

Patienteninformation und Einwilligungserklärung zur Studie

Multizentrische, offene Phase II Studie zur Beurteilung der kurzfristigen Veränderung der pharmakokinetischen Eliminierung von NRL972 bei Patienten im klinischen Alkoholentzug unter kontrollierten Bedingungen

EudraCT Nummer: 2007-004663-22

Name: _____ Zentrums-Nr.: _____

Vorname: _____ Patienten-Nr.: _____

Geburtstag (tt/mm/jj): _____

Patienteninformation für die Studie NRL972-05/2007 (ETOH)

Liebe Patientin, lieber Patient,

Sie sind gefragt worden, ob Sie an einer klinischen Studie teilnehmen möchten, die der wissenschaftlichen Erforschung eines neuen Medikamentes mit dem Namen NRL972 dient. Dieses Medikament enthält Cholylyl-lysyl-fluorescein (CLF), eine Substanz, die der im menschlichen Körper natürlich vorkommenden Gallensäuren ähnelt. NRL972 wird zur Zeit entwickelt, um Veränderungen der Leberfunktion aufzudecken.

Ihre Teilnahme an dieser Studie ist vollkommen freiwillig. Es ist notwendig, dass Sie eine schriftliche Einwilligungserklärung abgeben. **Bitte lesen Sie die folgenden Informationen sorgfältig.** Sie werden genug Zeit und Möglichkeiten haben, weitere Fragen zu stellen, um entscheiden zu können, ob Sie an dieser Studie teilnehmen möchten oder nicht. Ihr Arzt ist jederzeit bereit Ihnen diese Fragen zu beantworten. Durch das Lesen dieser Informationen sind Sie nicht verpflichtet, an der Studie teilzunehmen.

Die einzige Voraussetzung für Ihre Teilnahme ist es, dass sie den Ablauf und den Zweck dieser Studie und Ihre Rechte und Pflichten als Teilnehmer genau verstanden

haben. Außerdem sind Sie motiviert, Ihren Alkoholkonsum für mindestens 4 Wochen einzustellen.

Sie dürfen Ihre Einverständniserklärung zur Teilnahme jederzeit zurücknehmen und in diesem Fall werden keine weiteren Daten mehr aufgezeichnet. Die Daten, die bereits gesammelt wurden, werden für die Analyse verwendet.

Die folgenden Abschnitte werden Ihnen weitere Informationen geben, die Ihnen helfen sollen, eine gut überlegte Entscheidung darüber zu treffen, ob Sie an der Studie teilnehmen möchten oder nicht.

1 Hintergrund

Die Leber spielt eine sehr große Rolle bei der Ausscheidung biologischer Abbauprodukte aus dem Körper. Sie wandelt sowohl natürlich vorkommende Stoffe, als auch Stoffe, die normalerweise nicht im Körper vorkommen, wie etwa Medikamente oder Alkohol, um und scheidet sie aus. Eine gesunde Leberfunktion hält den Körper frei von solchen Abbauprodukten. Viele Beschwerden von Patienten mit einer gestörten Leberfunktion werden dadurch ausgelöst, dass eben solche Produkte in nicht ausreichendem Maße ausgeschieden werden.

Die Beseitigung der Abbauprodukte ist ein komplexer Prozess. Es kommt dabei auf den Blutfluss zur Leber hin, die Anzahl und die Funktion der Enzyme (Eiweißstoffe, die chemische Reaktionen im Körper beschleunigen) in den Leberzellen und auf die Ausscheidung der Galle (zähe Körperflüssigkeit, die in der Leber produziert wird) in den Darm an.

Einfache Labortests reichen oft schon, um zu zeigen, ob die Leber gesund ist oder nicht. Dennoch werden hochentwickelte Techniken benötigt, um zu sehen, inwieweit die Leberfunktion eingeschränkt ist und wie schnell sich diese im Laufe der Zeit verschlechtert oder wieder verbessert.

Die Substanz NRL972, welche momentan erforscht wird, ähnelt den Gallensäuren, die ein natürliches Stoffwechselprodukt sind und von der Leber hergestellt werden. Die Lösung, welche Ihnen verabreicht wird, besteht aus einem kleinen Anteil der Substanz, die in sterilem Wasser zur Injektion aufgelöst worden ist. Das Molekül NRL972 ist chemisch so verändert, dass es durch bestimmte Untersuchungen einfach im Labor im Blut gemessen werden kann. Mit Hilfe von einigen Blutproben kann dann erkannt werden, ob die Galle normal transportiert wird, oder wenn nicht, inwieweit die Leber angegriffen ist. Dies dient der Beurteilung und Abschätzung von Lebererkrankungen, könnte aber in der Zukunft auch bei der Entscheidung helfen, welche Behandlungsmethode geeignet ist, um eine weitere Schädigung der Leber zu vermeiden.

Es ist geplant, insgesamt 180 Patienten innerhalb eines Zeitraumes von ungefähr 6 Monaten in 25 Prüfzentren in Deutschland und Österreich in diese Studie einzuschließen.

Mit Ihrer Teilnahme an der Studie helfen Sie, die Diagnose- und Therapiemöglichkeiten von Lebererkrankungen, die nicht nur durch Alkoholmissbrauch verursacht sind, zu verbessern.

