prescrive che tutti i documenti relativi alla sperimentazione, per esempio i moduli di raccolta dati, siano conservati per almeno 10 anni dalla conclusione o dalla fine anticipata della sperimentazione clinica.

Dopo la conclusione di una sperimentazione, i risultati in forma del tutto anonima sono solitamente pubblicati su riviste scientifiche. A questo scopo, i dati sono inviati in forma codificata ad altri specialisti che possono così verificare in via preliminare la pubblicazione nel rispetto delle normative applicabili.

9.4 Diritto di consultazione in caso di controlli

L'esecuzione di questa sperimentazione può essere sottoposta a verifica. La verifica è svolta da autorità quali la commissione d'etica competente o l'autorità di omologazione *Swissmedic*, come pure da autorità di omologazione estere (per es. la FDA – Food and Drug Administration, Agenzia per gli Alimenti ed i Medicinali degli Stati Uniti d'America, o l'EMA - Agenzia europea per i medicinali-x), dallo stesso promotore della sperimentazione o dall'istituzione che gestisce la sperimentazione (CROSS Research S.A.).

I Suoi dati saranno analizzati in forma codificata dal promotore (MENARINI RICERCHE S.p.A., Italia) e in parte da CROSS Research S.A., Svizzera. Il promotore potrà inoltre trasferire i dati ad altre aziende del Gruppo Menarini (visionabili su www.menarini.com) o aziende licenziatricie o con cui saranno stabiliti accordi commerciali.

Il promotore della sperimentazione (Sponsor) è il Titolare dei dati per gli ambiti di propria competenza (per es. finanziamento e realizzazione della sperimentazione, analisi dei dati e farmacovigilanza), in accordo alle responsabilità previste dalle norme della buona pratica clinica (ICH-GCP) e della normativa in materia di protezione dei dati personali sopra menzionate. CROSS Research S.A., nominata dal promotore quale responsabile per il trattamento dei dati negli ambiti di cui il promotore è Titolare, e il promotore (MENARINI RICERCHE S.p.A.) si occuperanno di processare i dati raccolti durante la sperimentazione.

I suoi dati personali completi (non codificati) saranno mantenuti dal centro di sperimentazione CROSS Research S.A. in una banca dati sicura e con accesso limitato ai soli autorizzati (database dei Volontari). Lei potrà rivolgersi al centro per richiedere informazioni o far valere i suoi diritti.

I Suoi dati raccolti in questa sperimentazione – anche i dati genetici – sono molto importanti per la ricerca futura, che può includere studi o ricerche, relativi all'ipertensione o patologie

correlate, incluse le cause che determinano tali patologie, studi retrospettivi o studi che mettono in relazione i dati raccolti nella sperimentazione con dati provenienti da altri studi o altre fonti. Per poter riutilizzare i Suoi dati per ricerche future, necessitiamo del Suo consenso specifico. Tale consenso è volontario. La preghiamo di leggere attentamente la dichiarazione di consenso aggiuntiva alla fine del documento. Firmi la dichiarazione se desidera acconsentire al riutilizzo dei Suoi dati per ulteriori progetti di ricerca in futuro. Anche se non acconsente, può comunque partecipare a questa sperimentazione.

In questo consenso e nella Informativa e consenso al trattamento dei dati personali, che Le sarà chiesto di firmare in aggiunta a questo consenso, troverà una visione chiara e trasparente su come verranno gestiti i Suoi dati dalle società del Gruppo CROss Alliance e da MENARINI RICERCHE S.p.A. e su quali sono i Suoi diritti qualora decidesse di acconsentire a partecipare alla sperimentazione.

Gli esperti che eseguiranno la valutazione scientifica della sperimentazione potranno accedere esclusivamente a dati codificati senza poter quindi risalire alla Sua persona. Il Suo nome non sarà pubblicato in nessun rapporto o pubblicazione, né in forma stampata né su internet. Le norme sulla protezione dei dati saranno sempre rispettate e Lei, come persona partecipante, potrà avere accesso ai Suoi dati ad ogni momento, salvo le limitazioni sopra menzionate.

