

**PATIENTENAUFKLÄRUNG VERSION 04
FÜR PATIENTEN MIT ZYSTISCHER FIBROSE (CF)**

vom

04.07.2017

Titel der klinischen Prüfung:

Eine randomisierte, doppelblinde, multizentrische, zweigeteilte Phase-Ib-Studie, im 1. Teil mit mehrfach aufsteigender Dosis ('Multiple rising dose') und im 2. Teil im Cross-over-Verfahren ('Über-Kreuz-Zuweisung), zur Beurteilung der Sicherheit, Verträglichkeit, Wirksamkeit und Pharmakokinetik der Studienmedikation BI 443651 im Vergleich zu Placebo bei gesunden Probanden und Patienten mit Zystischer Fibrose (CF)

Studien-Nr.: 1363.2

Patienten-Nr.: _____

EudraCT Nr.: 2016-001504-31

Sponsor: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Prüfarzt:

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

wir möchten Sie fragen, ob Sie bereit sind, an der nachfolgend beschriebenen klinischen Prüfung (im Nachfolgenden Studie genannt) teilzunehmen.

Studien sind notwendig, um Erkenntnisse über die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Arzneimitteln zu gewinnen oder zu erweitern. Deshalb schreibt der Gesetzgeber im Arzneimittelgesetz vor, dass neue Arzneimittel klinisch geprüft werden müssen. Die Studie wird veranlasst, organisiert und finanziert durch Boehringer Ingelheim (Adresse siehe letzte Seite, im Nachfolgenden Sponsor genannt).

Die Studie, die wir Ihnen hier vorstellen, wurde – wie es das Gesetz verlangt – von der zuständigen Ethikkommission zustimmend bewertet und von der zuständigen Bundesoberbehörde (dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte) genehmigt.

Unterschreiben Sie die Einwilligungserklärung nur, wenn Sie diese Patientenaufklärung und die Einwilligungserklärung vollständig gelesen haben, wenn Ihnen sämtliche Fragen von Ihrem Prüfarzt ausreichend beantwortet wurden, und wenn Sie sich über Ihre Rechte und Pflichten als Teilnehmer/Teilnehmerin an dieser Studie im Klaren sind. Sofern Sie nicht an

der Studie teilnehmen oder später aus ihr ausscheiden möchten, erwachsen Ihnen daraus keine Nachteile für Ihre weitere medizinische Behandlung.

Dieses Dokument enthält folgende Anhänge:

Anhang A: Visitenplan

Anhang B: Beschreibung der geplanten Untersuchungen/Methoden und möglicher Risiken

Anhang C: Bekannte Nebenwirkungen der Prüfsubstanz

Mit welchem Zweck wird diese Studie durchgeführt?

Von der Durchführung der vorgesehenen Studie erhoffen wir uns weitere Informationen über die Sicherheit und Verträglichkeit des neuen Arzneimittels BI 443651. Mit BI 443651 sollen die chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) und die Zystische Fibrose (CF) behandelt werden. COPD ist eine Lungenerkrankung, bei der die Strömung der Atemluft in der Lunge und damit die normale Atmung beeinträchtigt sind. Die Zystische Fibrose (CF) ist eine angeborene Erkrankung, bei der es zur Bildung eines zähen Atemweg-Schleims kommt, der die Atemwege verengt und damit zur Behinderung der Atemfunktion, aber auch zu Atemwegsinfektionen führt.

Darüber hinaus werden pharmakokinetische Tests vorgenommen. Diese Tests werden in Ihren Blutproben anhand von Konzentrationsmessungen von BI 443651 durchgeführt, um den Transport und die Verarbeitung der Studienmedikation in Ihrem Körper zu untersuchen.

BI 443651 ist ein Arzneimittel welches noch nicht für die Behandlung Ihrer Zystischen Fibrose zugelassen wurde. Mit dieser experimentellen Studie wird die Anwendung von BI 443651 zum 2. Mal am Menschen untersucht.

Diese Studie wird auch an Gesunden. Sie werden im Folgenden gefragt, ob Sie bereit sind, an dem Studienteil zur Untersuchung der Sicherheit und Verträglichkeit von BI 443651 in Zystischer Fibrose teilzunehmen.

Wir planen, dass an diesem Studienteil (CF) mindestens 24 Patienten teilnehmen werden.

Welche Behandlungsmöglichkeiten gibt es in der Studie?

Im Rahmen dieser Studie wird BI 443651 als Studienmedikation mit einem sogenannten Placebo (Scheinmedikament) verglichen. Bei einem Placebo handelt es sich um eine identisch aussehende Tablette, eine Kapsel oder einen Inhalator, ohne einen darin enthaltenen Wirkstoff. Der Vergleich mit Placebo dient dazu, die Sicherheit und Verträglichkeit von BI 443651 besser beurteilen zu können.

Zum Vergleich mit dem Placebo ist dieser Studienteil (CF) im sogenannten Cross-over-Verfahren, d.h. in einer ‚Über-Kreuz-Zuweisung‘ entworfen worden. Sie werden also sowohl die Studienmedikation als auch das Scheinmedikament erhalten.

Die Zuordnung zur Behandlungsreihenfolge erfolgt dabei zufällig nach einem Verteilungsschema, das vor Untersuchungsbeginn durch ein Computerprogramm festgelegt wird (dieses Verfahren wird ‚Randomisierung‘ genannt). Die Wahrscheinlichkeit, dass Sie zunächst mit der Studienmedikation beginnen, beträgt 50%. Mit der gleichen Wahrscheinlichkeit (50%)

könnten Sie aber auch mit der Scheinmedikation beginnen. Die Chancen für die Zuweisung zu einer der beiden Behandlungsreihenfolgen beträgt somit 1:1.

BI 443651 wird in einer Dosis von 600 µg (Mikrogramm) zweimal täglich mit dem Respimat[®]-Inhalator inhaliert. Placebo wird ebenfalls zweimal täglich verabreicht. Um einen möglichen Einfluss auf das Studienergebnis auszuschließen, wissen weder Sie noch Ihr Prüfarzt bzw. Ihre Prüferärztin, ob Sie zuerst BI 443651 oder zuerst Placebo erhalten. Dieses Verfahren wird als „doppelblind“ bezeichnet. Wenn es für Ihre Behandlung notwendig werden sollte, kann Ihr Prüfarzt/Ihre Prüferärztin feststellen, ob Sie BI 443651 oder Placebo erhalten haben (Entblindung).

Am Ende der gesamten Studie kann Ihnen mitgeteilt werden, ob Sie zuerst die Studienmedikation BI 443651 oder zuerst Placebo zuerst inhaliert haben.

Wie ist der Ablauf der Studie und welche Untersuchungen werden im Rahmen der Studie durchgeführt?

Zeitlicher Rahmen und Ablauf der Studie

Ihre Teilnahme an der Studie wird voraussichtlich 116 Tage dauern:

Maximal 21 Tage in der Voruntersuchungsphase (Screening), 2-mal 14 Tage in der Behandlungsphase, 30 Tage in der Auswaschphase und 30 bis 37 Tage in der Nachbeobachtungsphase. In dieser Zeit müssen Sie voraussichtlich an 21 Visiten teilnehmen.

Wegen des frühen Beginns der Visitentage 1, 7 und 14 in beiden Behandlungsphasen könnten für Sie in Abhängigkeit Ihres Wohnortes bis zu 6 Übernachtungen nötig werden. Die Rückerstattung der üblichen Übernachtungskosten übernimmt Boehringer Ingelheim.

Während Ihrer Aufenthalte am Studienzentrum wird Sie das Studienpersonal mit Mahlzeiten und Getränken versorgen. Der Verzehr von eigens mitgebrachten Nahrungsmitteln und Getränken ist während dieser Aufenthalte nicht gestattet. Es ist wichtig, dass Sie diese Arzttermine einhalten, um Ihre Sicherheit und den Erfolg der Studie nicht zu gefährden.

Soweit medizinisch geboten, wird Ihr Prüfarzt/Ihre Prüferärztin Ihnen Salbutamol (Sultanol[®] Dosier-Aerosol) oder Ipratropium (Atrovent[®] N Dosier-Aerosol) verordnen.

Vor Beginn der Studie (Screening-Visite)

Bei Aufnahme in diese Studie wird, 21 bis 3 Tage vor Beginn der Behandlung, die Vorgeschichte Ihrer Krankheit erhoben und Sie werden einer umfassenden ärztlichen Untersuchung unterzogen. Diese **Screening-Visite** kann sich über mehrere Tage hinziehen. Dazu gehört insbesondere

- die Unterzeichnung der Einwilligungserklärung
- die Erhebung Ihrer demographischen Daten (Geburtsstag, Geschlecht, Alter)
- die Befragung zu Ihrer Krankengeschichte und Ihrem momentanen Gesundheitszustand samt Symptomen

- die körperliche Untersuchung einschließlich der Untersuchung der Atemgeräusche mit Hilfe eines Stethoskops, die Bestimmung Ihrer Körpergröße und Ihres Gewichts, die Messung von Blutdruck und Pulsfrequenz
- der Atemtest (Lungenfunktionsuntersuchung), d.h. die Messung Ihrer Lungenvolumina und der Strömungsgeschwindigkeit Ihres Atems bei maximal schneller und tiefer Ausatmung mittels eines Spirometers (Atemtestgerät zur Bestimmung der Lungenvolumina).
- die Messung Ihrer Lungenvolumina und Ihres Atemwegswiderstandes unter Anwendung der sogenannten Bodyplethysmographie. Dazu werden Sie in einer durchsichtigen Kabine von der Größe einer Telefonzelle sitzen und durch ein mit der Messapparatur verbundenes Mundstück atmen. Währenddessen wird ein Verschlussmechanismus hinter dem Mundstück für kurze Zeit Ihre Atmung behindern und Sie werden zeitgleich aufgefordert gegen diesen künstlichen Widerstand zu hecheln. Während dieses Tests könnten Sie gebeten werden, eine Nasenklemme zu tragen. Sie werden vom Studienpersonal auf diese Untersuchung mit einem Training vorbereitet.
- Blut- und Urinanalysen zur Überprüfung der für Ihre Sicherheit wichtigen Labormesswerte wie beispielsweise der Konzentrationswerte der Elektrolyte (Salzverbindungen) Ihres Blutes, der Leber- und Nierenwerte (Blutentnahme und Urinprobe für Laboruntersuchungen, ungefähr 10 Milliliter Blut entsprechend 2 Teelöffeln) einschließlich eines Schwangerschaftstests für Frauen im gebärfähigen Alter
- Ihre Urin- und Blutproben werden auch auf Anzeichen für einen Drogen- oder Medikamentenmissbrauch untersucht, insbesondere auf den Gebrauch von Schlaftabletten, Beruhigungsmitteln, Stimulanzien, Haschisch, Kokain oder Morphinhaltigen Stoffgemischen. Im weiteren Verlauf der Studie behalten wir uns das Recht vor, diese Untersuchungen stichprobenartig zu wiederholen und Atemalkoholtests durchzuführen.