Diese Studie ist von Norgine Ltd., Clinical Development, R&D Division, Chaplin House, Widewater Place, Moorhall Road, Harefield, Uxbridge, Middlesex UB9 6NS - United Kingdom; Phone: +44 1895 453725 organisiert und wird von dem Auftragsforschungsinstitut Pierrel Research Europe GmbH, Zeche Katharina 6, 45307 Essen, Germany; Phone: +49 (0)201 89990-0 durchgeführt.

2 Ziele und Absichten der Studie

Alkoholbedingte Lebererkrankungen können die Entstehung einer Leberzirrhose zur Folge haben. Eine Leberzirrhose ist eine krankhafte strukturelle Veränderung der Leber, die durch verschiedene Faktoren, wie z. B. eine durch Viren verursachte Leberentzündung, eine Autoimmunerkrankung (Reaktion des Immunsystems gegen körpereigenes Gewebe) oder Alkoholmissbrauch, entstehen kann. Sowohl die Vorbeugung einer weiteren Leberschädigung, als auch eine effektive Behandlung der Erkrankung, hängen von einer rechtzeitigen Diagnose ab. Diese ist besonders in frühen Krankheitsstadien der Zirrhose aufgrund des Mangels an charakteristischen Symptomen schwierig. Die vorliegende Studie untersucht den Blutgehalt von NRL972 bei Patienten mit verschiedenen Krankheitsstadien von Leberschädigungen, die durch Alkoholmissbrauch verursacht wurden. Die Ergebnisse werden mit anderen Parametern und Methoden verglichen, die üblicherweise zur Bewertung der Leber genutzt werden, um eine verlässliche Methode zur Bestimmung der Höhe des Schadens und zur Erkennung jeglicher Veränderungen in den verschiedenen Stadien der Leberzirrhose zu schaffen.

3 Studienvisiten und Tests

Für Patienten, die die Studie gemäß des Protokolls beenden, wird die Studie bis zu 7 Wochen dauern und aus 4-5 regelmäßigen Visiten (abhängig von der Dauer der Entzugstherapie) bestehen, denen eine Eingangsuntersuchung innerhalb einer Woche vor dem ersten NRL972-Test vorangeht. Bei der Grunduntersuchung und in den Wochen 2 und 4 wird NRL972 verabreicht. Wenn Sie nach dieser Zeit weiterhin an der Studie teilnehmen möchten, werden Sie NRL972 auch in der Woche 5 oder 6 bekommen. Zwischen den Visiten, die in einem zweiwöchigen Abstand stattfinden, werden Sie nach je einer Woche einmal für die Durchführung eines Atemalkoholtest und die Beantwortung einiger Fragen bezüglich Ihrer Abstinenz (Fragebogen F7, der im Gespräch mit Ihrem Prüfarzt ausgefüllt wird), ins Zentrum kommen. Der Blutalkoholspiegel wird vor jeder NRL972-Gabe bestimmt.

3.1 Visite V-1 – Eingangsuntersuchung

Diese erste Untersuchung wird an einem der Tage bis zu 7 Tage vor der Grunduntersuchung stattfinden. Bevor irgendwelche studienspezifischen Prozeduren durchgeführt werden, wird Ihr Arzt Sie über die Studie informieren und Sie müssen

eine schriftliche Einverständniserklärung abgeben. Während dieser Visite wird geklärt, ob Sie als Patient geeignet für eine Teilnahme sind. Ihre demografischen Daten (Geburtsdatum, Geschlecht, ethnische Zugehörigkeit) werden aufgenommen, es wird eine körperliche Untersuchung durchgeführt (Bestimmung des Körpergewichts, der Körpergröße, des Body-Mass-Index, detaillierte Untersuchung Ihres Gesundheitszustandes) und Ihre Körpertemperatur wird gemessen. Außerdem werden Ihre Vitalfunktionen (Blutdruck und Puls) überprüft. Bei dieser Untersuchung werden ebenfalls Blut- und Urinlabortests inklusive einer Hepatitis B und C Bestimmung (Viren die Leberentzündung verursachen) durchgeführt (sogenanntes Sicherheitslabor). Im Falle eines positiven Hepatitisergebnisses werden Sie im Rahmen der Meldepflicht nach dem Infektionsschutzgesetz namentlich an das Gesundheitsamt gemeldet. Vor der Blutentnahme sollten Sie über Nacht gefastet haben. Bei allen gebärfähigen Frauen wird unabhängig von den Verhütungsgewohnheiten ein Urinschwangerschaftstest gemacht.

Ihr Prüfarzt wird Sie über Ihre allgemeine medizinische Vorgeschichte und Ihre begleitende Medikation befragen. Zusätzlich wird ein sogenannter „AUDIT“- und ein F30 Fragebogen genutzt um Ihre Alkoholtrinkgewohnheiten besser erfassen zu können. Ihr Prüfarzt wird Ihre Handlungsfähigkeit bezogen auf Behinderung und Unfähigkeit, die durch Ihre Erkrankung verursacht werden, beurteilen. Das Ausmaß der Leberschädigung wird unter anderem anhand der Einstufung von leberbedingten Hirnschädigungen bestimmt (hier wird angezeigt, ob sich Toxine gebildet haben und die Gehirnfunktion beeinträchtigen; die Einstufung geschieht mit Hilfe einiger Fragen durch den Prüfarzt).