Nell'ambito di controlli della qualità, è possibile che persone incaricate dal promotore, oppure personale del promotore stesso a ciò espressamente autorizzato, verifichino la documentazione e lo svolgimento della sperimentazione e siano presenti ad alcune fasi della sperimentazione. In tali evenienze è possibile che i suoi dati non codificati vengano visionati da queste persone, comunque tenute (sia per legge che per contratto) all'assoluto rispetto della confidenzialità dei dati.

A questo scopo, possono avere accesso ai Suoi dati personali e alla Sua cartella clinica solo ed esclusivamente persone appositamente formate nel rispetto dei limiti imposti dalle normative sulla protezione dei dati personali. Pertanto, per questa verifica i dati *non* sono codificati. Le persone che vedono i Suoi dati non codificati sottostanno all'obbligo del segreto professionale.

Il medico sperimentatore dovrà in tale evenienza mettere a disposizione i Suoi dati personali e medici ai fini di questi controlli. È inoltre possibile che in caso di eventuali danni subiti da Lei in qualità di partecipante alla sperimentazione, un rappresentante dell'assicurazione debba accedere, passando attraverso il medico sperimentatore, ai Suoi dati, ma solo nella misura in cui ciò sia necessario per trattare il caso assicurativo. Tutte le persone sono tenute ad osservare la più assoluta confidenzialità nel rispetto dei limiti imposti dalle leggi sulla protezione dei dati personali. È possibile che il suo medico curante o altri medici presso i quali Lei è in cura venga/no contattato/i per dare informazioni sul Suo stato di salute.

La informiamo che, qualora nel corso delle visite ed analisi a cui sarà sottoposta/o dovessero essere diagnosticate malattie trasmissibili con obbligo di dichiarazione, queste dovranno essere notificate assieme ai Suoi dati personali alle Autorità Sanitarie Cantionali, in accordo con gli obblighi previsti dalla legge corrente.

Ai sensi degli artt. 15 e ss del GDPR, in qualunque momento potrà conoscere e accedere ai dati che le riguardano, sapere come sono stati acquisiti, verificare se sono esatti, completi, aggiornati e ben custoditi, avere informazioni su processi decisionali automatizzati (decisioni prese senza il coinvolgimento di un essere umano) o su profilazioni (attribuzione a una cate-

goria mediante aggregazione di dati) e far valere i suoi diritti al riguardo (es. aggiornarli, rettificarli, opporsi al loro trattamento per motivi legittimi, ottenere una limitazione del trattamento, chiederne la portabilità ecc.).

Se decide di partecipare ad uno studio clinico, poiché la loro eliminazione potrebbe comprometterne la validità, potrebbero esserci limitazioni alla loro cancellazione o all'opposizione al loro trattamento. Potrebbe inoltre non esserle possibile accedere ad alcuni dei suoi dati fino al termine dello studio (poiché questo potrebbe comprometterne la validità). Può revocare il suo consenso in ogni momento e senza addurre alcuna motivazione. I dati rilevati in uno studio clinico fino al momento del ritiro del consenso saranno mantenuti e comunque valutati. Può comunque richiedere la cancellazione dalla nostra banca dati in modo da non essere più contattato in futuro.

Può in ogni momento fare valere i suoi diritti presso l'autorità di controllo (Garante Privacy) in Svizzera o nel suo paese (<https://www.edoeb.admin.ch/edoeb/it/home.html> - <https://www.garanteprivacy.it/web/guest/home/footer/link>)

E' nominato un Responsabile della Protezione dei Dati (rappresentante del titolare del trattamento; DPO) che puo' contattare per qualunque necessità.