Eine zusätzliche Blutprobe (ungefähr 5 Milliliter Blut entsprechend 1 Teelöffel) wird Ihnen entnommen, um Tests auf Hepatitis, sowie HIV-I und HIV-II (Aids-Test) durchzuführen. Bei einem positiven Testergebnis auf Hepatitis besteht eine namentliche Meldepflicht und bei einem positiven Aids-Test eine nicht-namentliche Meldepflicht bei den Gesundheitsbehörden. In diesen Fällen wird Sie Ihr Prüfarzt/ Ihre Prüfarztin in einem ärztlichen Gespräch beraten. Auf Ihren Wunsch kann Ihr Hausarzt hinzu gezogen werden.

Die 2. Visite, 7 bis 3 Tage vor Beginn der Behandlungsphase beinhaltet

- die Bearbeitung von 2 Fragebögen (Zeitbedarf jeweils 15 Minuten) – CASA-Q und CFQ-R
- die Messung von Blutdruck und Pulsfrequenz (Vitalzeichen)
die Messung des ‚Lung Clearance Index‘ mittels des ‚Mehratemzug-Gasauswasch-Tests‘ zur Untersuchung der Gleichmäßigkeit der Belüftung Ihrer Lungen

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

- das Sammeln einer Sputum-Probe (Auswurf) durch Abhusten des Atemwegssekrets. Die Sputum-Probe wird zur Untersuchung der Veränderung der Sputum-Qualität während des Studienverlaufs und als Biomarker, d.h. als biologischer Hinweis auf mögliche Entzündungen in Ihren Lungen, gesammelt.
- der Atemtest (Lungenfunktionsuntersuchung), bei dem Sie in ein Spirometer zur Messung Ihrer Lungenvolumina und der Strömungsgeschwindigkeit Ihres Atems maximal schnell und tief ausatmen.
- Blut- und Urinalysen (Blutentnahme und Urinprobe für Laboruntersuchungen, ungefähr 10 Milliliter Blut entsprechend 2 Teelöffeln) einschließlich eines Schwangerschaftstests für Frauen

Danach dürfen Sie nach Hause gehen. Sie werden gebeten, am gleichen Tag um 19:00 Uhr mit einem transportablen Atemtestgerät (AM3) einen zweiten, nicht überwachten Atemtest durchzuführen.

Die Möglichkeit Ihrer weiteren Teilnahme an dieser Studie wird von den Ergebnissen dieser Voruntersuchung abhängen.

Im Rahmen dieser medizinisch notwendigen Abklärung von Laborwertveränderungen oder sonstigen, bei Ihnen festgestellten Krankheitszeichen, kann Ihr Prüfarzt möglicherweise eine Erkrankung diagnostizieren, für die eine namentliche oder nicht-namentliche Meldepflicht an die Gesundheitsbehörden besteht. Im Wesentlichen sind davon infektiöse Erkrankungen wie Vogelgrippe, Hepatitis, Masern aber auch HIV und andere Erkrankungen betroffen.

Behandlungsphase (Tag 1 bis Tag 14)

Vor dem Tag 1 der Behandlungsphase sollten Sie bitte insbesondere noch einmal den Abschnitt ‚Was sind Ihre Pflichten im Rahmen der Studie‘ der Patientenaufklärung durchlesen und sich verständlich machen.

Während der Behandlungsphase sollten Sie kalte Temperaturen, Rauch und Staub in der Umgebungsluft sowie Bereiche mit starker Duftentwicklung (z.B. durch Parfüm) meiden.

Bitte stellen Sie sicher, dass Sie am Morgen Ihrer Visiten nur Wasser trinken.

Insbesondere an den Tagen 1 und 14 beider Behandlungsphasen dürfen Sie im Zeitraum von 1 Stunde vor bis 30 Minuten nach der Inhalation der Studienmedikation außer Wasser, das Ihnen das Studienpersonal anbietet, nichts trinken und keine Nahrung zu sich nehmen.

Bitte beachten Sie, dass alle nun folgenden Zeiten nur ungefähre Zeitangaben sind und sich auf den Zeitpunkt der Einnahme der Studienmedikation am Tag 1 der Behandlungsphase beziehen.

Tag 1

Sie suchen Ihr Studienzentrum auf, damit folgende Untersuchungen und Studienmaßnahmen durchgeführt werden:

- Messung der Herzströme mit Hilfe des EKG
- ‚Lung Clearance Index‘ mittels ‚Mehratemzug-Gasauswasch-Test‘
- Sputum-Probe
- Atemtest (Lungenfunktionsuntersuchung)
- Bodyplethysmographie Blut- und Urinalysen zur Überprüfung der für Ihre Sicherheit wichtigen Labormesswerte wie beispielsweise der

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Konzentrationswerte der Elektrolyte (Salzverbindungen) Ihres Blutes, der Leber- und Nierenwerte (Blutentnahme und Urinprobe für Laboruntersuchungen, ungefähr 10 Milliliter Blut entsprechend 2 Teelöffeln) einschließlich eines Schwangerschaftstests für Frauen im gebärfähigen Alter

- Ihre Urin- und Blutproben werden auch auf Anzeichen für einen Drogen- oder Medikamentenmissbrauch untersucht, insbesondere auf den Gebrauch von Schlaftabletten, Beruhigungsmitteln, Stimulanzien, Haschisch, Kokain oder Morphin-haltigen Stoffgemischen. Im weiteren Verlauf der Studie behalten wir uns das Recht vor, diese Untersuchungen stichprobenartig zu wiederholen und Atemalkoholtests durchzuführen.
- Vitalzeichen (Blutdruck und Pulsfrequenz)
- Registrierung unerwünschter Ereignisse (AEs) und der zusätzlich eingenommenen Medikamente

Zur Durchführung der pharmakokinetischen Untersuchungen wird Ihnen zur wiederholten Blutentnahme eine Verweilkanüle in eine Vene Ihres Unterarmes oder Ellenbogens gelegt. Außerdem werden Elektroden auf Ihrem Brustkorb und an Ihren Extremitäten angebracht, um die wiederholten EKG-Untersuchungen zu ermöglichen. Bitte haben Sie dafür Verständnis, wenn wir für die Fixierung der Venen-Verweilkanüle und der EKG-Elektroden gegebenenfalls das dort vorhandene Körperhaar entfernen müssen.

An Tag 1 werden weitere 6 Atemtests und 3 Untersuchungen am Bodyplethysmographen vorgenommen.

Sie werden darum gebeten, vor der Inhalation der Studienmedikation auf Toilette Urin-Proben zu sammeln.

Um 07:45 Uhr werden Sie randomisiert, um entweder zuerst BI 443651 oder zuerst Placebo zu erhalten.

Ab 08:00 Uhr werden Sie die Studienmedikation mit der vorgeschriebenen Anzahl von Hüben inhalieren. Ihnen wird die Benutzung des Respimat[®]-Inhalators erläutert und Sie werden gebeten, die ersten Inhalationen gemäß Prüfplan vorzunehmen. Nach 15 Minuten werden Sie einen Fragebogen zur Schmackhaftigkeit der Studienmedikation beantworten.

In den darauf folgenden 4 Stunden dürfen Sie sich – abgesehen während der Studienmaßnahmen oder Untersuchungen – nicht hinlegen. Sie werden gebeten, 15 Minuten, 2 Stunden und 4 Stunden nach Inhalation der Studienmedikation Wasser zu trinken, und Sie dürfen 2, 4, 8 und 10 Stunden nach Inhalation der Studienmedikation Nahrung zu sich nehmen. Außerhalb dieser Zeiten sollten Sie keine Nahrung zu sich nehmen, das Trinken von Wasser ist jedoch gestattet. Da der Genuss eigens mitgebrachter Nahrungsmittel und Getränke nicht gestattet ist, wird Ihnen das Studienpersonal diese Nahrungsmittel und Getränke abnehmen und für die Dauer Ihres Aufenthaltes am Studienzentrum lagern.

In den ersten 12 Stunden nach Inhalation der Studienmedikation werden Ihnen 7 Blut-Proben (jeweils 4 Milliliter bzw. 1 Teelöffel) abgenommen. Diese Blut-Proben werden an ein medizinisches Labor zur Durchführung der pharmakokinetischen Tests versandt. Auch anhand Ihrer Urin-Proben werden pharmakokinetische Analysen vorgenommen. Vor jeder Sammelperiode bekommen Sie einen neuen Urin-Sammelbehälter ausgehändigt. Falls Sie versehentlich Urin verlieren, informieren Sie bitte das Studienpersonal, damit dies bei der Urinanalyse berücksichtigt werden kann. Messungen des Blutdrucks und der Pulsfrequenz sowie Lungenfunktionsuntersuchungen und EKGs werden über den gesamten Tag verteilt durchgeführt. Die genauen Messzeitpunkte können beim Studienpersonal erfragt werden.

Dieser Visitentag endet mit der Inhalation der Studienmedikation um 20:00 Uhr. Danach dürfen Sie nach Hause gehen.

Tag 2, 4, 5, 6, 8, 9, 10, 12 und 13 (zu Hause, Visiten am Studienzentrum sind nicht vorgesehen)

Um 08:00 Uhr und um 20:00 Uhr führen Sie selbstständig folgende Studienmaßnahmen durch:

- Inhalieren Sie nach Vorschrift die Studienmedikation.
- Führen Sie einen nicht überwachten Atemtest (Lungenfunktionsuntersuchung) mit dem transportablen Atemtestgerät (AM3) durch und beantworten Sie die automatisierten Fragen.
- Sie erhalten vom Studienpersonal einen Anruf bei dem Sie zu Ihrem Gesundheitszustand und zur vorschriftsmäßigen Inhalation der Studienmedikation befragt werden.

Tag 3 und 11

Sie suchen Ihr Studienzentrum auf, damit folgende Untersuchungen und Studienmaßnahmen durchgeführt werden:

- Atemtest (Lungenfunktionsuntersuchung)
- Messung von Blutdruck und Pulsfrequenz (Vitalzeichen)
- Routine-Laboruntersuchungen zur Überprüfung der für Ihre Sicherheit wichtigen Labormesswerte wie beispielsweise der Konzentrationswerte der Elektrolyte (Salzverbindungen) Ihres Blutes, der Leber- und Nierenwerte und pharmakokinetische Tests anhand von ungefähr 8 Millilitern Blut (entsprechend 1,5 Teelöffel)
- Fragen zu Ihrem Gesundheitszustand und ob Sie am Vortag Ihre Studienmedikation vorschriftsmäßig inhaliert haben

Um 08:00 Uhr inhalieren Sie die Studienmedikation. Danach dürfen Sie nach Hause gehen.

Um 20:00 Uhr erhalten Sie vom Studienpersonal einen Anruf bei dem Sie zu Ihrem Gesundheitszustand befragt werden, und Sie werden an die vorschriftsmäßige Inhalation Ihrer Studienmedikation erinnert.

- Sie werden außerdem daran erinnert, einen nicht überwachten Atemtest (Lungenfunktionsuntersuchung) mit dem transportablen Atemtestgerät (AM3) durchzuführen und die automatisierten Fragen zu beantworten.