Ihr Prüfarzt wird aufgrund dieser Daten entscheiden, ob Sie geeignet sind, um an der Studie teilzunehmen. Nicht alle Patienten werden an der Studie teilnehmen können, da es einige Kriterien zu erfüllen gilt.

Ein Ausschluss aus der Studie bedeutet nicht, dass Sie zu krank sind; es bedeutet lediglich, dass Sie nicht für eine Teilnahme an der Studie geeignet sind.

3.2 Visite V0 – Grunduntersuchung

Sobald entschieden wurde, dass Sie für die Studie geeignet sind und Sie zu einer Teilnahme einwilligen, wird Ihr Prüfarzt mit Ihnen Termine für die Anschlussuntersuchungen machen, die in den nächsten Wochen stattfinden werden.

Ihr Arzt wird eine körperliche Untersuchung und einen Atemalkoholtest zur Überprüfung Ihrer andauernden Abstinenz durchführen und Ihre Vitalzeichen messen. Man wird Sie über die Medikamente befragen, die Sie seit der letzten Untersuchung begleitend eingenommen haben. Der Name, die Menge und der Zeitpunkt der

Einnahme wird im Detail aufgezeichnet. Sie werden wieder über Ihre Alkoholtrinkgewohnheiten befragt. Weiterhin werden Sie auf eventuelle Nebenwirkungen untersucht und Ihre persönlich empfundenen hauptsächlichen Symptome werden festgehalten. Dazu müssen Sie einige Fragen zu möglichen Symptomen wie beispielsweise Ihrer Konzentrationsfähigkeit, Ihres Orientierungssinnes, Muskelschwäche oder Muskelkrämpfen beantworten.

Vor der NRL972-Gabe werden Blut- und Urinlabortests inklusive eines Blutalkoholspiegeltests und ein Urinschwangerschaftstest bei gebärfähigen Frauen durchgeführt. In der Nacht vor der Blutabnahme sollten Sie fasten. Damit Ihnen Blut entnommen werden kann, ohne Ihnen Unannehmlichkeiten zu bereiten, wird Ihnen ein kleines flexibles Röhrchen (Katheter) in ein geeignetes Blutgefäß (Vene) Ihres Arms eingesetzt. Das Positionieren solcher Katheter ist eine medizinische Standardprozedur, die kaum belastend ist und von Mitarbeitern durchgeführt wird, die darin geschult und vertraut mit dieser Prozedur sind. Es können bei einigen Patienten Irritationen im Bereich der Vene oder ein juckendes Gefühl auftreten.

Bei allen gebärfähigen Frauen wird unabhängig von deren Verhütungsgewohnheiten zusätzlich erneut ein Urinschwangerschaftstest gemacht.

Grundsätzlich sollten Sie bereits 4 Stunden vor und bis 2 Stunden nach den Untersuchungen nicht essen. Am Tag der NRL972-Injektion sollten keine anderen Medikamente eingenommen werden, solange sie nicht unbedingt notwendig sind. Über Medikamente, die Sie unbedingt einnehmen müssen, sollten Sie vorher mit Ihrem Prüfarzt sprechen.

Die Studienmedikation wird einmalig intravenös mittels eines kleinen Katheters in ein Blutgefäß (Vene) Ihres Arms gespritzt. Blutproben werden einmal vor und in Abständen von 2, 5, 7, 10, 15, 30, 45 und 60 Minuten nach der NRL972-Gabe aus einer Vene des von der Injektion gegenüberliegenden Armes entnommen. Ihre Vitalfunktionen werden vor und eine Stunde nach der Injektion überprüft und Ihr allgemeines Befinden wird überwacht. Vor der Injektion wird Ihre Körpertemperatur aufgezeichnet.

Um einen genauen Überblick über den Zustand Ihrer Leber zu erhalten, werden Ultraschalluntersuchungen (inklusive Doppler-Ultraschall) durchgeführt. Diese Methode verwendet eine Schallwellen-Technik; mittels Schallwellen werden die Leber, die Gallenwege und die Milz untersucht. Die Analyse der reflektierten Wellen macht es möglich zu sehen, ob die Leber vergrößert ist, ob sich Flüssigkeitsansammlungen im Unterleib befinden und ob Sie möglicherweise Gallensteine haben.

Für diese erste Grunduntersuchung sollten Sie etwa 1 Stunde einplanen.

3.3 Visiten V1, 2, (3) - Anschlussuntersuchungen

Die Anschlussuntersuchungen werden in einem Abstand von zwei Wochen geplant. Die dritte Anschlussuntersuchung ist freiwillig am Ende des Alkoholentzugprogramms und ist davon abhängig, ob Sie in der Studie bleiben möchten. Jede Anschlussuntersuchung wird ungefähr 3 Stunden in Anspruch nehmen.

