

**Anschrift der Klinik:****Universitätsklinikum Essen**

**Hufelandstr. 55  
45122 Essen  
Tel.: 0201-723-0**

---

**Name/Kontaktdaten des Leiters der Klinischen Prüfung****Priv.-Doz. Dr. med. Mark Obermann**

Facharzt für Neurologie  
Spezielle Schmerztherapie, neurologische Intensivmedizin, Geriatrie  
Direktor des Zentrums für Neurologie  
Kontakt:  
Asklepios Kliniken Schildautal  
Karl-Herold-Str. 1  
D-38723 Seesen  
Tel.: +49 (0) 5381 74 4801 Fax: - 4804

**Sponsorvertreterin:**

**Priv.-Doz. Dr. med. Dagny Holle-Lee**  
Wissenschaftliche Leiterin des Westdeutschen Kopfschmerzzentrums  
Fachärztin für Neurologie  
Spezielle Schmerztherapie  
Oberärztin

**KLINIK FÜR NEUROLOGIE UNIVERSITÄTSKLINIKUM ESSEN**

Direktor: Prof. Dr. med. H.C. Diener  
Kontakt:  
Hufelandstr. 55  
45122 Essen  
Tel: 0201 723 84852  
Fax: 0201 723 5542

Sekretariat Fr. A. Grönig Tel.: 0201 723 2385  
Fax: 0201/723-5919

Patienteninformation und Einwilligungserklärung:  
**Patienteninformation zur klinischen Prüfung**

**„Wirksamkeit und Sicherheit von oralem Prednison als Add-on Therapie in der prophylaktischen Behandlung von Cluster-Kopfschmerz: eine randomisierte, placebokontrollierte Parallelstudie“**  
**- PredCH-**

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

wir möchten Sie um Ihre Einwilligung zur Teilnahme an der oben genannten klinischen Prüfung „**PredCH**“ bitten. Hierzu erhalten Sie im Folgenden die Patienteninformation zum Ablauf dieser klinischen Prüfung.

Bitte lesen Sie diese Patienteninformation sorgfältig durch. Ihr Prüfarzt wird mit Ihnen auch direkt über diese klinische Prüfung sprechen. Bitte fragen Sie Ihren Prüfarzt, wenn Sie etwas nicht verstehen oder wenn Sie zusätzlich etwas wissen möchten.

## 1. Wer ist der Auftraggeber dieser klinischen Prüfung und an wen können Sie sich wenden?

Diese klinische Prüfung wird vom Leiter der klinischen Prüfung Herrn **PD Dr. Mark Obermann**, (Direktor des Zentrums für Neurologie, Asklepios Kliniken Schildautal, Karl-Herold-Str. 1, D-38723 Seesen, Tel.: +49 (0) 5381 74 4801 Fax: - 4804)

im Auftrag des Universitätsklinikums Essen durchgeführt. Diese Studie wird gefördert durch das:

### **Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF)**

Hannoversche Straße 28-30

D-10115 Berlin

Telefon: +49 (0)30 18 57-0

Fax: +49 (0)30 18 57-5503

E-Mail: [information@bmbf.bund.de](mailto:information@bmbf.bund.de)

Internet: <http://www.bmbf.de/>

Sollten Sie weitere Fragen bezüglich der klinischen Prüfung haben, wenden Sie sich bitte an Ihre(n)/ den/die aufklärende(n) Prüfarzt/ärztin:

*(Stempel des Prüfzentrums)*

Prüfarzt/ärztin:

Bei Fragen zu klinischen Prüfungen können Sie sich auch an die zuständige Bundesoberbehörde wenden:

### **Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM)**

Fachgebiet Klinische Prüfung/Inspektionen

Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3

53175 Bonn

Telefon: 0228-207 4318

Fax: 0228-207 4355

E-Mail: [klinpruefung-bfarm@bfarm.de](mailto:klinpruefung-bfarm@bfarm.de)

## 2. Was ist das Ziel dieser klinischen Prüfung?

Ihnen wurde vorgeschlagen an dieser klinischen Prüfung teilzunehmen, weil Sie an einer Erkrankung leiden, die der Mediziner Cluster-Kopfschmerz nennt. Diese unerträglichen Kopfschmerzattacken treten oft mehrmals pro Tag über einen Zeitraum von mehreren Wochen auf. Zur Vorbeugung dieser Erkrankung kommen Arzneistoffe wie Verapamil, Topiramid, Prednison oder Lithium zum Einsatz. Bisher liegen jedoch nur zu Verapamil Studiendaten vor, die die Wirksamkeit des Präparates in randomisierten, kontrollierten Untersuchungen nachgewiesen haben. Da die Wirkung von Verapamil jedoch oftmals erst nach 10-14 Tagen einsetzt, wird dem Betroffenen während dieser anfänglichen Phase zusätzlich Prednison, ein Kortisonpräparat, verschrieben. Um die Wirksamkeit und Sicherheit von Prednison als Kombinationspräparat zusätzlich zu Verapamil in der prophylaktischen Behandlung von Cluster-Kopfschmerz zu untersuchen, werden diese klinische Prüfung und die Erhebung von Daten durchgeführt.