Tag 7

Sie suchen Ihr Studienzentrum auf, damit folgende Untersuchungen und Studienmaßnahmen durchgeführt werden:

- Messung der Herzströme mit Hilfe des EKG
- ‚Lung Clearance Index‘ mittels ‚Mehratemzug-Gasauswasch-Test‘
- Atemtest (Lungenfunktionsuntersuchung)
- Bodyplethysmographie
- Messung von Blutdruck und Pulsfrequenz (Vitalzeichen)
- Sputum-Probe
- Routine-Laboruntersuchungen zur Überprüfung der für Ihre Sicherheit wichtigen Labormesswerte wie beispielsweise der Konzentrationswerte der Elektrolyte (Salzverbindungen) Ihres Blutes, der Leber- und Nierenwerte anhand von ungefähr 15 Millilitern Blut (entsprechend 3 Teelöffel)
- Fragen zu Ihrem Gesundheitszustand und ob Sie am Vortag Ihre Studienmedikation vorschriftsmäßig inhaliert haben

Um 08:00 Uhr inhalieren Sie die Studienmedikation. Folgende Untersuchungen und Studienmaßnahmen werden danach durchgeführt:

- Atemtest (Lungenfunktionsuntersuchung)
- Bodyplethysmographie
- Messung von Blutdruck und Pulsfrequenz (Vitalzeichen)
- Sputum-Probe
- Pharmakokinetische Tests an 2 Blut-Proben von ungefähr 4 Millilitern Blut (jeweils entsprechend 1 Teelöffel)
- Fragen zu Ihrem Gesundheitszustand und ob Sie Ihre Studienmedikation vorschriftsmäßig inhaliert haben

Danach dürfen Sie nach Hause gehen.

Um 20:00 Uhr erhalten Sie vom Studienpersonal einen Anruf bei dem Sie zu Ihrem Gesundheitszustand befragt werden, und Sie werden an die vorschriftsmäßige Inhalation Ihrer Studienmedikation erinnert. Sie werden außerdem daran erinnert, einen nicht überwachten Atemtest (Lungenfunktionsuntersuchung) mit dem transportablen Atemtestgerät (AM3) durchzuführen und die automatisierten Fragen zu beantworten.

Tag 14

Sie suchen Ihr Studienzentrum um 06:00 Uhr auf und bringen Ihre gesamte Studienmedikation mit. Es werden dann folgende Untersuchungen und Studienmaßnahmen durchgeführt:

- Messung der Herzströme mit Hilfe des EKG
- Bearbeitung der Fragebögen CASA-Q und CFQ-R
- ‚Lung Clearance Index‘ mittels ‚Mehratemzug-Gasauswasch-Test‘
- Zum letzten Mal: Durchführung des Atemtests mit dem AM3 und Beantwortung der automatisierten Fragen
- Atemtest (Lungenfunktionsuntersuchung) mit dem Spirometer
- Bodyplethysmographie
- Messung von Blutdruck und Pulsfrequenz (Vitalzeichen)
- Sputum-Probe
- Fragen zu Ihrem Gesundheitszustand und ob Sie am Vortag Ihre Studienmedikation vorschriftsmäßig inhaliert haben

Zur Durchführung der pharmakokinetischen und der Routine-Laboruntersuchungen wird Ihnen zur wiederholten Blutentnahme eine Verweilkanüle in eine Vene Ihres Unterarmes oder Ellenbogens gelegt (ungefähr 10 Milliliter Blut entsprechend 2 Teelöffeln). Auch anhand Ihrer Urin-Proben werden pharmakokinetische Analysen vorgenommen.

Ab 08:00 Uhr werden Sie die Studienmedikation mit der vorgeschriebenen Anzahl von Hüben inhalieren. Nach 15 Minuten werden Sie einen Fragebogen zur Schmeckhaftigkeit der Studienmedikation beantworten. Sie werden gebeten, 15 Minuten, 2 Stunden und 4 Stunden nach Inhalation der Studienmedikation Wasser zu trinken, und Sie dürfen 2, 4, 8 und 10 Stunden nach Inhalation der Studienmedikation Nahrung zu sich nehmen. Außerhalb dieser Zeiten sollten Sie keine Nahrung zu sich nehmen, das Trinken von Wasser ist jedoch gestattet. Der Genuss eigens mitgebrachter Nahrungsmittel und Getränke ist nicht gestattet.

In den ersten 12 Stunden nach Inhalation der Studienmedikation werden Ihnen 7 Blut-Proben (jeweils ungefähr 4 Milliliter Blut entsprechend 1 Teelöffel) abgenommen. Diese Blut-Proben werden an ein medizinisches Labor zur Durchführung der pharmakokinetischen Tests versandt. Auch anhand Ihrer Urin-Proben werden pharmakokinetische Analysen vorgenommen. Messungen des Blutdrucks und der Pulsfrequenz sowie Lungenfunktionsuntersuchungen und EKGs werden über den gesamten Tag verteilt durchgeführt. Die genauen Messzeitpunkte können beim Studienpersonal erfragt werden.

An Tag 14 werden weitere 6 Atemtests und 3 Untersuchungen am Bodyplethysmographen vorgenommen.

Dieser Visitentag endet um 20:00 Uhr. Danach dürfen Sie nach Hause gehen.

Weitere Tage dieser Visite

Tag 15

Sie suchen Ihr Studienzentrum um 08:00 Uhr auf, damit folgende Untersuchungen und Studienmaßnahmen durchgeführt werden:

- Messung von Blutdruck und Pulsfrequenz (Vitalzeichen)
- Routine-Laboruntersuchungen zur Überprüfung der für Ihre Sicherheit wichtigen Labormesswerte wie beispielsweise der Konzentrationswerte der Elektrolyte (Salzverbindungen) Ihres Blutes, der Leber- und Nierenwerte und pharmakokinetischer Test anhand von ungefähr 8 Millilitern Blut (entsprechend 1,5 Teelöffel)
- Atemtest (Lungenfunktionsuntersuchung)
- Fragen zu Ihrem Gesundheitszustand

Danach dürfen Sie nach Hause gehen.

Tag 17

Sie erhalten vom Studienpersonal einen Anruf bei dem Sie zu Ihrem Gesundheitszustand befragt werden.

Tage 23, 30 und 37

Sie suchen Ihr Studienzentrum um 08:00 Uhr auf, damit folgende Untersuchungen und Studienmaßnahmen durchgeführt werden:

- Messung von Blutdruck und Pulsfrequenz (Vitalzeichen)
- Routine-Laboruntersuchungen zur Überprüfung der für Ihre Sicherheit wichtigen Labormesswerte wie beispielsweise der Konzentrationswerte der Elektrolyte (Salzverbindungen) Ihres Blutes, der Leber- und Nierenwerte und pharmakokinetischer Test anhand von ungefähr 10 Millilitern Blut (entsprechend 2 Teelöffeln)
- Messung der Herzströme mit Hilfe des EKG
- Atemtest (Lungenfunktionsuntersuchung)
- Fragen zu Ihrem Gesundheitszustand

Auswasch-Phase

Am Ende des 14. Tages werden Sie die Inhalation der Studienmedikation beenden und für mindestens 30 Tage keine Inhalationen mehr vornehmen, um während des 2. Durchlaufs der Tage 1 bis 17 die neue Studienmedikation zu inhalieren. Während dieser Auswasch-Phase sollten Sie Ihr Studienzentrum 7 bis 3 Tage vor dem Tag 1 des 2. Durchlaufs besuchen, um ein mit der 2. Visite (siehe Seite 4) vergleichbares Studienprogramm zu durchlaufen.

Behandlungsphase 2

Sie durchlaufen die Tage 1 bis 17 erneut und inhalieren dabei aber die neue Studienmedikation je nach Randomisierung.

Ende der Visite (30 bis 37 Tage nach der letzten Inhalation der Studienmedikation)

Am Ende der Visite werden die nachfolgenden Untersuchungen und Studienmaßnahmen durchgeführt. Sollten Sie sich dazu entschließen, die Inhalation der Studienmedikation zu beenden oder sollte Ihr Prüfarzt/Ihre Prüferärztin entscheiden, dass Sie die Studienmedikation nicht weiter inhalieren dürfen, dann wird eine Abschlussvisite anberaumt.

- Messung der Herzströme mit Hilfe des EKG
- Atemtest (Lungenfunktionsuntersuchung)
- Messung von Blutdruck und Pulsfrequenz (Vitalzeichen)
- Routine-Laboruntersuchungen zur Überprüfung der für Ihre Sicherheit wichtigen Labormesswerte wie beispielsweise der Konzentrationswerte der Elektrolyte (Salzverbindungen) Ihres Blutes, der Leber- und Nierenwerte und pharmakokinetischer Test anhand von ungefähr 12 Millilitern Blut (entsprechend 2,5 Teelöffeln)
- Überprüfung jeglicher Änderungen Ihres Gesundheitszustands und der zusätzlich eingenommenen Medikamente

Zusätzliche Untersuchungen

Möglicherweise werden Sie gebeten, außerplanmäßig Ihr Studienzentrum aufzusuchen, um zusätzliche Blut- oder Urin-Proben für erneute Tests abzugeben oder um Untersuchungen zu wiederholen. Aus Gründen der Vertraulichkeit werden Einzelheiten hierzu nicht am Telefon, sondern während Ihres Aufenthaltes am Studienzentrum besprochen. Zusätzliche Sicherheitsrelevante Untersuchungen (wie Blut-Proben, Vitalzeichen, EKGs, Lungenfunktionsuntersuchungen oder körperliche Untersuchungen) können zu verschiedenen Zeiten während jedes Visitentages am Studienzentrum durchgeführt werden.

Weitere Informationen zu den Untersuchungen

Im Anhang A finden Sie einen detaillierten Überblick über alle geplanten Studientermine. Hier sind auch die im Rahmen der Visiten geplanten Tests und Untersuchungen aufgelistet.

Im Anhang B finden Sie eine genaue Beschreibung der durchgeführten Tests bzw. Untersuchungen und der möglichen, damit verbundenen Risiken.

Was sind Ihre Pflichten im Rahmen der Studie?

- Sie müssen Ihrem Arzt darüber informieren, wenn Sie innerhalb des letzten Jahres oder gegenwärtig an einer anderen Studie teilnehmen. Eine Teilnahme an mehreren Studien kann gefährlich für Sie sein. Dies gilt auch für Studien in verschiedenen therapeutischen Bereichen. Während Sie an dieser Studie teilnehmen, dürfen Sie ohne Zustimmung Ihres Prüfarztes/ Ihrer Prüferärztin nicht an einer anderen Studie teilnehmen.