Eine Verabreichung von NRL972 wird an jedem der Anschlussuntersuchungstage stattfinden. Zuvor wird eine allgemeine körperlichen Untersuchung zur Abstinenzkontrolle, eine Blutdruck- und Pulsmessung und Entnahme von Blut und Urin für Laboruntersuchungen (inklusive eines Blutalkoholspiegeltests und Urinschwangerschaftstests vor der NRL972-Gabe) durchgeführt. In den Nächten

vorher muss gefastet werden. Vor jeder Injektion wird Ihre Körpertemperatur aufgezeichnet. Vor und in Abständen von 2, 5, 7, 10, 15, 30, 45 und 60 Minuten nach der NRL972-Injektion werden wieder Blutproben für die Messung des Vorhandenseins von NRL972 genommen. Eine Stunde nach der NRL972- Injektion werden ihr Blutdruck und Ihr Puls nochmals überprüft und Ihr Befinden wird während des Tests beobachtet.

Sie werden weiterhin bei jeder Anschlussuntersuchung zu Ihren Alkoholtrinkgewohnheiten befragt.

Alle Begleitmedikationen, die seit der letzten Visite eingenommen worden sind, werden im Detail dokumentiert.

Außerdem wird bei der Visite V2 und alternativ bei der Visite V3 wieder eine Ultraschalluntersuchung (inklusive Doppler-Ultraschall) vorgenommen. Weiterhin werden Sie auf mögliche Nebenwirkungen untersucht und auch Ihre persönlich empfundenen hauptsächlichen Symptome werden bei jeder Anschlussuntersuchung aufgezeichnet.

3.4 Ende der Studie

Innerhalb der ersten 5 Tage nach der letzten Visite (Woche 5, 6 oder 7) wird eine letzte körperliche Untersuchung inklusive der Überprüfung Ihrer Vitalfunktionen durchgeführt. Ihre Abstinenz wird überprüft, Sie werden über jegliche Begleitmedikation befragt und Ihr Arzt wird Sie auf mögliche Nebenwirkungen untersuchen, die gegebenenfalls aufgetreten sind. Auch an dieser Visite werden noch einmal Blut- und Urintests gemacht (sogenanntes Sicherheitslabor, welches auch während der Eingangsuntersuchung durchgeführt wurde). Sie müssen auch vor dieser Untersuchung nüchtern bleiben.

4 Medikation während der Studie

Für den Test der neuen Prüfsubstanz wird eine Dosis von 2 mg NRL972, in 5 ml sterilem Wasser gelöst, verabreicht.

Generell dürfen Sie zwischen 4 Stunden vor und 2 Stunden nach der Gabe der jeweiligen Studienmedikation nicht essen. Sie sollten zwischen 8 Stunden vor und 2 Stunden nach der NRL972-Gabe keine begleitenden Medikamente einnehmen.

5 Risiken für den Patienten

NRL972 ist eine neue Prüfsubstanz, die noch nicht für die medizinische Anwendung erhältlich und noch in keinem Land zugelassen ist.

NRL972 wurde schon an Tieren, an gesunden menschlichen Testpersonen und an Patienten mit verschiedenen Formen von Lebererkrankungen erforscht. Dabei wurden sehr viel höhere Dosen verabreicht, als Sie in dieser Studie erhalten werden. Selbst

diese hohen Dosen haben nur zu geringen Nebenwirkungen geführt. Auf Grundlage der momentan vorliegenden Informationen kann angenommen werden, dass das Medikament ohne Bedenken im Rahmen dieser Studie angewendet werden kann.

Bei einigen Patienten und gesunden Testpersonen wurden folgende Nebenwirkungen während oder sofort nach der Injektion von NRL972 festgestellt: bei 0,6% der insgesamt 352 Patienten, denen NRL972 verabreicht wurde, traten Kopfschmerzen auf, bei 0,9% Blähungen, bei 1,4% Durchfall, bei 0,3% Nasenverstopfung, bei 0,3% Unterleibsschmerzen, bei 0,3% Durst, bei 0,3% Fieber, bei 0,3% heller Stuhl und bei 0,3% Hautirritationen (die auch vom Katheter kommen können, sowie damit verbundener Schmerz) auf. Außerdem gab es sowohl eine Meldung von Augenschmerzen (0,3%) und eine Meldung von kurzfristiger Beeinträchtigung des Hörens (0,3%).

NRL972 entspricht dem Aufbau natürlich vorkommender Gallensäure, der durch die Zugabe von Fluorescein verändert wurde. Fluorescein markiert das Molekül durch eine leuchtende Farbe und erlaubt es, dieses im Blut zu messen. Fluorescein wird normalerweise im Bereich der Augenangiographie (Darstellung von Blutgefäßen im Auge) verwendet. Es wurde über Nebenwirkungen berichtet, die hauptsächlich auf allergischen Reaktionen beruhen. Derartige Reaktionen wurden für NRL972 kaum gemeldet. Lediglich bei einer Person mit einer starken Leberschädigung traten Überempfindlichkeiten in Form von Fieber, Frieren und Unterleibsschmerzen auf, die entsprechend medizinisch versorgt wurden und schnell ohne Komplikationen zurückgingen. Es wurden keine signifikanten Mengen von freiem Fluorescein im Körper der Probanden oder Patienten gefunden.

Wie bei jedem Medikament können Nebenwirkungen unerwartet auftreten. Aus diesem Grund wird die Studie in einem qualifizierten Forschungszentrum unter der Beobachtung qualifizierter Ärzte durchgeführt.

