

Probandeninformation - Einverständniserklärung

Wir laden Sie ein, an einer klinischen Studie als freiwilliger Proband teilzunehmen.

Titel der Studie:

A prospective, randomised, single-blind, placebo-controlled, parallel groups study to assess the pharmacodynamic effects and the safety of NCX701 in healthy volunteers.

Eine prospektive, randomisierte, verblindete, placebo-kontrollierte Studie zur Beurteilung der pharmakodynamischen Effekte von NCX701 (NO-Paracetamol) in 40 gesunden freiwilligen Männern

Ziel der Studie:

Sogenannte nonsteroidale Antiphlogistika (NSAID), d.h. „Rheumamittel“ finden breite Anwendung in der Bevölkerung. Die Anwendung solcher NSAID führt oft zu Nebenwirkungen im Magen sowie Einschränkung der Nierendurchblutung. Paracetamol wird bei Kopfschmerzen, Zahnschmerzen, aber auch zur symptomatischen Behandlung von Osteoarthritis (degenerative Gelenkerkrankungen) verwendet. Paracetamol ist frei von den sonst für NSAID üblichen Nebenwirkungen, besitzt aber kaum entzündungshemmende Wirkung.

NCX701 ist ein neu entwickeltes Arzneimittel das Stickstoffmonoxid (NO) an Paracetamol gekoppelt enthält. Von dem zusätzlichen NO-Molekül wird eine anti-entzündliche - und damit verbessert schmerzstillende Komponente erwartet.

Durch die Verabreichung einer sehr kleinen Menge von Endotoxin, (das in weiterer Folge kurz als LPS bezeichnet wird), einem nichtinfektiösen Bestandteil von Bakterien in der Blutbahn, läßt sich kurzfristig ein Zustandsbild erzeugen, bei dem der Körper zwar stark abgeschwächt aber prinzipiell nach dem Muster einer bakteriellen Infektion reagiert. Somit sind wir imstande, einen limitierten und exakt definierten Entzündungsreiz zu setzen, um neue Therapieansätze die sich gegen Entzündung richten auf ihren Nutzen zu überprüfen. Voraussichtlich werden 40 Probanden an dieser Studie teilnehmen.

Ziel unserer Studie ist es, zu untersuchen, ob NCX701 (NO-Paracetamol) eine anti-

entzündliche Wirkung aufweist.

Wir hoffen, in dieser Studie die genaue Wirkungen im Menschen zu definieren. Diese Erkenntnisse sollen zu einem besseren Verständnis über die Wirkungsweise von NCX701 beitragen.

Studienablauf:

Falls Sie sich zur Teilnahme an dieser Studie entschließen, wird zunächst eine Aufnahmeuntersuchung durchgeführt, zu der Sie nüchtern erscheinen müssen. Dabei führen wir ein Gespräch hinsichtlich Ihrer Vorerkrankungen, eine klinische Untersuchung, EKG und Blutdruckmessung durch. Eine Blutabnahme sowie Harnprobe dienen zur Überprüfung von Leber- und Nierenfunktionswerten, Blutbild, Hepatitis-Serologie, Harnstix, Drogenharn, HIV-Serologie ("AIDS-Test") und Plättchenfunktion. Sind die Ergebnisse dieser Untersuchungen unauffällig, d.h., wenn kein "Ausschließungsgrund" vorliegt, werden Sie in die Studie aufgenommen.

Sie erhalten am Tag vor Beginn der Studie (=Tag 0) drei Mahlzeiten sowie Wasser zum Trinken, um eine diätetisch kontrollierte NO₃-Aufnahme zu gewährleisten. Sie werden die Nacht an der Universitätsklinik für Klinische Pharmakologie, Leitstelle 6L, verbringen und am darauffolgenden Tag mit der eigentlichen Studie beginnen. Am Studientag selbst (=Tag 1) müssen Sie anfangs nüchtern sein; während der Untersuchung liegen Sie in einem Raum mit ruhiger Atmosphäre auf einem Bett. An einem Oberarm wird eine Blutdruckmanschette zur Messung des Blutdrucks, am Zeigefinger des anderen Armes ein Fingerclip, zur Überwachung von Puls und Sauerstoffsättigung, angelegt. Außerdem werden Ihnen Klebeelektroden am Brustkorb zur EKG-Überwachung angebracht.