- Sie müssen sich an die Anweisungen des Studienteams halten, zu allen vorgesehenen Visiten erscheinen und in einem angemessenen Umfang für vorgesehene Telefonvisiten zur Verfügung stehen.
- Alle Medikamente, die Sie im Verlauf dieser Studie bekommen, sollten Sie so sicher aufbewahren, dass sie für Kinder oder andere Personen, die die möglichen Risiken nicht einschätzen können, nicht erreichbar sind. Die Abgabe an Dritte ist untersagt.
- Sie müssen die Studienmedikation gemäß den Anweisungen des Studienteams lagern und einnehmen. Bitte beachten Sie dafür auch die auf dem Etikett angegebenen Lagerbedingungen.
- Sie müssen nicht eingenommene Studienmedikation, sowie die leeren Verpackungen bei den nachfolgenden Visiten mitbringen und abgeben. Bitte informieren Sie Ihren Prüfarzt/Ihre Prüferärztin oder das Studienteam über verlorene oder abhanden gekommene Studienmedikation.
- Bitte teilen Sie dem Prüfarzt oder den Mitarbeitern der Prüfstelle bei den Visiten alle Beschwerden, Erkrankungen, Verletzungen oder Nebenwirkungen mit, die im Verlauf der Studie auftreten - auch wenn Sie sich nicht sicher sind, ob diese mit der Studie zusammenhängen. Falls diese schwerwiegend sind, informieren Sie den Prüfarzt oder die Mitarbeiter der Prüfstelle bitte darüber umgehend, ggf. telefonisch.
- Wenn Sie von anderen Ärzten behandelt werden, müssen Sie diese über Ihre Teilnahme an der Studie informieren. Dafür erhalten Sie einen Studenausweis, den Sie für den Notfall immer mit sich führen und bei der Behandlung durch einen anderen Arzt vorzeigen sollten. Auch Ihr Prüfarzt/ ihre Prüferärztin muss über jede medizinische Behandlung, die Sie durch einen anderen Arzt/ Ärztin während der Studie erhalten, informiert werden.
- Zusätzliche Medikamente (auch rezeptfreie), von denen Ihr Prüfarzt/ ihre Prüferärztin noch nichts weiß, dürfen Sie – außer bei Notfällen – nur nach Rücksprache mit Ihrem Prüfarzt/ ihrer Prüferärztin einnehmen.
- Bitte unterlassen Sie folgendes:
 - Den Genuss von Alkohol-haltigen Getränken 48 Stunden vor der Screening-Visite, von Tag 1 bis Tag 17 der beiden Behandlungsphasen und von Tag 17 der 2. Behandlungsphase bis zum Ende der Studie.
 - Die Aufnahme Koffein-haltiger Getränke oder Nahrungsmittel (z.B. Kaffee, Tee, Cola, ‚Energy drinks‘ und Schokolade) und eiskalter Getränke 8 Stunden vor der Screening-Visite und vor allen Visitentagen während der Behandlungsphasen. Entkoffeinierte Getränke sind zulässig.
 - Den Genuss von Grapefruits und Orangen, aber auch von Säften mit Zitrusfrucht-Bestandteilen, von gegrilltem Fleisch, die Einnahme von Nahrungsergänzungsmitteln (einschließlich Vitamine) und Kräuterprodukten 7 Tage vor dem 1. Visitentag der Behandlungsphase bis zum Ende der Studie.

- Anstrengende körperliche Tätigkeiten 24 Stunden vor der Screening-Visite und 72 Stunden vor der 1. Inhalation der Studienmedikation bis zum Ende der Studie.

Vermeiden Sie kalte Temperaturen, rauchhaltige Luft, Staub, Abgase und starke Gerüche (z.B. Parfüm).

Welchen persönlichen Nutzen habe ich von der Teilnahme an der Studie?

Sie werden durch die Teilnahme an dieser Studie außer einer ärztlichen Untersuchung voraussichtlich keinen persönlichen Gesundheitsnutzen haben. Durch die Ergebnisse der Studie können Sie aber möglicherweise dazu beitragen, die Behandlung von CF zukünftig zu verbessern oder besser beurteilen zu lassen.

Welche Risiken sind mit der Teilnahme an der Studie verbunden?

Bei der Teilnahme an jeder Studie gibt es Risiken.

Wenn Sie ein Placebo bekommen, bekommen Sie keine wirksame Behandlung gegen ihre Erkrankung. Dies kann dazu führen, dass sich ihr Zustand nicht bessert oder sich im Laufe der Studie sogar verschlechtert.

Wenn Sie die Studienmedikation erhalten, können Nebenwirkungen auftreten. Einige dieser Nebenwirkungen können behandelt werden oder verschwinden, wenn Sie aufhören die Studienmedikation zu nehmen. Manche Nebenwirkungen können leicht sein, andere können stärker sein, lange anhalten oder von permanenter Dauer sein. Es besteht auch die Möglichkeit von lebensbedrohlichen oder tödlichen Nebenwirkungen.

Bei jedem Medikament kann es zum Auftreten allergischer Reaktionen kommen. Allergische Reaktionen können leicht oder schwer sein, sie können im Extremfall tödlich sein. Häufige Symptome einer allergischen Reaktion sind Ausschlag, Jucken, Hautprobleme, das Anschwellen des Gesichtes und des Rachenraumes oder Atemschwierigkeiten. Wenn Sie denken, dass Sie eine allergische Reaktion haben, rufen Sie sofort Ihren Prüfarzt/Ihre Prüfarztin an. Wenn Sie Atemprobleme haben rufen Sie den Rettungsdienst (in Deutschland z.B. 2) an.

Im Anhang C finden Sie eine detaillierte Beschreibung der möglichen Nebenwirkungen und der damit verbundenen Risiken für die Verabreichung der Studienmedikation BI 443651, Salbutamol (Sultanol[®]) und Ipratropiumbromid (Atrovent[®]).

Der Prüfarzt oder das Studienteam werden die bekannten Nebenwirkungen mit Ihnen durchsprechen. Sie werden ihre Fragen bezüglich der Schwere und Häufigkeit von Nebenwirkungen beantworten. Außerdem können wie bei jeder neuen Substanz auch bei der Anwendung von BI 443651 neue, bisher unbekannte Nebenwirkungen auftreten.

Um das Risiko möglichst klein zu halten, werden Sie entsprechend häufig untersucht. Auch in diesem Sinne ist es wichtig, Ihrem Prüfarzt/Ihrer Prüfarztin alle Beschwerden, Erkrankungen, Verletzungen oder Nebenwirkungen mitzuteilen, die im Verlauf der Studie auftreten. Falls Anzeichen einer schädlichen Medikamentenwirkung bzw. gesundheitlicher Schäden auftreten, kann Ihre Teilnahme an der Studie beendet werden.

Deswegen müssen Sie Ihrem Prüfarzt/Ihrer Prüfarztin oder einem Mitglied des Studienpersonals sofort jegliche Nebenwirkungen mitteilen.

Patientenaufklärung und Einwilligungserklärung für Patienten mit CF Version 4.0 vom 04.07.2017

Welche anderen Behandlungsmöglichkeiten gibt es außerhalb der Studie?

Ihre Teilnahme an der Studie ist freiwillig. Anstatt an der Studie teilzunehmen haben Sie unter anderen folgenden Möglichkeiten:

- Sie können die folgenden Standardtherapien erhalten:
 - Antibiotika zur Vermeidung von Lungeninfektionen
 - Schleim lösende Medikamente wie Dornase alfa, Hypertone Kochsalzlösung oder Mannitol-haltige Präparate
 - Ivacaftor-haltige Präparate zur Reduktion der Schleimproduktion (nur bei 4 % der CF-Patienten anwendbar)
 - Bronchodilatoren zur Weitstellung der Atemwege
 - Steroid-haltige Medikamente zur Behandlung von Nasenpolypen (Schleimhautwucherungen in den Nasengängen)
- Sie können an einer anderen Studie teilnehmen.
- Sie können auf eine spezifische Therapie Ihrer Zystischen Fibrose verzichten.
- Sie können eine palliative, d.h. die Beschwerden und Symptome Ihrer Erkrankung lindernde Therapie erhalten.

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Prüfarzt/Ihrer Prüfarztin über Ihre Optionen, bevor Sie sich für eine Studienteilnahme entscheiden.

Werden mir neue Erkenntnisse während der Studie mitgeteilt?

Sie werden über neue Erkenntnisse, die in Bezug auf diese Studie bekannt werden und die für Ihre Bereitschaft zur weiteren Teilnahme wesentlich sein können, informiert. Auf dieser Basis können Sie dann Ihre Entscheidung zur weiteren Teilnahme an der Studie überdenken. Es kann erforderlich werden, dass Sie eine neue Einwilligungserklärung unterschreiben, welche belegt, dass Sie über neue Erkenntnisse in Bezug auf die Studie informiert wurden.

Welche Verhütungsmaßnahmen muss ich während der Studie ergreifen und was muss ich bei einer Schwangerschaft beachten?

Für weibliche Studienteilnehmer:

Schwangere Frauen dürfen an dieser Studie nicht teilnehmen. Der Grund für das Teilnahmeverbot für schwangere Frauen und die Pflicht zur Verhütung ist, dass bislang noch nicht untersucht werden konnte, ob BI443651 zu einer Schädigung des Ungeborenen führt, wenn es während der Schwangerschaft eingenommen wird. Auch stillende Frauen dürfen an dieser Studie nicht teilnehmen, da BI 443651 mit der Muttermilch in den Körper des Neugeborenen gelangen und zu einer Schädigung führen könnte.

Sie können an der Studie teilnehmen, wenn Sie oder Ihr Partner operativ sterilisiert sind, Sie bereits über ein Jahr jenseits der Wechseljahre oder wenn Sie sexuell abstinert sind.

Frauen im gebärfähigen Alter können an dieser Studie nur teilnehmen, wenn sie eine hochwirksame Verhütungsmethode anwenden. Diese ist festgelegt als eine, die eine niedrige Versagerquote hat (d.h. weniger als 1% pro Jahr), wie z.B. ein implantierbares oder injizierbares Verhütungsmittel, eine kombinierte hormonelle Verhütungsmethode („Pille“) oder ein Intrauterinpeessar („Spirale“) mit Hormonabgabe (z.B. Intrauterinsystem).

Vor Beginn der Studie müssen sich alle Frauen im gebärfähigen Alter einem Schwangerschaftstest unterziehen. Durch einen Schwangerschaftstest kann jedoch eine Schwangerschaft erst einige Tage nach der Empfängnis verlässlich nachgewiesen werden.

Sollten Sie während der Studie schwanger werden oder den Verdacht haben, dass Sie schwanger geworden sind, informieren Sie Ihren Prüfarzt/Ihre Prüferärztin bitte umgehend und setzen Sie nach Rücksprache mit Ihrem Prüfarzt/Ihrer Prüferärztin die Studienmedikation ab. Es folgt dann die Abschlussvisite für die Studie, wie im Kapitel „Wie ist der Ablauf der Studie und welche Untersuchungen werden im Rahmen der Studie durchgeführt“ beschrieben. Auch wenn Sie aufgrund der Schwangerschaft nicht mehr an der Studie teilnehmen, bitten wir Sie, Ihrem Prüfarzt/Ihrer Prüferärztin Informationen über die Schwangerschaft, Geburt und Gesundheit des Kindes zu übermitteln. Das Sammeln dieser Informationen hilft zu beurteilen, ob durch die Einnahme von BI 443651 während der Schwangerschaft ein Risiko für Mutter oder Kind bestehen könnte.

Für männliche Studienteilnehmer:

Die Auswirkung von BI 443651 auf Spermien ist unbekannt. Wenn Sie sich zur Teilnahme an der Studie entscheiden, müssen Sie eine wirksame Verhütungsmethode (s. oben) verwenden. Während der ersten 3 Monate nach der letzten Inhalation der Studienmedikation dürfen Sie keine Samenspende vornehmen.

Durch die Behandlung mit BI 443651 kann die Bildung der Eizellen und Spermien beeinflusst werden. Sie können verändert sein, und für einen vorübergehenden Zeitraum (bis zu 1 Jahr nach Behandlung) kann eine Zeugung unmöglich werden. Um Schäden beim Ungeborenen zu vermeiden müssen Frauen während der Studie und darüber hinaus für 30 Tage nach der letzten Inhalation der Studienmedikation, und Männer zusammen mit Ihren Sexualpartnern während der Studie und darüber hinaus für 3 Monate nach der letzten Inhalation der Studienmedikation eine zuverlässige Maßnahme zur Schwangerschaftsverhütung (siehe die obengenannten Methoden) anwenden.