Für die Standardultraschalluntersuchung sind keine gesundheitsschädlichen Nebenwirkungen für den Menschen bekannt.

Während der Untersuchung werden Ihnen insgesamt ungefähr 345 ml Blut in einem Zeitraum von 6 Wochen abgenommen. Im Detail sind das etwa 200 ml für die Laboruntersuchungen, etwa 40 ml für die zwei Sicherheitslabortests und ungefähr 160 ml für die speziellen Bluttests. In speziellen Intervallen werden insgesamt 144 ml Blut für die Messung des Vorhandenseins von NRL972 abgenommen. Dies setzt Sie keinem übermäßigen Risiko aus. Dennoch wird dafür gesorgt, dass Patienten mit einem niedrigen Hämoglobin-Wert (entspricht der Anzahl roter Blutkörperchen) nicht an der Studie teilnehmen dürfen.

Blutabnahmen, die während der Studie durchgeführt werden, können lokale Schmerzen, Rötungen oder Schwellungen bis hin zu Infektionen oder Nervenverletzungen an der Einstichstelle verursachen. Anhaltende Schmerzen und Funktionsbeeinflussungen sind selten, können aber auftreten.

Bezüglich möglicher Wechselwirkungen zwischen der Studienmedikation und pharmazeutischen oder anderen Produkten, wie Inhaltsstoffen von Lebensmitteln,

fragen Sie bitte Ihren Prüfarzt. Sie haben jederzeit das Recht, Fragen über Möglichkeiten und/oder bekannte Gefahren dieser Studie zu stellen.

Darüber hinaus können die spezifischen Prozeduren, die im Rahmen dieser Studie durchgeführt werden, Beschwerden verursachen oder einzelne Risiken (allergische Reaktionen) bergen. Sollten Sie durch die Teilnahme an dieser Studie in irgendeiner Weise geschädigt werden, werden Sie im Falle eines Notfalls schnelle Hilfe und wenn nötig eine andere medizinische Behandlung erhalten.

Diese Studie hat eine klar experimentelle Fragestellung und ein experimentelles Design. Da bei Ihnen eine beeinträchtigte Leberfunktion festgestellt wurde, liefern Ihnen die Untersuchungen einen detaillierten Überblick über den Zustand ihrer Leberfunktionen. Die Entwicklung Ihres Zustandes wird genau beobachtet.

Außerdem dient diese Studie einem weiteren Interesse: Sie trägt zum besseren Verständnis der Bewertung und der Grenzen dieses Hilfsmittels bei, das zur Einstufung des Krankheitsstadiums von Patienten mit Lebererkrankungen dient.

Für Sie entstehen durch die Teilnahme an dieser Studie keine zusätzlichen Kosten. Alle Kosten für die Wahrnehmung der Termine inklusive der Studienuntersuchungen bei Ihrem Prüfarzt werden von Norgine Ltd., dem Sponsor dieser Studie, getragen. Zusätzlich erhalten Sie eine Aufwandsentschädigung von 20 € pro erfolgter Studienvisite.

6 Schwangerschaft

Die Auswirkungen von NRL972 auf ein ungeborenes oder ein zu stillendes Baby wurden noch nicht erforscht. Daher dürfen schwangere oder stillende Frauen nicht an der Studie teilnehmen.

Für den Fall, dass Sie eine Frau im gebärfähigen Alter sind, also körperlich in der Lage sind, schwanger zu werden, geben Sie Ihr Einverständnis, eine Schwangerschaft während der Studienteilnahme zu vermeiden. Sie müssen eine Schwangerschaftsverhütung garantieren. Bitte fragen Sie Ihren Arzt nach einer geeignete Methode zur Verhütung.

Es gibt hormonelle Verhütungsmethoden (implantierbar, Pflaster, oral) oder alternativ „doppelte“ Verhütungsmethoden (irgendeine Kombination aus Pessar, Kondom mit spermienabtötendem Gel für Frauen oder Männer, Diaphragma, Verhütungsschwamm und Verhütungsring). Sie können auf diese Verhütungsmethoden verzichten, wenn eines der folgenden Kriterien auf Sie zutrifft:

- Sie sind älter als 55 Jahre und bei Ihnen liegt seit 12 Monaten ein natürliches (spontanes) Ausbleiben der Regel vor
- Sie sind jünger als 55 Jahre und bei Ihnen liegt seit 12 Monaten ein spontanes Ausbleiben der Regel mit FSH Serumspiegeln von $>40\text{MIE/ml}$ sowie einem Östrogenmangel mit einem Serumspiegel von $<30\text{pg/ml}$ oder ein negativer Östrogentest

- 6 Wochen nach operativer Entfernung der Gebärmutter oder Entfernung der Gebärmutter
- operative Sterilisation

Ihre persönliche Situation bezüglich der Verhütung wird mit Ihrem Prüfarzt besprochen, bevor Sie mit der Teilnahme an der Studie beginnen. Für den Fall, dass Sie während der Studie oder innerhalb von 30 Tagen nach der letzten NRL972-Gabe schwanger werden oder auch, falls Sie nur vermuten schwanger zu sein, **informieren Sie bitte sofort Ihren Arzt.**

Sie werden dann nicht weiter an der Studie teilnehmen und Ihr Prüfarzt wird Sie über die weitere medizinische Behandlung informieren.