Per Menarini: Menarini Ricerche S.p.A. Angela Capriati E-mail: acapriati@menarini-ricerche.it Phone: +39 055 5680 9990 Fax: +39 055 5680 597	Per CROSS Research: CROSS Research S.A., Via F.A. Giorgioli 14, CH-6864 Arzo, +41.91.6300510 I contatti del nostro Responsabile della Protezione dei Dati sono disponibili alla pagina web: https://www.croalliance.com/privacy-policy
---	---

10. Copertura assicurativa

Lei è assicurata/o nel caso in cui dovesse subire un danno a causa della sperimentazione, ovvero a causa dei medicinali in esame. A tal fine, il promotore della sperimentazione, MENARINI RICERCHE S.p.A., ha stipulato un'assicurazione presso HDI Global SE, Hannover Niederlassung Zürich / Schweiz Hardstrasse 201, 8005 Zürich, per far fronte ad eventuali responsabilità in caso di danno. Le condizioni e il procedimento sono disciplinate dalla legge.

Se dovesse subire un danno o ritenere di aver subito un danno a causa della sperimentazione, La preghiamo di rivolgersi al medico sperimentatore.

Parte 4

Dichiarazione di consenso

Dichiarazione di consenso per la partecipazione alla sperimentazione.

Legga attentamente il presente modulo. Non esiti a porci domande se qualcosa non Le è chiaro o se desidera sapere altro. Per la partecipazione alla sperimentazione è necessario il Suo consenso scritto.

Dichiarazione di consenso per la partecipazione alla sperimentazione

Numero BASEC	
Titolo della sperimentazione	Studio di bioequivalenza di Nebivololo e Ramipril dopo la loro co-somministrazione orale come combinazione fissa ed estemporanea in soggetti sani. Studio in aperto, randomizzato, a due trattamenti, in tre periodi, a tre sequenze, in singola dose, parzialmente replicato, in cross over.
Titolo comprensibile ai non addetti ai lavori	Studio clinico, in aperto (sia il medico sperimentatore che i soggetti inclusi sono a conoscenza del trattamento assegnato), in dose singola, suddiviso in tre periodi, per valutare la bioequivalenza (cioè se la quantità di medicamento assorbito, distribuito, metabolizzato ed eliminato dall'organismo così come la velocità con cui viene assorbito, distribuito, metabolizzato ed eliminato è equivalente) dopo somministrazione orale di due principi attivi (nebivololo e ramipril) in uno dei tre periodi come combinazione a dose fissa (in un'unica compressa) e negli altri due dei tre periodi come combinazione estemporanea (in due compresse separate e somministrate insieme), in volontari sani.
Istituto responsabile (promotore con indirizzo)	MENARINI RICERCHE S.p.A., Via Sette Santi, 1, 50131, Firenze, Italia
Luogo di svolgimento	CROSS Research S.A. – Phase I Unit, Via F.A. Giorgioli 14, 6864 Arzo, Svizzera
Medico sperimentatore nel luogo di svolgimento	
Partecipante: Cognome e nome in stampatello:	_____
Data di nascita: _ _ - _ _ - _ _ _ _	