Für Studienteilnehmer, die während der klinischen Prüfung Eltern eines Kindes geworden sind:

Da während der Schwangerschaft mit Ihrem Kind oder während der Zeugung Ihres Kindes eine Teilnahme an der klinischen Prüfung stattfand, war Ihr Kind in dieser Zeit dem Prüfmedikament über die Gebärmutter ausgesetzt; auch ein Einfluss des Prüfmedikaments auf die Spermien ist nicht auszuschließen. Die jeweiligen Auswirkungen sind nicht bekannt, so dass möglicherweise ein Risiko besteht. Aus diesen Gründen bitten wir Sie, uns Informationen über die Geburt Ihres Kindes und den Gesundheitszustand Ihres Kindes einzuholen. Dazu bitten wir Sie, die Information und Einwilligungserklärung „Kinder deren Mütter in der Schwangerschaft oder

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

deren Väter an der klinischen Prüfung teilgenommen haben“ durchzulesen und soweit Sie zustimmen wollen, zu signieren.

Kann ich aus der Studie ausscheiden?

Ihre Teilnahme an der Studie ist freiwillig. Sie können sich jederzeit – ohne Angabe von Gründen - dazu entscheiden die Studienmedikation nicht mehr einzunehmen und/oder Ihre Teilnahme an der Studie komplett zu beenden. Ihnen entstehen dadurch keinerlei Nachteile bei Ihrer zukünftigen Behandlung.

Es ist wichtig, dass Sie Ihren Prüfarzt/Ihre Prüfärztin darüber informieren, dass Sie aufhören möchten die Studienmedikation einzunehmen oder bereits damit aufgehört haben, damit der Prüfarzt/die Prüfärztin mögliche Risiken beim Absetzen von BI 443651 abschätzen kann.

Es gibt verschiedene Möglichkeiten, in diesem Fall über die Fortführung oder Beendigung Ihrer Teilnahme an der Studie zu entscheiden.

1. Sie können die Einnahme der Studienmedikation beenden, aber mit der weiteren Teilnahme oder mit weiteren Kontakten durch das Studienteam einverstanden sein.

Wenn Sie die Einnahme der Studienmedikation beenden, aber weiter an Visiten teilnehmen möchten oder zu einem späteren Zeitpunkt die Einnahme wieder beginnen möchten, werden Sie entsprechend den geplanten Arztterminen einbestellt.

Falls Sie nicht mehr an den geplanten Visiten teilnehmen möchten werden Sie mit dem Studienteam besprechen, wie Sie kontaktiert werden sollen (Telefon, E-Mail oder postalisch), um Fragen zu Ihrem allgemeinen Gesundheitszustand zu beantworten. Der Kontakt kann auch über eine andere Person Ihrer Wahl wie z.B. einen Freund, Verwandten oder den Hausarzt erfolgen. Dies wird voraussichtlich jeden Tag für die geplante, restliche Dauer der Studie erfolgen. Alternativ können diese Daten mit Ihrer Erlaubnis auch aus Ihrer Patientenakte entnommen werden. Diese Informationen sind wichtig für die korrekte wissenschaftliche Auswertung der Studie.

2. Sie können Ihre Einwilligung widerrufen und damit Ihre Teilnahme komplett vorzeitig beenden.

Wenn Sie Ihre Teilnahme an der Studie vorzeitig beenden, ist es für Ihre eigene Sicherheit und Wohlbefinden wichtig, dass sie sich einer abschließenden Kontrolluntersuchung unterziehen. Diese besteht meistens aus einer körperlichen Untersuchung sowie aus Laboruntersuchungen zur Überprüfung der für Ihre Sicherheit wichtigen Labormesswerte, Atemtests, der Messung der Vitalzeichen und einem EKG. Ihr Prüfarzt bzw. Ihre Prüfärztin wird mit Ihnen besprechen, wie und wo Ihre weitere Behandlung stattfindet. Die weitere Verwendung Ihrer Daten in diesem Fall wird im nachfolgenden Kapitel erklärt.

3. Ihr Prüfarzt kann unter gewissen Umständen entscheiden, Ihre Teilnahme an der Studie vorzeitig zu beenden.

Die Gründe hierfür können z.B. sein:

- Ihr Zustand verschlechtert sich oder verbessert sich nicht und Sie sollten aus medizinischer Sicht eine andere Therapie erhalten.
- Es stellt sich heraus, dass die Behandlung innerhalb der Studie nicht sicher oder unwirksam ist.
- Sie sind nicht in der Lage die Studienmedikation entsprechend der Anweisungen

Patientenaufklärung und Einwilligungserklärung für Patienten mit CF Version 4.0 vom 04.07.2017

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

einzunehmen.

- Die Studie wird durch den Sponsor Boehringer-Ingelheim und/oder die zuständigen Behörden beendet.
- Ihre Teilnahme muss durch andere, unvorhersehbare Gründe beendet werden.

Auch in diesem Falle ist es für Ihre eigene Sicherheit und Wohlbefinden wichtig, dass sie sich einer abschließenden Kontrolluntersuchung unterziehen.

Welche Regelungen gibt es zur Schweigepflicht und zum Datenschutz?

Nutzung personenbezogener Daten

Personenbezogene Daten, welche Sie direkt identifizieren können, wie Ihr Name, Ihre Adresse und Ihr Geburtsdatum, verbleiben an der Prüfstelle. Hierzu haben nur Ihr Prüfarzt und das Studienpersonal Zugang. An der Prüfstelle können Ihre Daten außerdem überprüft werden durch:

- den Sponsor oder durch einen Vertreter des Sponsors (z.B. durch einen für diese Studie verantwortlichen Außendienst Mitarbeiter).
- einheimische und ausländische Aufsichtsbehörden, wie z.B. die U.S. Food and Drug Administration (FDA) und European Medicine Agency (EMA), welche Arzneimittel zulassen.

Die entsprechend beteiligten Personen der o.g. Einrichtungen sind dafür verantwortlich, dass die Studie am Studienzentrum korrekt durchgeführt wird und sind an die Schweigepflicht gebunden. Hierbei kann Ihr Prüfarzt bzw. das Studienpersonal der Prüfstelle den entsprechend beteiligten Personen der o.g. Einrichtungen nur dann den Zugang zu Ihren Daten gewähren, wenn Sie Ihren Prüfarzt und das Studienpersonal der Prüfstelle in der Einwilligungserklärung von der ärztlichen Schweigepflicht entbunden haben.

Nutzung Ihrer verschlüsselten Daten

Ihre personenbezogenen Daten und Gesundheitsinformationen werden im Zuge dieser klinischen Studie in verschlüsselter kodierter Form gesammelt und gespeichert. Diese Kodierung wird anstelle Ihres Namens und ihrer personenbezogenen Daten verwendet. Nur das Studienteam am Prüfzentrum könnte die Verbindung zwischen Ihrem Namen und Ihrer Kodierung herstellen.

Der Sponsor und andere Mitglieder der Boehringer Ingelheim Unternehmensgruppe und dritte Parteien, welche mit dem Sponsor zusammenarbeiten, wie Kollaborations- und Forschungspartner sowie bevollmächtigte Lizenznehmer, deren Beauftragte und deren Partner und Vertreter können Ihre kodierten Proben und Daten für folgende Zwecke nutzen:

- Zur Evaluierung der Datenqualität, und Auswertung der klinischen Prüfung;
- Zur Weiterleitung an in- und ausländische Arzneimittelzulassungsbehörden;
- Zur Weiterleitung an Ethikkommissionen und/oder zuständige Behörden, zur Überprüfung der korrekten Studiendurchführung oder beim Auftreten unerwünschter Ereignisse;
- Analysen für weitere Untersuchungen und Analysen, wie im Abschnitt „Mit welchem Zweck wird diese Studie durchgeführt?“ beschrieben.

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Proben und Daten können zum Zweck der Analyse im Rahmen dieser klinischen Prüfung innerhalb von Deutschland bzw. in andere Länder übermittelt werden. Dies kann auch Länder mit weniger strengen Regelungen zum Datenschutz als Deutschland umfassen was bedeutet, dass personenbezogene Daten in diesen Ländern in der Regel weniger stark geschützt sind. Der Sponsor trägt aber dafür Sorge, dass Tochterunternehmen oder datenverarbeitende Unternehmen ähnlich strenge Datenschutzregelungen haben wie der Sponsor selbst. Dies gewährleistet, dass Ihre Daten so behandelt werden, wie hierin beschrieben.

Nutzung anonymisierter Daten

Der Sponsor kann über diese Studie hinaus Wissenschaftlern, Medizinem, Forschungsunternehmen und akademischen Institutionen zum Zwecke der Forschung und Lehre, inkl. Forschung zur Verbesserung der Patientenversorgung und zur besseren Durchführung von Studien, Zugang zu anonymisierten Daten gewähren. Anhand dieser Daten können Sie jedoch nicht mehr identifiziert werden.

Informations- und Korrekturrecht

Sie haben das Recht, Ihre personenbezogenen Daten einzusehen und können gegebenenfalls eine Überprüfung entsprechend den einschlägigen Bestimmungen verlangen. Um den korrekten Ablauf der Studie zu gewährleisten kann es sein, dass Sie einige Daten erst am Ende der Studie einsehen dürfen (z.B. verblindete Daten).

Widerruf der Einwilligungserklärung

Wie bereits beschrieben, haben Sie das Recht Ihre Einwilligung zur Teilnahme an der Studie jederzeit zu widerrufen: siehe Fall 2 im vorangegangenen Kapitel. Nach dem Widerruf werden keine weiteren personenbezogenen Daten erhoben. Daten, die bis zum Widerruf erhoben wurden (inklusive Daten aus Nachbehandlungs-Visiten) dürfen weiter verwendet werden. Diese Daten dürfen für die Auswertung der Studie verwendet und auch wie beschrieben weitergegeben werden, um

- a. Wirkungen des zu prüfenden Arzneimittels festzustellen,
- b. sicherzustellen, dass meine schutzwürdigen Interessen nicht beeinträchtigt werden,
- c. der Pflicht zur Vorlage vollständiger Zulassungsunterlagen zu genügen.

Im Falle des Widerrufs werden auch Ihre bis zum Zeitpunkt des Widerrufs gewonnenen biologischen Proben zum o.g. Zweck weiter aufbewahrt und entsprechend analysiert. Sie haben jedoch das Recht, deren Vernichtung vor der Analyse zu verlangen, sofern gesetzliche Bestimmungen der Vernichtung nicht entgegenstehen. Auf Ihren Wunsch kann die Analyse bereits abgenommener Proben – sofern noch nicht durchgeführt – gestoppt werden, und die Proben können vor der Analyse vernichtet werden.

Internetseiten (zu Studien/Klinischen Prüfungen) und Veröffentlichungen

Wie von aktuellen Gesetzgebungen in verschiedenen Ländern wird die Beschreibung der Studie und eine Zusammenfassung der Studienergebnisse im Internet veröffentlicht, z.B.:

- <https://www.clinicaltrialsregister.eu> (in englischer Sprache für Europa)
- <http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm> (Navigation in deutscher Sprache).
- <http://trials.boehringer-ingelheim.com>
- <http://www.ClinicalTrials.gov> (in englischer Sprache für die USA)

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Auf diesen Internetseiten befinden sich keine personenbezogenen Daten. Sie können die Information auf den Internetseiten jederzeit ansehen. Die Ergebnisse der Studie können auch in wissenschaftlichen Zeitschriften veröffentlicht oder auf wissenschaftlichen Kongressen präsentiert werden. Ihre Identität wird bei diesen Präsentationen nicht preisgegeben.