7 Beendigung der Studie

Die Teilnahme an dieser klinischen Studie ist freiwillig. Sie können die Teilnahme ablehnen oder sie können die Studie zu jedem beliebigen Zeitpunkt abbrechen. Ihre Teilnahme an dieser Studie kann ebenfalls beendet werden, wenn Ihr Prüfarzt entscheidet, dass es im Interesse Ihres Wohlergehens liegt oder wenn die Studie abgebrochen wird. Sie können ebenfalls vorzeitig von der Studie zurückgezogen werden, wenn Sie die Handlungen, die in dieser Einwilligungserklärung beschrieben sind, nicht befolgen, also etwa die Termine nicht einhalten oder verbotene Medikamente einnehmen.

Wenn Sie die Studie vorzeitig beenden, bitten wir Sie, Ihren Prüfarzt für eine Abschlussuntersuchung aufzusuchen. Er wird Sie fragen, ob Sie irgendwelche Begleiterscheinungen während der Studie hatten.

Wenn Sie sich entscheiden, nicht länger an der Studie teilzunehmen, stimmen Sie zu, die Verwendung Ihrer Studiendaten nicht einzuschränken. Wir werden keine weiteren Daten in Ihre Studienaufzeichnungen einfügen.

8 Versicherung

Eine Versicherungsdeckung für den Fall studienrelevanter medizinischer Komplikationen wurde mit der folgenden Versicherung in Höhe von 370.000 Euro arrangiert:

Versicherer: Zürich Versicherungs-Aktiengesellschaft

Schwarzenbergplatz 15

A-1010 Wien

Tel.: 0800 80 80 80

Polizzennummer: 07236214-4

Versicherungsdauer: 12. April 2010 bis 01. Mai 2011, jeweils 00 Uhr

Die Versicherung erfolgt auf Grundlage nationaler und internationaler Richtlinien und Gesetze und bedeutet nicht, dass Sie durch die Teilnahme an der Studie einem unververtretbarem Risiko ausgesetzt sind.

Die Versicherung deckt keine Ereignisse ab, die nur indirekt mit der Teilnahme an der Studie zusammenhängen (z. B. Verkehrsunfälle auf dem Weg zur Studienvisite).

Um die Deckung Ihrer Versicherung nicht zu gefährden, sollten Sie folgendes beachten:

- a) Sie müssen den Anweisungen Ihres Arztes und den weiteren Anweisungen in diesem Dokument folge leisten;
- b) Im Falle eines für diese Versicherung relevanten Ereignisses übermitteln Sie Ihren Anspruch an den oben genannten Versicherer; es ist empfehlenswert, aber nicht nötig Ihren Arzt um Rat zu fragen, wenn Sie planen den Versicherer zu kontaktieren.

Im Folgenden finden Sie eine Auflistung der Obliegenheiten die Sie als Versicherter nicht verletzen dürfen.

1. Während der Dauer der klinischen Prüfung dürfen Sie sich einer anderen medizinischen Behandlung nur nach Rücksprache mit dem klinischen Prüfer unterziehen. Dies gilt nicht in einem medizinischen Notfall; der klinische Prüfer ist von einer Notfallbedingung unverzüglich zu unterrichten.
2. Eine Gesundheitsschädigung, die als Folge der klinischen Prüfung eingetreten sein könnte, ist dem Versicherer unverzüglich anzuzeigen.
3. Sie haben alle zweckmäßigen Maßnahmen zu treffen, die der Aufklärung der Ursache und des Umfangs des eingetretenen Schadens und der Minderung dieses Schadens dienen.

Auf Verlangen des Versicherers ist der behandelnde Arzt - als solcher gilt auch ein Konsiliararzt oder ein gutachterlich tätiger Arzt - zu veranlassen, einen Bericht über die Gesundheitsschädigung und, nach Abschluss der ärztlichen Behandlung, einen Schlussbericht zu erstatten, außerdem ist dafür Sorge zu tragen, dass alle etwa weiter noch von dem Versicherer geforderten Berichte des behandelnden Arztes geliefert werden. Alternativ können Sie den behandelnden Arzt von der ärztlichen Schweigepflicht entbinden, damit der Versicherer die vorab genannten Berichte direkt beim Arzt anfordern kann.

4. Die behandelnden Ärzte, auch diejenigen, von denen Sie aus anderen Anlässen behandelt oder untersucht worden sind, und die Sozialversicherungsträger sowie andere Versicherer, wenn dort die Gesundheitsschädigung gemeldet ist, sind zu ermächtigen, dem Versicherer auf Verlangen Auskunft zu erteilen.
5. Hat der Versicherungsfall den Tod zur Folge, so ist dies unverzüglich anzuzeigen, und zwar auch dann, wenn eine Meldung bereits erfolgt ist. Dem Versicherer ist das Recht zu verschaffen, eine Obduktion durch einen von ihm beauftragten Arzt vornehmen zu lassen.

Ihr Arzt wird Ihnen in dieser Hinsicht alle Fragen beantworten. Sie finden weitere detaillierte Informationen über die Versicherung in den Versicherungsbedingungen, die Ihnen Ihr Prüfarzt aushändigen wird.