- Ho ricevuto adeguate e complete informazioni sulla sperimentazione in forma orale e in forma scritta dal medico sperimentatore che sottoscrive in calce.
- Il medico sperimentatore mi ha spiegato lo scopo, lo svolgimento e i rischi della sperimentazione con nebivololo e ramipril.
- Partecipo volontariamente alla sperimentazione ed accetto il contenuto del documento informativo scritto sopra menzionato fornito in relazione alla sperimentazione.
- Ho ricevuto, letto attentamente e compreso pienamente le informazioni per la caratterizzazione genotipica dell'attività del citocromo CYP2D6.
- Ho avuto tempo a sufficienza per prendere questa decisione. Ho ricevuto risposte esaustive alle mie domande relative alla partecipazione a questa sperimentazione. Posso conservare il documento informativo scritto sulla sperimentazione e ricevo una copia della mia dichiarazione di consenso scritta.
- Dichiaro di essere in grado di leggere l'italiano scritto e di comprendere l'italiano orale.
- Sono d'accordo di informare il mio medico curante della mia partecipazione alla sperimentazione. Il mio medico curante può condividere con il medico sperimentatore i dati della mia cartella clinica che sono necessari per la sperimentazione. Ciò vale anche per altri medici da cui sono in cura.
- Acconsento a che CROSS Research S.A. mantenga i miei dati personali e clinici in una banca dati dei volontari, nel pieno rispetto delle leggi sulla protezione dei dati applicabili.
- Se è meglio per la mia salute, il medico sperimentatore mi può escludere dalla sperimentazione in qualsiasi momento.
- Posso revocare il mio consenso in ogni momento e senza addurre alcuna motivazione; ciò non comporterà svantaggi per il mio ulteriore trattamento medico. Sono d'accordo che i miei dati rilevati fino a quel momento e i miei campioni di sangue e urine già analizzati siano comunque valutati. In merito ai miei campioni di sangue e urine non ancora analizzati mi verrà chiesto di esprimere in forma scritta la mia decisione al momento del mio eventuale ritiro del consenso. Per la mia sicurezza, nel caso di uscita anticipata dalla sperimentazione, sarò invitata/o ad effettuare una visita medica finale.
- Acconsento a che i miei dati personali e i miei campioni di materiale biologico siano trasmessi all'estero solo in forma codificata. Il promotore provvederà a far sì che sia rispettata la protezione dei dati secondo gli standard della normativa svizzera ed europea, ovvero adottando tutte le misure di salvaguardia previste dalle leggi applicabili in materia.
- Sarò informata/o personalmente in caso di risultati e/o reperti casuali che potrebbero avere ripercussioni dirette sullo stato della mia salute o sulla mia decisione di prendere parte a questa sperimentazione. Se non lo desidero, ne parlo con il mio medico sperimentatore.
- Acconsento al fatto che gli specialisti competenti del promotore della sperimentazione, della commissione d'etica e/o dell'autorità di controllo dei medicinali *Swissmedic* o di altre autorità competenti di altri paesi (per es. la FDA - Food and Drug Administration, Agenzia per gli Alimenti ed i Medicinali degli Stati Uniti d'America o l'EMA - Agenzia europea per i medicinali) possano accedere ai miei dati originali al fine di esaminare e controllare tali dati in conformità alle norme della buona pratica clinica (ICH-GCP), tuttavia in stretta osservanza

della confidenzialità ed entro i limiti imposti dalle normative sulla protezione dei dati personali.

- Sono a conoscenza del fatto che eventuali danni riconducibili alla sperimentazione saranno coperti da un'assicurazione stipulata dal promotore della sperimentazione.
- Sono consapevole della necessità di rispettare durante la sperimentazione gli obblighi menzionati nel documento informativo.
- Per i soggetti di sesso femminile: confermo di essere in menopausa o di usare, in caso di relazione eterosessuale, un metodo di contraccezione altamente efficace da almeno due mesi.
- Per i soggetti di sesso maschile: confermo di usare, in caso di relazione eterosessuale, un metodo di contraccezione altamente efficace.
- In caso di gravidanza accidentale (mia o della mia partner) acconsento a fornire i miei dati personali e tutte le informazioni mediche rilevanti sull'evoluzione della gravidanza e sul neonato.
- Dichiaro di aver informato il medico sperimentatore relativamente ai trattamenti concomitanti eventualmente prescritti da un altro medico e all'assunzione di qualsiasi altro medicamento (prescritto da un medico o deciso di mia iniziativa).
- Dichiaro di non aver donato sangue nei tre mesi precedenti l'inizio della sperimentazione.
- Dichiaro di non aver partecipato a sperimentazioni cliniche nei tre mesi precedenti l'inizio di questa sperimentazione, calcolati partendo dal primo giorno del mese successivo all'ultima visita della sperimentazione precedente.
- Sono stata/o informata/o che la mia partecipazione alla presente sperimentazione sarà comunicata in forma codificata alle Autorità sanitarie cantonali per essere inserita nel registro volontari sani e che pertanto un'eventuale mia partecipazione ad altre sperimentazioni nel corso degli ultimi tre mesi sarebbe immediatamente scoperta. In tal caso sarei esclusa/o definitivamente da qualsiasi altra sperimentazione con volontari sani eseguita nel Cantone Ticino.

Luogo: _____	Cognome e nome della/del partecipante in stampatello
Data: _ _ - _ _ - 20 _ _	Firma della/del partecipante

- Acconsento, al trattamento e al trasferimento dei miei dati personali raccolti durante la sperimentazione.