Nach einer Ruhephase von ca. 15 Minuten werden Ihnen in kurzem zeitlichen Abstand zwei Verweilkanülen in Venen der Ellenbeuge bzw. des Unterarms gestochen, und es erfolgt die erste Blutabnahme. Eine Stunde vor der Endotoxin Infusion bekommen Sie, abhängig von der Gruppe der sie zu geteilt sind, NCX701 1000mg, NCX701 2000mg, Paracetamol 1000mg oder Placebo. Es wird Ihnen eine Stunde nach erfolgter NCX701/Paracetamol/Placebo Einnahme Endotoxin über 2 min. infundiert und Sie erhalten den ganzen Studientag über eine physiologische Kochsalzlösung um Ihren Flüssigkeitshaushalt zu regulieren. Alle Infusionen werden langsam über die bereits liegenden Venflons (Verweilkanülen aus Plastik) verabreicht, und sind nicht zu spüren.

Unterschrift: _____ 2 Datum: _____

Über die Verweilkanüle am anderen Arm erfolgen in regelmäßigen Intervallen Blutabnahmen (**Ausnahme:** für die Gerinnungsanalysen nach LPS-gabe muß frisch gestochen werden - dies erfolgt mittels einer dünnen Einmalnadel = Butterfly). Um Verstopfungen in der Verweilkanüle zu vermeiden wird nach jeder Blutabnahme diese Kanüle mit physiologischer Kochsalzlösung (jeweils ca. 5 ml) gespült. Der Blutverlust der gesamten Studie (incl. Vor- und Nachuntersuchungen) beträgt weniger als 350ml, d.h. weniger als eine Blutkonserve (beim Blutspenden).

Während der Studiendauer werden Ihr Puls und Herz (EKG) kontinuierlich registriert und alle 20 Minuten eine Blutdruckkontrolle durchgeführt (bei Bedarf auch öfter). Ihnen wird in jedem Fall Endotoxin verabreicht werden. Ob Sie zusätzlich NCX701, Paracetamol oder Placebo erhalten werden, wird durch Zufall bestimmt.

Circa 9 Stunden nach Beginn der Studie besteht - in Absprache mit dem die Studie durchführenden Arzt - die Möglichkeit, die Abteilung zu verlassen, wobei Sie am nächsten Tag (=Tag 2), sowie 6 Tage nach dem letzten Studientag (=Tag 8 ± 1) gebeten werden, zu einer Blutabnahme bzw. zur Abschlußuntersuchung zu erscheinen.

Zeitpunkte	-1h	-1	0	0.5	1	1.5	2	3	4	5	6	7	8	24h	Tag 8
NCX701 1000mg (Gruppe A)		A													
NCX701 2000mg (Gruppe B)		B													
Paracetamol 1000mg (Gruppe C)		C													
Placebo (Gruppe D)		D													
LPS 2ng/kg im Bolus			[
NaCl 0.9% (200mL/h)															
Blutabnahme		●		◎	●	●	◎	●	◎	●	◎	●	●	◎	◎

- Blutabnahme aus dem Venflon,
- ◎ frisch gestochene Blutabnahme aus der Vene

Verabreichte Substanzen:

Unterschrift: _____ 3 Datum: _____

Sie erhalten in jedem Fall folgende Substanzen verabreicht:

Gruppen A, B, C, D: National Reference Endotoxin E-coli:

United States Pharmacopoeia Rockwell, MD

Dosis: 2 ng/kg in 10 mL Kochsalz 0.9 % intravenös über 2
Minuten

NaCl 0,9% (Gruppe A, B, C, D) 200ml/h über 9 Stunden

Kochsalz Braun 0,9% Infusionslösung

Leopold Kochsalzlösung® zur Spülung des Venflons ca 60 ml

Zusätzlich werden Sie, abhängig davon in welche Gruppe Sie kommen, folgendes erhalten:

Gruppe A:	NCX701 1000mg Pulver
Gruppe B:	NCX701 2000mg Pulver
Gruppe C:	Paracetamol 1000mg Tablette
Gruppe D:	Placebo

Zeitaufwand:

Der Zeitaufwand für die Aufnahmeuntersuchung beträgt maximal eine Stunde (vormittags). Am Tag vor Studienbeginn (=Tag 0) müssen Sie um 8:00 nüchtern an die Universitätsklinik für Klinische Pharmakologie, Leitstelle 6L kommen, und werden über Nacht an der hiesigen Abteilung verbringen. Die Verweildauer an unserer Abteilung dauert am Studientag (=Tag 1) selbst zirka 9 Stunden. An dem Tag nach dem langen Studientag (=Tag 2) sowie 6 Tage nach dem letzten Studientag (=Tag 8 ±1) müssen Sie sich um 8:00 jeweils zur Erfassung allfälliger Nebenwirkungen sowie zu einer Blutabnahme bzw. zur Nachuntersuchung einfinden. Die Nachuntersuchung besteht aus klinischer Untersuchung, EKG, Blutdruckmessung und einer Blutabnahme.