9 Was ist, wenn ich Fragen habe?

Bitte nehmen Sie sich die Zeit mit Ihrer Familie und Ihren Freunden über diese Studie zu sprechen. Sie können alle Bedenken oder Fragen, die aufkommen mit Ihrem Arzt besprechen. Hier können Sie Informationen bezüglich Fragen finden, die für Sie vielleicht besonders relevant sind:

Wer überprüft das Projekt?

Vor Beginn der Studie und studienrelevanter Aktivitäten wurde das Studienprotokoll (welches alle Gesichtspunkte und Prozesse genau beschreibt), diese Patienteninformation und das Formular der Einverständniserklärung von einer unabhängigen Ethikkommission überprüft, welche die wissenschaftlichen Aspekte hinsichtlich des Patientenschutzes beurteilt und bewertet. Zur Bewertung der Unterlagen kann die Ethik-Kommission eigene wissenschaftliche Erkenntnisse verwerten, Sachverständige beiziehen oder Gutachten anfordern. Hauptaufgabe der Ethik-Kommission ist die Beurteilung von klinischen Studien mit Patienten oder gesunden Probanden. Im Rahmen der Studien werden Wirksamkeit und Sicherheit von Arzneimitteln, Medizinprodukten, und Therapieformen untersucht. In allen Fällen prüft die Kommission, ob das Vorhaben ethisch und rechtlich vertretbar ist. Die Prüfung durch die Ethik-Kommission dient dem gesundheitlichen und rechtlichen Schutz des Patienten oder Probanden, aber auch der rechtlichen Beratung des Arztes.

Genauere Informationen über die Studienmedikation werden zusätzlich von der zuständigen Bundesoberbehörde, die für die Zulassung von Medikamenten verantwortlich ist, geprüft.

Die unabhängige Ethikkommission und die zuständige Bundesoberbehörde müssen über jede Änderung des Protokolls, des Studienablaufs und über jede ernsthafte Nebenwirkung informiert werden, die mit einem Produkt zusammenhängt und im Laufe der Studie auftritt.

Ist eine Teilnahme freiwillig?

Die Einwilligung in eine Teilnahme geschieht aus Ihrem freien Willen und sollte nur nach eingehender Überlegung, auf der Grundlage dieser Patienteninformation einerseits und einem Gespräch mit Ihrem Arzt andererseits, gegeben werden. Sie müssen einer Teilnahme **nicht** zustimmen, wenn Ihnen in irgendeiner Form unwohl dabei ist oder wenn Sie das Gefühl haben, dass Sie den Anforderungen nicht nachkommen können. Zögern Sie nicht, Ihrem Arzt alle Fragen zu stellen, die Ihnen helfen können eine begründete Entscheidung zu treffen. Wenn Sie sich sicher sind, dass Sie an dieser Studie teilnehmen möchten, wird Ihr Einverständnis schriftlich am

Ende dieses Formulars festgehalten. Ohne Ihre schriftliche Einverständniserklärung ist eine Teilnahme an der Studie nicht möglich.

Kann ich mein Einverständnis zu einem späteren Zeitpunkt zurückziehen?

Sie können Ihre Entscheidung nachträglich zu jeder Zeit und aus Ihrem freien Willen rückgängig machen, ohne mit persönlichen negativen Auswirkungen oder einer Verschlechterung des Verhältnisses zu Ihrem Arzt rechnen zu müssen. In einer solchen Situationen wird Ihr Arzt Sie dennoch zu einer abschließenden Visite einladen um sich zu vergewissern, dass die Studienteilnahme keine gesundheitlichen Konsequenzen für Sie hat.

Sollte ich dem Arzt alles erzählen?

Es ist extrem wichtig, dass Sie alle Fragen über Ihren momentanen Zustand und Ihre Krankheitsgeschichte sorgfältig und ehrlich beantworten. Dadurch wird Ihre Sicherheit für die Teilnahme an der Studie und die Aussagekraft der Daten gewährleistet

Was ist mit meinen anderen Medikamenten?

Bitte denken Sie daran, Ihrem Arzt von allen Medikamenten zu erzählen, die Sie regelmäßig einnehmen. Nehmen Sie, ohne ihn zu fragen, keine anderen außer die von ihm bereitgestellten und genehmigten Medikamente.

Im Notfall oder in einer Situation, in der eine wichtige medizinische Entscheidung getroffen werden muss, Ihr Prüfarzt aber nicht kontaktiert werden kann, informieren Sie bitte andere Ärzte über Ihre Teilnahme an dieser Studie. Es ist wichtig, dass Sie auch Ihren Prüfarzt anschließend über eine solche Situation informieren, sodass der nötige Informationsaustausch ohne Verspätung stattfinden kann. Das kann auch bedeuten, dass wegen dieses Ereignisses oder der damit verbundenen Änderung Ihrer medizinischen Umstände überlegt werden muss, ob Sie weiterhin an dieser Studie teilnehmen können. Zusätzlich ist dies wichtig in Bezug auf die Deckung Ihrer Versicherung.

Wird meine Teilnahme an dieser Studie vertraulich behandelt?