Was geschieht mit meinen Blutproben / Urinproben/ Gewebeproben / Aufnahmen mit bildgebenden Verfahren

Die biologischen Proben, die im Laufe der Studie entnommen werden, sind im Abschnitt „Wie ist der Ablauf der Studie und welche Untersuchungen werden im Rahmen der Studie durchgeführt?“ beschrieben. Die Proben werden unter Verwendung Ihres Codes für die im ersten Kapitel beschriebenen Zwecke (Blut- und Urinproben zur Untersuchung der Verträglichkeit und Verstoffwechslung des Prüfmedikaments) dieser Studie gelagert, verarbeitet und verwendet. Informationen zu den Regelungen des Datenschutzes (inklusive Zugriffsberechtigungen, Aufbewahrung der Daten, Verschlüsselung der Daten) finden Sie im Kapitel „Welche Regelungen gibt es zur Schweigepflicht und zum Datenschutz?“.

Entstehen für mich Kosten durch die Teilnahme an der Studie und erhalte ich eine Aufwandsentschädigung?

Diese Studie wird durch den Sponsor (siehe Seite 1) finanziert. Der Sponsor hat einen Vertrag mit dem Prüfarzt/der Prüferärztin zur Durchführung dieser Studie geschlossen. Der Sponsor bezahlt den Prüfarzt/die Prüferärztin und/oder die Prüfstelle für die zur Durchführung dieser Studie aufgewendete Zeit sowie entstandenen Aufwand bzw. die Unkosten. Der Prüfarzt/die Prüferärztin und/oder die Prüfstelle sind finanziell unabhängig vom Sponsor.

Durch Ihre Teilnahme an dieser Studie entstehen für Sie keine zusätzlichen Kosten. Alle im Laufe der Studie anfallenden Untersuchungen und Materialkosten werden während der Studienteilnahme vom Sponsor gezahlt und werden weder Ihnen noch Ihrer Krankenversicherung in Rechnung gestellt. Fahrtkosten, die Ihnen im direkten Zusammenhang mit der Studie entstehen, können Ihnen erstattet werden. Für Fahrten zu den Studienvisiten ist das jeweils kostengünstigste Verkehrsmittel (innerorts - Bus/Taxi; außer Orts – Bahn 2. Klasse /Bus) zu benutzen. Bei Anfahrt mit dem eigenen Auto kann ein Kilometergeld in Höhe von € 0,30/km abgerechnet werden. Bitte beantragen Sie die Erstattung der entstandenen Fahrtkosten unter Vorlage der Quittungen bei Ihrem zuständigen Studiensekretariat.

Für Ihre Teilnahme an dieser Studie erhalten Sie eine Aufwandsentschädigung entsprechend den folgenden Bedingungen:

Visite	Betrag
Visite 1	45,00 €
Visite 2/3 / Tag -3	60,00€
Visite 2/3 / Tag 1	450,00 €
Visite 2/3 / Tag 2	30,00 €
Visite 2/3 / Tag 3	60,00 €
Visite 2/3 / Tag 4	30,00 €

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Visite 2/3 / Tag 5	30,00 €
Visite 2/3 / Tag 6	30,00 €
Visite 2/3 / Tag 7	150,00 €
Visite 2/3 / Tag 8	30,00 €
Visite 2/3 / Tag 9	30,00 €
Visite 2/3 / Tag 10	30,00 €
Visite 2/3 / Tag 11	60,00 €
Visite 2/3 / Tag 12	30,00 €
Visite 2/3 / Tag 13	30,00 €
Visite 2/3 / Tag 14	480,00 €
Visite 2/3 / Tag 15	90,00 €
Visite 2/3 / Tag 17	15,00 €
Visite 2/3 / Tag 23	90,00 €
Visite 2/3 / Tag 30	90,00 €
Visite 2/3 / Tag 37	90,00 €
Visite 4 / EOS	45,00 €
Summe	1.995, 00 €

Der Sponsor ist der Eigentümer der Studienergebnisse. Wenn aus der Auswertung Ihrer Proben kommerziell verwertbare Produkte oder Entdeckungen hervor gehen, haben Sie keinen finanziellen Anteil an diesen Produkten oder Entdeckungen und erhalten keinen finanziellen Ausgleich.

BIN ICH WÄHREND DER STUDIE VERSICHERT?

Alle Studienteilnehmer sind gemäß Arzneimittelgesetz versichert. Im Rahmen dieser Probandenversicherung sind Unfälle versichert, die aufgrund der bei der Studie angewandten Arzneimittel und/oder Stoffe verursacht wurden oder die aufgrund von Maßnahmen entstehen, die bei Ihnen als Teilnehmer im Zusammenhang mit der Studie durchgeführt werden. Eine darüber hinausgehende Wegeunfallversicherung besteht nicht.

Den Umfang des Versicherungsschutzes entnehmen Sie bitte ihrem Exemplar der Versicherungsbestätigung und den Versicherungsbedingungen. Wir weisen Sie insbesondere auf Punkt 1.4 (zu den Ausschlüssen), Punkt 3.1 (zum Umfang der Leistungen) und Punkt 4.3 sowie Punkt 4.4 (zu Ihren Obliegenheiten) hin.

Wenn Sie vermuten, dass durch die Teilnahme an der Studie Ihre Gesundheit geschädigt oder bestehende Leiden verstärkt wurden, müssen Sie dies unverzüglich dem Versicherer:

HDI-Gerling Industrie Versicherung AG

HDI-Platz 1

30659 Hannover

Tel.-Nr.: 0511 – 645 – 0

Fax-Nr.: 0511 – 645 – 4062

Versicherungsschein Nr.: 95-000211-03265 für Phase I bis IV

direkt anzeigen, gegebenenfalls mit Unterstützung durch Ihren Prüfarzt / Ihre Prüfärztin, um Ihren Versicherungsschutz nicht zu gefährden. Sofern Ihr Prüfarzt / Ihre Prüfärztin Sie dabei unterstützt, erhalten Sie eine Kopie der Meldung. Sofern Sie Ihre Anzeige direkt an den Versicherer richten, informieren Sie bitte zusätzlich Ihren Prüfarzt / Ihre Prüfärztin.

Bei der Aufklärung der Ursache oder des Umfangs eines Schadens müssen Sie mitwirken und alles unternehmen, um weiteren Schaden abzuwenden und zu mindern.

Während der Dauer der Studie dürfen Sie sich einer anderen medizinischen Behandlung – außer in Notfällen – nur nach vorheriger Rücksprache mit dem Prüfarzt / der Prüfärztin unterziehen. Von einer erfolgten Notfallbehandlung müssen Sie den Prüfarzt / die Prüfärztin unverzüglich unterrichten.

An wen wende ich mich bei weiteren Fragen?

Beratungsgespräch mit der Prüfstelle

Sie haben die Gelegenheit zu einem Beratungsgespräch mit Ihrem Prüfarzt / Ihrer Prüfärztin oder den weiteren Kollegen(innen) des Studienteams für weitere Fragen im Zusammenhang mit der Studie. Auch Fragen, die Ihre Rechte und Pflichten als Patient / Patientin und Teilnehmer / Teilnehmerin an dieser Studie betreffen, werden Ihnen gerne beantwortet. Sie finden die Kontaktdaten Ihres Studienzentrums auf der ersten Seite dieser Patientenaufklärung.

Weitere Kontaktstellen:

An folgende Kontaktstellen bei den zuständigen Bundeoberbehörden können sich Patienten, Teilnehmer an Studien, deren gesetzlichen Vertreter oder Bevollmächtigte wenden, wenn Sie Fragen zu wichtigen Aspekten bei der Durchführung einer Studie haben:

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

Fachgebiet Klinische Prüfung / Inspektionen

Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3

53175 Bonn

Telefon: 0228-207 – 4318

Fax: 0228 – 207 – 4355

E-Mail: ct@bfarm.de

Homepage: <http://www.bfarm.de>

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Paul-Ehrlich-Institut
Kontaktstelle entsprechend AMG
Paul-Ehrlich-Straße 51 -59
63225 Langen
Telefon: 06103/77-1810, 06103/77-0
Fax: 06103/77-1277
Email: klinpruefung@pei.de
Homepage: <http://www.pei.de>

Wir danken Ihnen für Ihre Bereitschaft zur Mitarbeit bei dieser Studie und hoffen, dass durch Ihre Mithilfe bald ein neues wirksames und verträgliches Arzneimittel für Sie und für viele Menschen zur Verfügung gestellt werden kann.

Anschrift, Telefonnummer des Sponsors

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Birkendorfer Str. 65
88 397 Biberach an der Riss
Telefon: 06132-77-3100
(Leitstelle Deutschland, gilt für alle Studien)

Binger Str. 173
55216 Ingelheim

EINWILLIGUNGSERKLÄRUNG

Patienten-Nr.: _____

Die klinische Prüfung/Studie wurde mir erklärt von _____.

Meine Unterschrift auf diesem Formular bedeutet:

- Ich verstehe, dass ich gefragt wurde, ob ich an der Studie
Eine randomisierte, doppelblinde, multizentrische, zweigeteilte Phase-Ib-Studie, im 1. Teil mit mehrfach aufsteigender Dosis ('Multiple rising dose') und im 2. Teil im Cross-over-Verfahren ('Über-Kreuz-Zuweisung), zur Beurteilung der Sicherheit, Verträglichkeit, Wirksamkeit und Pharmakokinetik der Studienmedikation BI 443651 im Vergleich zu Placebo bei gesunden Probanden und Patienten mit Zystischer Fibrose (CF) teilnehmen möchte.
- Ich habe jede Seite dieses Dokumentes gelesen inklusive der Anhänge (Anhang A: Visiten-Plan, Anhang B: Beschreibung der Methoden und Risiken innerhalb der Studie, Anhang C: Bekannte Nebenwirkungen) sowie der Einwilligungserklärung und habe alle Dokumente verstanden.
- Alle meine Fragen wurden vollständig und zu meiner Zufriedenheit beantwortet.
- Mir wurde genügend Zeit gegeben in Ruhe darüber zu entscheiden, ob ich an der Studie teilnehmen möchte.
- Mir wurde erklärt, dass meine Teilnahme an der Studie freiwillig ist und dass ich meine Einwilligungserklärung jederzeit ohne Angabe von Gründen und ohne Nachteile für meine medizinische Versorgung zurückziehen kann.
Ich nehme freiwillig an der Studie teil.
- **Ich willige in die Sammlung, Speicherung, Bearbeitung, Weitergabe und Nutzung meiner personenbezogenen Daten gemäß der zuvor gegebenen Information ein.**
- Außerdem erkläre ich mich damit einverstanden, dass autorisierte und zur Verschwiegenheit verpflichtete Beauftragte des Sponsors (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG) sowie die zuständigen inländischen und ausländischen Überwachungs- und Zulassungsbehörden in meine bei der Prüfstelle vorhandenen personenbezogenen Daten, insbesondere meine Gesundheitsdaten in Originaldokumenten, -daten und -aufzeichnungen (z. B. Krankenakten, Patientenkarteen), Einsicht nehmen, soweit dies für die Überprüfung der ordnungsgemäßen Durchführung der Studie notwendig ist. Für diese Maßnahme entbinde ich den Prüfarzt/die Prüfarztin und die Prüfstelle von der ärztlichen Schweigepflicht.
- Ich erkläre mich damit einverstanden, dass meine Daten nach Beendigung oder Abbruch der klinischen Prüfung/Studie mindestens 10 Jahre aufbewahrt werden, wie es die vertraglichen

Aufbewahrungsfristen bestimmen. Danach werden meine personenbezogenen Daten gelöscht, soweit nicht gesetzliche oder satzungsmäßige Aufbewahrungsfristen entgegenstehen. In diesem Fall hat sich der Sponsor zu einer vertraglichen Aufbewahrungsfrist von 15 Jahren nach Beendigung oder Abbruch der klinischen Prüfung verpflichtet.