Die Entschädigung für Ihren Zeitaufwand erfolgt nach dem pauschalierten Katalog der klinischen Pharmakologie und beträgt 320 EURO.

Gesundheitsrisiko, Nebenwirkungen, Schmerzintensität, Unannehmlichkeiten:

Unterschrift: _____ 4 Datum: _____

Bei dem verabreichten Arzneimittel **NCX701** handelt es sich um eine experimentelle Substanz, die in einer Dosierung bis zu 1200 mg bisher nur von wenigen Personen als Einmaldosis eingenommen wurde. Vor dieser Studie wird/wurde noch eine Pilotstudie zur Verträglichkeitstestung von 2g NCX701 durchgeführt. Die Menge an Paracetamol in 2g NCX701 entspricht in etwa 1.1 g Paracetamol Reinsubstanz, und damit einer zugelassenen Dosierung. Es ist nicht auszuschliessen, daß der Stickstoffmonoxid-Anteil des Medikamentes zu stärkerem Blutdruckabfall führen kann.

Im Dezember 2001 wurde bereits eine Studie mit NCX701, an der Universitätsklinik für Klinische Pharmakologie, durchgeführt. Damals wurden innerhalb von zwei Wochen 3x 1000mg NCX701 verabreicht, wobei keinerlei schwerwiegende Nebenwirkungen oder allergische Reaktionen auftraten. Bisher traten Kopfschmerzen und Übelkeit als häufigste Nebenwirkungen auf. Zusätzlich sind im Zusammenhang mit der Verabreichung dieses Medikamentes über das Auftreten folgender Nebenwirkungen berichtet worden: trockener Mund, Sehnenschmerzen, Schmerzen im Bauch, vasovagale Reaktion, dh. niedriger Blutdruck beim Aufstehen, Brennen im Mund bzw. Rachen.

Prinzipiell sind die beiden Hauptkomponenten des NCX701, nämlich NO sowie Paracetamol sehr gut verträglich. Ein Teil der Nebenwirkungen wie Kopfweh und niedriger Blutdruck bei Lagewechsel, insbesondere nach dem Aufstehen, sind relativ charakteristisch für die Wirkung von NO.

Paracetamol ist ein häufig eingesetztes Medikament und wird in aller Regel komplikationslos toleriert. Paracetamol sollte mit Wasser eingenommen werden.

Wie bei fast allen Medikamenten kann es jedoch trotz der äußerst guten Verträglichkeit theoretisch auch zum Auftreten schwerer allergischer Reaktionen kommen, die sich durch Hautreaktionen (Juckreiz, Rötung), Bronchospasmen (Engstellung der Bronchien), und Kreislaufkollaps äußern könnten.

Aufgrund der in dieser Studie vorgesehenen Dosierungen von LPS sind folgende Nebenwirkungen zu erwarten:

Endotoxin, das ein nicht infektiöser Bestandteil der Bakterienwand ist, wird mit hoher Wahrscheinlichkeit auch bei Ihnen subjektives Unwohlsein verursachen..

Die verabreichte Endotoxinmenge ist eine Dosis, wie sie schon in einer Vielzahl von Studien am Menschen verwendet wurde. Die subjektiven Empfindungen nach Endotoxingabe

ähneln denen eines akuten grippalen Infektes. In der von uns gewählten niedrigen Dosierung reicht die Bandbreite der Symptome allerdings von fast völliger Symptomfreiheit bis zu den klassischen Symptomen von Kopfschmerzen, Herzklopfen, Übelkeit, Zittern sowie Fieber, Muskel- und Gelenkschmerzen, die meist innerhalb einer Stunde nach Endotoxin-Infusion beginnen. Lokale Reaktionen auf die Infusion, wie Hautrötung, sind unwahrscheinlich, aber nicht auszuschließen. Die objektiven und subjektiven Effekte der Verabreichung von Endotoxin klingen, wie in zahlreichen Studien, sowie von uns an ca. 300 Probanden, beobachtet, innerhalb einiger Stunden ab.