Alle medizinischen Daten und Informationen, die im Laufe der Studie gesammelt werden, werden streng vertraulich behandelt. Genauere Angaben hierzu entnehmen Sie der Information und Einwilligungserklärung zum Datenschutz.

Was passiert, wenn während der Studie neue Informationen verfügbar sind?

Manchmal werden während eines Forschungsprojekts neue Informationen verfügbar, die das Medikament betreffen, das erforscht wird. Wenn dies passiert, wird Ihr Arzt Sie umgehend darüber informieren und Sie fragen, ob Sie Ihre Teilnahme an der

Studie fortsetzen möchten. Wenn Sie sich entscheiden, die Studie abzubrechen, wird Ihr Arzt sich um Ihre übliche medizinische Versorgung kümmern.

10 Kontaktmöglichkeit und weitere Informationen

Bitte zögern Sie nicht, weitere Fragen oder Probleme mit Ihrem Arzt zu besprechen. Er enthält eine Vergütung vom Sponsor dafür, dass er studienrelevante Prozeduren ausführt.

Bitte zögern Sie weiterhin nicht, Ihren Arzt zu kontaktieren, wenn sich Ihr Zustand in irgendeiner Weise ändert. Dies ist notwendig um sicherzustellen, dass Sie keinem unangemessenen Risiko oder Beschwerden während der Studie ausgesetzt sind. Es stellt auch sicher, dass Ihre Teilnahme an der Studie ohne Verzögerung gestoppt werden kann, wenn ein solches unangemessenes Risiko oder Beschwerden zu erwarten sind.

Wenn Sie Fragen oder Probleme haben oder ein Notfall eintritt, kontaktieren Sie bitte sofort Ihren Prüfarzt:

Name des Prüfarztes: _____ Univ. Prof. Dr. Otto Lesch _____

Adresse: _____ Währinger Gürtel 18-20, A-1090 Wien _____

Telefon: _____ 0043 1 40400 3531 _____

Bitte nehmen Sie eine Ausfertigung dieser Patienteninformation und Einwilligungserklärung zur Studie mit nach Hause.

Vielen Dank für Ihr Interesse an einer Studienteilnahme.

Wenn Sie alles verstanden haben und Sie an dieser klinischen Studie teilnehmen möchten, unterschreiben Sie bitte die beigefügte Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Studie und die Einwilligungserklärung zum Datenschutz.

Einwilligung in die Teilnahme an der Studie NRL972-05/2007 (ETOH)

Multizentrische, offene Phase II Studie zur Beurteilung der kurzfristigen Veränderung der pharmakokinetischen Eliminierung von NRL972 bei Patienten im klinischen Alkoholentzug unter kontrollierten Bedingungen

Ich hatte ausreichend Zeit mich zu entscheiden und genug Möglichkeiten mich über Details der Studie zu informieren. Ich wurde durch Frau/Herrn _____ (Name des Prüfarztes) über die Prüfsubstanz, mögliche Nebeneffekte, Wesen, Ziel und Absicht dieser Studie und meine persönlichen Pflichten ausführlich und verständlich aufgeklärt. Alle meine Fragen bezüglich der Studie wurden in einem persönlichen Gespräch mit meinem Arzt zu meiner Zufriedenstellung beantwortet.

Ich weiß, dass meine Teilnahme an dieser Studie auf freiwilliger Basis ist und dass ich diese Einwilligungserklärung jederzeit und ohne Konsequenzen bezüglich meiner zukünftigen ärztlichen und medizinischen Behandlung widerrufen kann.

Ich bin darüber informiert worden, dass die Versicherungsdeckung als Entschädigung im Falle studienrelevanter Verletzungen dient und eine Kopie dieser Versicherungsbedingungen wurde mir ausgehändigt.

Damit, dass ich diese Einverständniserklärung unterschreibe und persönlich datiere, erlaube ich, dass Mitarbeitern oder Beauftragten von NORGINE Ltd., der Ethikkommission und der Bundesoberbehörde ein direkter Zugang zu meinen original medizinischen Aufzeichnungen gewährt wird, um klinische Studienprozesse und/oder Daten zu bewerten, ohne Vertraulichkeiten im Rahmen geltenden Rechts zu verletzen.

Ich werde eine Kopie meiner unterschriebenen und datierten Einverständniserklärung und eine Kopie der Patienteninformation erhalten.

Ich versichere, dass ich nicht zeitgleich an anderen Studien teilnehmen werde. Das gleiche gilt für Studien der letzten 30 Tage.

Ich stimme zu, an dieser Studie teilzunehmen und bestätige, dass dies meine eigene freie Entscheidung ist und niemand mich beeinflusst hat.

Name des Patienten [Druckbuchstaben] _____

Datum Unterschrift [Patient]

Ich habe obige klinische Studie erklärt und bestätige mit bestem Wissen, dass der Patient, der dieses Formular unterschreibt, die Natur und die Fragestellung dieser Untersuchung sowie die damit verbundenen potentiellen Risiken und Nutzen kennt und verstanden hat.

Der Patient, der dieses Formular unterschreibt, wird eine Kopie dieser Einwilligungserklärung erhalten.

Name des Prüfarztes [Druckbuchstaben] _____

Datum Unterschrift [Prüfarzt]