Luogo: _____	Cognome e nome della/del partecipante in stampatello
Data: _ _ - _ _ - 20 _ _	Firma della/del partecipante

- Acconsento inoltre ad essere contattato per proposte di partecipazione a futuri studi clinici.

Luogo: _____	Cognome e nome della/del partecipante in stampatello
Data: __ __ - __ __ - 20 __ __	Firma della/del partecipante

Conferma del medico sperimentatore: con la mia firma confermo di aver spiegato alla/al partecipante in questione la tipologia, il significato e la portata della sperimentazione. Garantisco di adempiere tutti gli obblighi inerenti a questa sperimentazione secondo il diritto svizzero. Se nel corso della sperimentazione dovessi venire a conoscenza di aspetti che potrebbero influenzare la disponibilità della/del partecipante a partecipare alla sperimentazione, provvederò a informarla/o immediatamente.

Luogo: _____	Cognome e nome del medico sperimentatore in stampatello
Data: __ __ - __ __ - 20 __ __	Firma del medico sperimentatore

Dichiarazione di consenso per il riutilizzo di dati e campioni di materiale biologico in forma codificata

Il presente consenso non concerne una Sua partecipazione personale a una sperimentazione. Per «riutilizzo» si intende che dati possono essere conservati oltre la durata della Sua partecipazione alla presente sperimentazione e possono essere utilizzati in forma codificata per ulteriori progetti di ricerca. Ciò può significare, per esempio, che i dati relativi a valori di laboratorio saranno analizzati statisticamente insieme a un numero elevato di altri valori.

Numero BASEC:

Titolo della sperimentazione

Studio di bioequivalenza di Nebivololo e Ramipril dopo la loro co-somministrazione orale come combinazione fissa ed estemporanea in soggetti sani. Studio in aperto, randomizzato, a due trattamenti, in tre periodi, a tre sequenze, in singola dose, parzialmente replicato, in cross over.

Titolo comprensibile ai non addetti ai lavori

Studio clinico, in aperto (sia il medico sperimentatore che i soggetti inclusi sono a conoscenza del trattamento assegnato), in dose singola, suddiviso in tre periodi, per valutare la bioequivalenza (cioè se la quantità di medicamento assorbito, distribuito, metabolizzato ed eliminato dall'organismo così come la velocità con cui viene assorbito, distribuito, metabolizzato ed eliminato è equivalente) dopo somministrazione orale di due principi attivi (nebivololo e ramipril) in uno dei tre periodi come combinazione a dose fissa (in un'unica compressa) e negli altri due dei tre periodi come combinazione estemporanea (in due compresse separate e somministrate insieme), in volontari sani.

Partecipante:

Cognome e nome in stampatello:

Data di nascita: { } - { } - { }

- Acconsento al riutilizzo dei miei dati codificati raccolti in questa sperimentazione ai fini della ricerca medica.
- I dati possono essere analizzati in Svizzera e all'estero e possono essere conservati in una banca dati situata qui o all'estero. Gli istituti di ricerca all'estero devono applicare gli standard di protezione dei dati vigenti in Svizzera.

- Ho preso questa decisione liberamente e posso revocare il mio consenso in qualsiasi momento. Se revoco il mio consenso, devo solamente informare il mio medico sperimentatore e non devo dare nessuna spiegazione.
- Di norma, tutti i dati sono analizzati in forma raggruppata. Se casualmente si dovessero riscontrare risultati molto importanti per la mia salute, sarò contattata/o. Se non desidero essere informata/o, lo comunico al mio medico sperimentatore.

Luogo: _____	Cognome e nome della/del partecipante in stampatello
Data: __ _ - __ _ - 20 __ _	Firma della/del partecipante

Conferma del medico sperimentatore: confermo di aver spiegato alla/al partecipante la tipologia, il significato e la portata del riutilizzo dei dati relativi all'analisi dei campioni di materiale biologico e/o di dati genetici.

Luogo: _____	Cognome e nome del medico sperimentatore in stampatello
Data: __ _ - __ _ - 20 __ _	Firma del medico sperimentatore