Durch die physiologische **Leopold Kochsalzlösung**[®] sind keine Nebenwirkungen zu erwarten.

Die Schmerzbelastung von Seiten der Stiche und der Blutabnahmen ist gering. Insgesamt werden Ihnen im Verlauf der Studie ca. 350 ml Blut abgenommen. Bei jeder Venenpunktion besteht ein geringes Risiko, daß nach dem Stich ein Bluterguß auftritt; dieser kann durch sorgfältige Kompression der Stichstelle jedoch minimierbar sein. Ein solcher Bluterguß bildet sich typischerweise in wenigen Tagen zurück.

Wir ersuchen Sie, bei Unklarheiten den Studien - führenden Arzt über weitere Einzelheiten zu befragen.

Ihre Rechte:

Selbstverständlich können Sie vor und jederzeit während der Studie weitere Informationen über Zweck, Ablauf, etc. der Studie von dem studierendurchführenden Arzt erfragen.

Sie können die Studie jederzeit, auch ohne Angabe von Gründen und ohne daß sich für Sie daraus Nachteile ergeben, abbrechen, müssen aber gegebenenfalls von uns weiter beobachtet werden. In diesem Fall erhalten Sie aber nur einen aliquoten Anteil der vereinbarten Geldsumme, höchstens aber einen entsprechenden Anteil des vereinbarten Betrages. Das Honorar wird aus administrativen Gründen ausnahmslos erst an Ihrem letzten Untersuchungstag, d.h. nach der Nachuntersuchung mit einer Kassaanweisung ausbezahlt (bei der Aufnahmskanzlei im AKH einzulösen). Für die steuerliche Vorlage haben Sie selbst Vorsorge zu treffen.

Es ist aber auch möglich, dass Ihr Prüfarzt (oder ggf. der Auftraggeber dieser

Unterschrift: _____ 6 Datum: _____

klinischen Prüfung) entscheidet, Ihre Teilnahme an der klinischen Prüfung vorzeitig zu beenden, ohne vorher Ihr Einverständnis einzuholen. Die Gründe hierfür können sein:

- (i) Sie können den Erfordernissen der klinischen Prüfung nicht entsprechen;
- (ii) Ihr behandelnder Arzt hat den Eindruck, daß eine weitere Teilnahme an der klinischen Prüfung nicht in Ihrem Interesse ist;
- (iii) der Auftraggeber trifft die Entscheidung, die gesamte klinische Prüfung abubrechen, oder lediglich Ihre Teilnahme vorzeitig zu beenden.
- (iv) Sie leisten den Anordnungen des studienführenden Personals nicht Folge.

Als Teilnehmer an dieser klinischen Prüfung besteht für Sie der gesetzlich vorgeschriebene Versicherungsschutz (Versicherung nach § 1295 ABGB und § 32(1)Z11 und Z12 AMG-Novelle 1996), der alle Schäden abdeckt, die an Ihrem Leben und an Ihrer Gesundheit durch die an Ihnen durchgeführten Maßnahmen der klinischen Prüfung verursacht werden können. Im Schadensfall können Sie sich direkt an den Versicherer wenden. Die Versicherung wurde für Sie beim Gerling-Konzern, Allgemeine Versicherungs-AG, 1131 Wien, Hietzinger Hauptstraße 41, Polizze Nr. 64/14767/01 abgeschlossen. Für den Versicherungsvertrag ist österreichisches Recht anwendbar. Die Versicherungsansprüche sind in Österreich einklagbar.

Bitte beachten Sie, daß Sie diesen Versicherungsschutz unter Umständen verlieren können, nämlich dann, wenn Sie:

- gleichzeitig an einer anderen klinischen Prüfung teilnehmen ohne uns, das studienführende Personal dieser Studie, davon zu informieren
- sich einer anderen medizinischen Behandlung unterziehen (müssen) ohne uns, das studienführende Personal, davon so rasch wie möglich zu informieren

Sollten Sie der Meinung sein, daß als Folge dieser klinischen Prüfung ein Schaden an Ihrer Gesundheit eingetreten ist, müßten Sie dies dem Prüfungsleiter und/oder der Versicherungsgesellschaft unverzüglich mitteilen.

Das Studienprotokoll wurde der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät Wien vorgelegt und bewilligt.