- Ich bin damit einverstanden, dass meine Proben wie in dieser Patienteninformation beschrieben aufbewahrt werden. Ich habe im Falle eines Widerrufs dieser Einwilligungserklärung jedoch das Recht, deren Vernichtung zu verlangen, sofern gesetzliche Bestimmungen der Vernichtung nicht entgegenstehen.
- Nur für Patientinnen: In dem Fall, dass ich während der Studie schwanger werde, informiere ich den Prüfarzt/die Prüfarztin unverzüglich hierüber. Ich bin damit einverstanden, dass der Sponsor zu den in der Datenschutzzinformation genannten Zwecken Informationen über die Schwangerschaft, Geburt und Gesundheit des Kindes erhält. Zur Datenerhebung der Geburt und Gesundheit des Kindes nach Beendigung der Studienteilnahme erhalte ich eine separate Information und Einwilligungserklärung.
- Ich erhalte eine unterschriebene Kopie dieser Einverständniserklärung mit ihren Anhängen als auch der Versicherungsbestätigung und Versicherungsbedingungen für meine Unterlagen.

Es ist wichtig, Ihren Hausarzt über die Teilnahme an der Studie zu informieren, da die Teilnahme Ihren Gesundheitszustand beeinflussen kann. Mit Ihrer Erlaubnis werden wir Ihren Hausarzt darüber informieren, dass Sie an dieser Studie teilnehmen.

Ich willige ein, dass mein Hausarzt über die Teilnahme an der Studie informiert wird.

Ja Nein

Vor-/Nachname des Patienten
(Druckbuchstaben)

Unterschrift des Patienten


Datum
(TT MMM JJJJ)

**Vor-/Nachname der
aufklärenden Person**
(Druckbuchstaben)

**Unterschrift aufklärende
Person**

Datum
(TT MMM JJJJ)

Anhang A – Visitenplan

Phase	Screening	Behandlungs- und Nachverfolgungsphasen 1 und 2																			Studienende	
	-21 to -3	-7 to -3	1*	2	3*	4	5	6	7*	8	9	10	11*	12	13	14*	15*	17	23	30	37	44-51
Zeitbedarf der Visite (Stunden)			15		2				4				2			14	2		2	2	2	1-2
Prüfung der Eignung zur Studienteilnahme	X	X	X																			
Schwangerschaftstest (Urin/Blut [#]) für Frauen	X [#]	X [#]	X						X							X						X [#]
Blutproben für Labortests und Biomarker	X	X	X		X				X				X			X	X		X	X	X	X
Blutdruck und Pulsfrequenz	X	X	X		X				X				X			X	X					X
EKG	X		X						X				X			X			X	X	X	X
Pharmakokinetische Blut-Probe			X		X				X				X			X	X		X	X	X	X
Pharmakokinetische Urin-Probe			X													X						
Atemtest (am Studienzentrum / Zu Hause)	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		X	X	X	X
Bodyplethysmographie	X		X						X							X						
Lung clearance index		X	X						X							X						
Sputum-Probe		X	X						X							X						
Überprüfung des Gesundheitszustandes	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Check der zusätzlichen Medikamente	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Respimat®-Training		X																				
Inhalation der Studienmedikation			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X						
Fragebögen: CASA-Q, CFQ-R, Geschmack		X														X						

Patientenaufklärung und Einwilligungserklärung für Patienten mit CF Version 4.0 vom 04.07.2017

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

* Visiten am Studienzentrum

Die Beschreibungen der Studienmaßnahmen/Untersuchungen sind im Anhang B aufgelistet.

Anhang B - Durchgeführte Maßnahmen und ihre Risiken

Der Prüfarzt bzw. das Studienteam werden die Beschreibung durchgeführter Maßnahmen und Untersuchungen sowie deren Risiken mit Ihnen besprechen. Bitte stellen Sie Ihrem Arzt jede Frage, die Sie haben. Zusätzlich zu den hier aufgeführten Risiken können sich immer neue, bisher unbekannte Risiken ergeben.

Untersuchungsmethode	Beschreibung	Risiken
Bodyplethysmographie	Mit einem Bodyplethysmographen wird untersucht, wie viel Luft Sie in die Lunge einatmen und wie viel Luft Sie wieder ausatmen können. Bei diesem Test sitzen oder stehen Sie in einer durchsichtigen, verschließbaren Kammer und atmen durch ein Mundstück.	Die damit verbundenen Risiken sind Schwindel, Benommenheit, Kurzatmigkeit, Platzangst, Übertragung von Infektionen über das Mundstück falls das Mundstück nicht angemessen gereinigt wurde. Bei zu langem Aufenthalt in der Untersuchungskammer kann sich zu viel Kohlendioxid in Ihrem Blut anreichern und es kann zu Sauerstoffmangel kommen. Dies kommt aber nur selten vor.
„Lung clearance index“ - Mehratemzug-Gasauswasch-Test	Dieser empfindliche Test bestimmt die Verengung der Atemwege und insbesondere die Verteilung der Lungenbelüftung aufgrund der Mehratemzug-Gasauswaschung.	Mit dieser Methode sind nur geringe wenn nicht gar keine Risiken verbunden. Man kann sich schwindelig oder atemlos fühlen, aber bei richtiger Durchführung sollte das Risiko sehr klein gehalten sein.
Blutuntersuchungen	Hierbei handelt es sich um eine diagnostische Blutuntersuchung die genutzt wird, um die Konzentration von Kreatinin (Abfallprodukt, das sich bei Nierenschäden mit einer reduzierten Filtrationsrate im Blutkreislauf anhäuft) zu messen. Es kann weiterhin auf erhöhte Werte für Leberenzyme oder Erkrankungen wie Diabetes getestet werden.	Wie bei allen Blutentnahmen besteht das Risiko von leichten Schmerzen, lokalen Reizungen, Blutungen oder einem Bluterguss an der Einstichstelle. Weiterhin besteht ein geringes Risiko für Benommenheit und/oder Ohnmacht. In seltenen Fällen kann sich die Einstichstelle infizieren oder Nerven beschädigt werden, was zu langanhaltenden Fehlempfindungen (Parästhesie), Taubheitsgefühlen und Schmerzen führen kann. Häufige Blutentnahmen können eine Anämie (geringe Anzahl roter Blutzellen) verursachen, wodurch Bluttransfusionen notwendig sein können.

Untersuchungsmethode	Beschreibung	Risiken
Blutabnahme	Es werden ungefähr 61 Blutproben genommen, um Ihr Blut zu Ihrer Sicherheit (14) und zum Zweck der Pharmakokinetik (47) zu untersuchen. Jede Probe zur Sicherheit umfasst ca. 10 Milliliter Blut (2 Teelöffel) und zum Zweck der Pharmakokinetik ca. 4 Milliliter Blut (1 Teelöffel), entnommen aus Ihrer Armvene.	Wie bei allen Blutabnahmen besteht das Risiko von leichten Schmerzen, lokalen Reizungen, Blutungen oder einem Bluterguss an der Einstichstelle. Weiterhin besteht ein geringes Risiko für Benommenheit und/oder Ohnmacht. In seltenen Fällen kann sich die Einstichstelle infizieren oder Nerven beschädigt werden, was zu langanhaltenden Fehlempfindungen (Parästhesie), Taubheitsgefühlen und Schmerzen führen kann. Häufige Blutentnahmen können eine Anämie (geringe Anzahl roter Blutzellen) verursachen, wodurch Bluttransfusionen notwendig sein können.
Blutdruckmessung	Die Blutdruckmessung erfasst den Druck in den Arterien bei schlagendem Herzen.	Der Druck der aufgeblasenen Blutdruckmanschette kann unbequem sein, dauert aber normalerweise nur einige Sekunden an.
EKG (Elektrokardiogramm)	Eine schmerzlose Untersuchung bei der die elektrische Aktivität des Herzens erfasst wird.	Durch die EKG-Elektroden können Hautirritationen bzw. Schmerzen beim Entfernen der Elektroden auftreten.

Untersuchungsmethode	Beschreibung	Risiken
Fragebögen	<p>Fragebogen zur Schmachhaftigkeit der Studienmedikation – An Tag 1 und Tag 14 werden Sie zur Beantwortung dieses Fragebogens jeweils ungefähr 10 Minuten benötigen.</p> <p>CASA-Q – Fragebogen zur Beurteilung der Beeinträchtigung des Patienten durch Husten und Auswurf. Dafür werden Sie ungefähr 15 Minuten benötigen.</p> <p>CFQ-R – Fragebogen, mit dem die Lebensqualität erwachsener Patienten mit Zystischer Fibrose erfragt wird. Er beinhaltet 44 Fragen zu 12 allgemeinen und Krankheits-bezogenen Bewertungsmaßstäben. Dafür werden Sie ungefähr 15 Minuten benötigen.</p> <p>Es ist wichtig, dass Sie alle Fragebögen selbst beantworten und dies nicht von anderen Personen übernommen wird.</p>	<p>Sie empfinden die Fragebögen möglicherweise zu lang, störend oder ermüdend. Vielleicht mögen Sie nicht alle Fragen und fühlen sich unwohl bei der Beantwortung. Sie müssen Fragen bei denen Sie sich unwohl fühlen nicht beantworten.</p>
Körperliche Untersuchung	<p>Dies ist eine manuell, von Ihrem Prüfarzt/Ihrer Prüfarztin durchgeführte Untersuchung Ihres allgemeinen Gesundheitszustandes.</p>	<p>Diese Untersuchung ist im allgemeinen nur mit geringen Schmerzen oder Unwohlsein verbunden.</p>
Leberfunktionstest	<p>Es handelt sich hierbei um Blutwerte, welche zur Diagnose von Leberkrankungen oder Leberschäden herangezogen werden. Hierbei werden die Konzentrationen verschiedener Enzyme und Proteine im Blut gemessen. Wenn Ihre Leberfunktionswerte zu irgendeinem Zeitpunkt der Studie über einen bestimmten Wert steigen, werden Sie aufgefordert zusätzliche Blutproben abzugeben, bis sich die Leberwerte normalisiert haben.</p>	<p>Siehe Blutabnahme</p>

Untersuchungsmethode	Beschreibung	Risiken
Lungenfunktionstest	Ein Atemtest, um die Lungenfunktion zu überprüfen. Der Test erfordert eine schnelle und kräftige Ausatmung durch ein Atemrohr, das mit einem Gerät verbunden ist. Das Gerät misst, wieviel Luft Sie in Ihren Lungen halten können und wie schnell Sie ein- und ausatmen können. Diese Untersuchung wird entweder an einem ortsfesten Spirometer (Atemtestgerät) im Studienzentrum oder von Ihnen zu Hause mittels eines tragbaren Atemtestgerätes (AM3) durchgeführt.	Durch die kräftige Ausatmung kann es vorübergehend zu Kurzatmigkeit oder Benommenheit kommen
Schwangerschaftstest	Ein Schwangerschaftstest bestimmt die Konzentration des Hormons Humanes Choriongonadotropin (HCG), welches während der Schwangerschaft gebildet wird. Ein Schwangerschaftstest kann mit Blut oder Urin durchgeführt werden. Sie dürfen nicht an einer Studie teilnehmen wenn Sie schwanger sind oder eine Schwangerschaft planen.	Siehe Blutabnahme
Sputum-Probe	Zur Gewinnung einer Schleim-Probe Ihrer Atemwege (Sputum) husten Sie tief. Dieses Vorgehen ist einfach und beeinträchtigt Sie nicht.	Während des Hustens können sich infektiöse Tröpfchen von Ihren Atemwegen lösen und in die Raumluft gelangen. Deswegen sollten strikte Vorsichtsmaßnahmen gegen Luft-übertragene Infektionen beim Sammeln der Sputum-Probe eingehalten werden.
Urinanalyse	Eine Urinanalyse wird durchgeführt, um das Vorhandensein roter Blutkörperchen (hohe Proteinkonzentrationen) nachzuweisen. Diese können auf ein Nierenproblem hinweisen. Außerdem wird der Urin auf ausgeschiedene Mineralstoffe untersucht, die zu Nierensteinen führen können. Ein Teil des Urins wird auf Bakterien getestet, die Infektionen verursachen.	Dieser Test geht mit dem normalen Urinieren einher und es sind keine Risiken bekannt.