Ihre Aufgaben:

Unterschrift: _____ 7 Datum: _____

In die Studie können nur Personen mit gültiger Sozialversicherung (Krankenversicherung) aufgenommen werden. Durch Ihre Unterschrift bestätigen Sie, daß das zutrifft. Zusätzlich sind Sie verpflichtet, sollte sich zum Zeitpunkt der Studie der Zustand Ihrer Sozialversicherung bzw. Krankenversicherung ändern, uns dies bekannt zu geben.

Sie verpflichten sich:

drei Wochen vor und während der gesamten Studiendauer keine Medikamente einzunehmen (auch keine rezeptfreien wie Aspirin). Sollte durch eine unerwartet auftretende Erkrankung eine Medikamenteneinnahme dennoch erforderlich sein, müssen Sie dies dem studierendurchführenden Arzt so bald wie möglich melden.

vor den Studientagen eine ausreichende Nachtruhe (mindestens 7-8 Stunden Schlaf) einzuhalten und pünktlich und nüchtern zu den Untersuchungen zu kommen. Sollten Sie eine Verspätung nicht ausreichend rechtfertigen können, wird Ihnen vom vereinbarten Honorar eine Pauschale von EURO 3.6,-- abgezogen.

immer nüchtern zu den Blutabnahmen zu erscheinen

am Studientag im Interesse ihrer eigenen Sicherheit kein Auto zu lenken und bis 24 Stunden nach Beendigung der Medikamentenverabreichung keine gefährliche Tätigkeit auszuüben (z.B. Fahrrad oder Motorrad fahren, sportliche Aktivitäten mit Unfallrisiko) sowie keine Maschinen zu bedienen oder mit gefährlichen Substanzen oder Chemikalien zu hantieren.

während der Studienperiode den Anweisungen der studierendurchführenden Schwestern und Ärzte Folge zu leisten und alle Vorkommnisse bezüglich Ihrer Gesundheit so bald wie möglich zu melden, auch wenn kein offensichtlicher Zusammenhang mit der Studie besteht.

bis 4 Wochen nach Ende der Studie und 3 Wochen vor Beginn der Studie kein Blut, Plasma oder Thrombozyten zu spenden und im Zeitraum von drei Wochen vor Beginn bis vier Wochen nach Ende der Studie an keiner anderen klinischen Studie als freiwilliger Proband teilzunehmen ("Sperrfrist").

Datenschutz:

Es ist geplant, die bei Ihnen erhobenen Befunde in einer wissenschaftlichen Zeitschrift zu veröffentlichen. Ihre Anonymität bleibt dabei gewahrt. Gemäß Arzneimittelgesetz können im Rahmen einer Inspektion der Klinischen Pharmakologie befugte Personen der Behörden Einsicht in die erhobenen Daten verlangen. Bei dieser Inspektion werden Ihre persönlichen Daten von den behördlich befugten Personen eingesehen. Diese Personen sind aber wie das

Unterschrift: _____ 8 Datum: _____

Personal der Klinischen Pharmakologie zur Vertraulichkeit verpflichtet und dürfen Ihre Daten nicht an Dritte weiterleiten.

Einverständniserklärung

Durch ihre Unterschrift bestätigen Sie, daß Sie in den letzten drei Wochen an keiner klinischen Studie teilgenommen haben, in den letzten drei Wochen kein Blut gespendet haben, keine Medikamente oder Suchtgifte einnehmen oder Arzneimittel-abhängig sind und die Patienteninformation gelesen und verstanden haben. Sie erklären sich mit der Teilnahme an dieser Studie und der Durchführung eines "AIDS-Test", sowie der Einsicht in Ihre Daten durch befugte Personen einverstanden. Sie wurden darauf hingewiesen, daß Sie allen Instruktionen der studierendurchführenden Mitarbeiter der Klinischen Pharmakologie im Interesse Ihrer eigenen Sicherheit nachkommen sollen und daß ein Verschweigen von bestehenden Krankheitszuständen oder vorangegangenen Medikamenteneinnahmen Ihre eigene Sicherheit gefährden kann.

Name des Probanden in Blockschrift: _____

Unterschrift: _____

Datum: _____

Ich bestätige, daß ich oben genannten Probanden über Zweck und Art der Studie informiert habe:

Name des Arztes in Blockschrift: _____

Unterschrift: _____

Datum: _____

Name eines Zeugen in Blockschrift: _____

Unterschrift: _____

Datum: _____

Unterschrift: _____ 10 - Datum: _____