Untersuchungsmethode	Beschreibung	Risiken
Sammeln von Urin über 12 Stunden	An den Tagen 1 und 14 beider Durchläufe werden Sie nach der Inhalation der Studienmedikation jeweils über 12 Stunden Ihren Urin sammeln, und zwar während der drei aufeinanderfolgenden 4-Stunden-Perioden in jeweils einem anderen Sammelbehälter. Dazu werden Sie gebeten, Ihre Blase vor der Inhalation und am Ende jeder Sammel-Periode vollständig zu entleeren.	Für diese Prozedur sind keine Risiken bekannt, der Vorgang des mehrstündigen Urin-Sammelns kann Ihnen aber dennoch Unbehagen bereiten.
Vitalzeichen: Temperatur, Herzfrequenz, Atemfrequenz und Blutdruck	Bei der Erfassung der Vitalzeichen werden die Körpertemperatur, die Pulsfrequenz (oder Herzfrequenz) der Blutdruck und die Atemfrequenz erfasst. Weitere Untersuchungen können hinzukommen.	Es handelt sich um Routineuntersuchungen mit einem geringen Risiko. Siehe die Definition für "Blutdruckmessung" oben.

Anhang C

Bekannte Nebenwirkungen und unerwünschte Effekte der Studienmedikation

Die Einnahme von **BI 443651** kann eine oder mehrere Nebenwirkungen bzw. unerwünschte Effekte hervorrufen, die im Folgenden aufgezählt werden. Der Prüfarzt bzw. das Studienteam werden diese Nebenwirkungen und die darunter liegende Auflistung zu den übrigen, in dieser Studie verabreichten Medikamenten mit Ihnen besprechen. Bitte stellen Sie jede Frage, die Sie diesbezüglich haben. Neben den aufgelisteten bekannten Nebenwirkungen ist es immer möglich, dass Nebenwirkungen auftreten, welche bisher nicht bekannt sind.

BI 443651 ist ein ENaC-Inhibitor, d.h. diese Substanz hemmt einen Ionenkanal (ENaC), der auch auf der Schleimhaut Ihrer Lungen vorkommt. Im Respimat[®]-Inhalator liegt diese Substanz zur Inhalation vor. In Tablettenform wurde dieses Medikament zusammen mit anderen Medikamenten für viele Jahre zur Behandlung des Bluthochdrucks angewendet. Die wichtigste Nebenwirkung dieses Medikamententyps ist eine mögliche Veränderung der Konzentration bestimmter Salzverbindungen (sogenannte Elektrolyte) im Blut, wie etwa derjenigen von Kalium. BI 443651 befindet sich in der frühen klinischen Entwicklung. Studien zu seiner Sicherheit wurden bereits mit Tieren und mit gesunden Probanden durchgeführt.

Tierstudien über 4 Wochen haben gezeigt, dass BI 443651 keine Auswirkungen auf wichtige Organe wie Herz, Lunge und Gehirn hat. Wie erwartet, konnten allerdings Veränderungen der Elektrolyt-Konzentrationen im Blut, insbesondere von Kalium, bei höheren Dosierungen beobachtet werden. Diese Dosierungen von BI 443651 lagen dabei weit höher als diejenigen, die bei Menschen angewandt werden. In einer Tierstudie gab es Hinweise darauf, dass BI 443651 theoretisch eine Verengung der Atemwege (Bronchokonstriktion) verursachen könnte, die in Verbindung mit bestimmten Substanzen wie Acetylcholin oder Methacholin zu Kurzatmigkeit führen würde. Es gab keine Hinweise auf eine solche Bronchokonstriktion bei Gabe von BI 443651 ohne Acetylcholin oder Methacholin.

Eine Studie wurde am Menschen durchgeführt, wobei Einzeldosen von bis zu 3600 µg verabreicht wurden. 63 gesunde Probanden nahmen an der Studie teil, wobei 47 Probanden BI 443651 und 16 Probanden Placebo erhielten. BI 443651 war gut verträglich; die folgenden Nebenwirkungen wurden in wenigstens einem derjenigen Probanden, die BI 443651 erhalten hatten, beobachtet: Verstimmtheit (allgemeine Unruhe), Kopfschmerzen, Bluterguss, Husten, Rachenreizung, Übelkeit und Hautrötung. Die häufigsten dieser Nebenwirkungen waren Kopfschmerz (7 Probanden) und Symptome der Atemwege wie Husten (7 Probanden) und Rachenreizung (3 Probanden). Es traten keine schweren oder schwerwiegenden Nebenwirkungen auf. Alle unerwünschten Ereignisse waren von leichter oder mittelschwerer Intensität. Abnorme Blutspiegel wurden weder für Kalium noch für andere Elektrolyte beobachtet. Die Probanden berichteten häufig über einen bitteren Geschmack nach der Inhalation von BI 443651. Momentan gibt es keine Hinweise auf zusätzliche Sicherheitsbedenken. Es traten auch keine Anfälle von Kurzatmigkeit auf.

BI 443651 wird alleine oder in Kombination mit anderen Medikamenten verabreicht. Damit können unbekannte Risiken verbunden sein. Alle Medikamente können allergische Reaktionen auslösen. Allergische Reaktionen können zwischen leicht ausgeprägten (Hautausschlag, Nesselsucht) und schweren Reaktionen (Atemnot, Kreislaufschock,

Atemversagen) variieren. Bei einer schweren allergischen Reaktion ist eine sofortige medizinische Behandlung geboten. Es kann zu einer dauerhaften Beeinträchtigung Ihres Gesundheitszustandes kommen, schwere allergische Reaktionen können auch tödlich verlaufen. Wenn Sie Atemprobleme haben rufen Sie den Rettungsdienst (in Deutschland z.B. 112) an.

Ihr Prüfarzt/Ihre Prüfarztin wird Ihnen möglicherweise Salbutamol (Sultanol®) und/oder Ipratropiumbromid (Atrovent®) verordnen. Die nachfolgende Tabelle zählt die bekannten Nebenwirkungen dieser beiden Medikamente auf. Dennoch möchten wir Sie bitten, die beigelegten Beipackzettel der Medikamente durchzulesen.

Name der Studienmedikation	Bekannte Nebenwirkungen oder unerwünschte Ereignisse
<p>Salbutamol (Sultanol® Dosier-Aerosol)</p>	<p>Häufig (bei 1-10% der Patienten) Erhöhte Blutzuckerwerte (Hyperglykämie), Zittern der Finger und Hände (Tremor), Kopfschmerzen, Anstieg der Herzfrequenz bis hin zum Herzrasen (Tachykardie)</p> <p>Gelegentlich (bei 0,1-1% der Patienten) Muskelkrämpfe, Unruhe, Reizungen im Mund oder Rachenbereich, Änderungen des Geschmacksempfindens</p> <p>Selten (bei 0,01-0,1% der Patienten) Störungen beim Wasserlassen, Sodbrennen, Blutdruckanstieg oder Blutdruckabfall</p> <p>Sehr selten (weniger als 0,01 % der Patienten einschließlich Einzelfälle) Zentralnervös stimulierende (d.h. das Gehirn anregende) Wirkungen mit übermäßiger Erregbarkeit, Überaktivität, Schlafstörungen und Halluzinationen (Sinnestäuschungen) überwiegend (zu 90%) bei Kindern im Alter bis zu 12 Jahren.</p> <p>Außerdem wurden beobachtet: Weitstellung der kleineren (peripheren) Blutgefäße, akute Überempfindlichkeitsreaktionen (Juckreiz, Schwellungen von Haut und Schleimhäuten, Nesselsucht, Hautausschlag, Blutdruckabfall oder Kollaps), Herzrhythmusstörungen einschließlich Vorhofflimmern, Brustenge, ventrikuläre Extrasystolen (Extraschläge des Herzens), Minderdurchblutung des Herzmuskels, ungewöhnlich deutlich spürbarer Herzschlag.</p> <p>Es kann andere Risiken geben, die bisher nicht bekannt sind.</p>

Name der Studienmedikation	Bekannte Nebenwirkungen oder unerwünschte Ereignisse
<p>Ipratropium (Atrovent® N Dosier-Aerosol)</p>	<p>Häufig (bei 1-10% der Patienten) Kopfschmerz, Reizung des Rachens, Husten, Mundtrockenheit, Störungen in der Muskelkontraktion des Verdauungstraktes, Übelkeit, Schwindel</p> <p>Gelegentlich (bei 0,1-1% der Patienten) Überempfindlichkeit, allergische Reaktionen, verschwommenes Sehen, Erweiterung der Pupille, Anstieg des Augeninnendruckes, Grüner Star (Veränderung am Sehnerv), Augenschmerzen, sehen von Nebel und Regenbogenfarben (-ringen), vermehrte Blutansammlung in der Augenbindehaut, Augen-Hornhautschwellung, ungewöhnlich deutlich spürbarer Herzschlag, supraventrikuläre Tachykardien (Herzrasen), inhalationsbedingte Verengung der Bronchien, krampfartige Verengung der Atemwege (Bronchospasmus), Kehlkopfkrampf, Rachenschwellung, trockener Rachen, Darmverstopfung, Durchfall, Bauchschmerzen, Erbrechen, Entzündungen der Mundschleimhaut, Schwellungen im Mund, Hautausschlag, Juckreiz, Hautschwellungen, Harnverhalt.</p> <p>Selten (bei 0,01-0,1% der Patienten) Anpassungsstörungen der Augenlinse, Vorhofflimmern, Anstieg der Herzschlagrate, Nesselsucht.</p> <p>Es kann andere Risiken geben, die bisher nicht bekannt sind.</p>
<p>Placebo</p>	<p>Nebenwirkungen sind nicht bekannt.</p>