## 3. Was erwartet Sie während der Teilnahme an dieser klinischen Prüfung?

An dieser Studie werden insgesamt 144 Patienten in neun verschiedenen Orten in Deutschland teilnehmen.

Die Studienteilnehmer werden nach dem Zufallsprinzip (wie beim Werfen einer Münze) auf eine von zwei Behandlungsgruppen verteilt (Randomisation). Alle Teilnehmer erhalten eine Basistherapie mit Verapamil. Eine Gruppe erhält zusätzlich das Kombinationspräparat Prednison, die andere Gruppe erhält zusätzlich statt Prednison ein Scheinmedikament (Placebo). Jeder Behandlungsgruppe werden 72 Patienten zugeteilt.

Durch die zufällige Einteilung wird eine Vergleichbarkeit der Gruppen sichergestellt. Die Wahrscheinlichkeit, einer der beiden Behandlungsgruppen zugeteilt zu werden, ist gleich groß und kann durch Ihren Prüfarzt nicht beeinflusst werden.

Weder Sie noch Ihr Prüfarzt wissen, ob Sie nur die Basistherapie mit Verapamil oder die Kombinationstherapie Verapamil mit Prednison erhalten. Dies kann Ihnen am Ende der gesamten Studie mitgeteilt werden. In wichtigen Fällen kann Ihr Prüfarzt jederzeit nachsehen, welche Therapie Sie erhalten.

### 3.1 Unzulässige und erlaubte Medikamente/Substanzen vor und während der Studie

Ihr Prüfarzt wird mit Ihnen im Vorfeld klären, welche Medikamente/Substanzen sie **vor** und **während** der Studie **nicht einnehmen dürfen** und welche erlaubt sind. Er wird Ihnen auch sagen, welche möglichen Nebenwirkungen Sie im Einzelnen zu erwarten haben.

Prinzipiell erlaubt sind während der Studie die hier aufgelisteten Medikamente/Substanzen. Bitte sprechen Sie mit Ihrem Prüfarzt ab, welche für Sie sinnvoll wären und wieviel Sie davon maximal täglich einnehmen dürfen!

Ibuprofen, ASS, Diclofenac, Naproxen, Paracetamol, Novalgin, Thomapyrin, Lidocain, Sauerstoff, Almotriptan, Eletriptan, Frovatriptan, Naratriptan, Sumatriptan, Zolmitriptan, Ergotamintartrat

**Achtung:** die Einnahme verschiedener Triptane innerhalb von 24 Stunden sollte vermieden werden!!! Triptane und Ergotamiderviate dürfen Sie nicht zusammen einnehmen.

### 3.2 Was tun bei akuten Kopfschmerzattacken?

Sollten während der Studienteilnahme **akute Kopfschmerzattacken** auftreten, so können Sie weitere Medikamente zusätzlich einnehmen, die sie normalerweise in solchen Situationen verwenden,

Ihr Prüfarzt wird vor Studienbeginn mit Ihnen gemeinsam klären, welche Medikamente Sie am besten bei starken Schmerzzuständen einnehmen sollen.

## 4. Was müssen Sie über die Studienbehandlung wissen?

Um mögliche Einflüsse durch die Patienten oder den behandelnden Prüfarzt auf den Therapieerfolg auszuschließen, wird die Studie "doppelblind, placebokontrolliert" durchgeführt.

Daher wird im Rahmen dieser Studie Prednison mit einem Scheinmedikament (Placebo) verglichen (daher auch „placebokontrolliert“). Bei einem Placebo handelt es sich um eine identisch aussehende Tablette, die jedoch **keinen** Wirkstoff enthält. Weder Sie noch Ihr Prüfarzt wissen vor Abschluss der Studie, ob Sie Prednison oder das Placebo erhalten (daher auch „doppelblind“). Im Notfall kann Ihr Prüfarzt aber jederzeit in Erfahrung bringen, welche Behandlung Sie erhalten haben. Sie werden in dieser klinischen Prüfung nach dem aktuellen Standard für Ihre Erkrankung behandelt und erhalten zusätzlich Prednison, falls Sie der entsprechenden Gruppe zugeteilt wurden. Falls Sie der Gruppe mit dem Scheinmedikament (Placebo) zugeteilt werden, erhalten Sie die Standardbehandlung und zusätzlich das Scheinmedikament. Ihnen werden in beiden Gruppen keine, dem derzeitigen Stand der Kenntnis entsprechenden medizinischen Maßnahmen vorenthalten.

Die Tabletten sind **bei max. 25°C trocken aufzubewahren**, und sollten sicher verwahrt werden, damit sie **nicht in die Hände von Kindern oder anderen Personen** geraten können.

Bitte beachten Sie, dass zusätzlich zur Studienmedikation alle Teilnehmer Pantoprazol (40mg) sowie 1 Tablette Kalium-Brause (Dosis: 1,56mg Kalium) erhalten, um gastrointestinales Beschwerden und Elektrolytverschiebungen vorzubeugen.

Folgendes Schema gibt eine Übersicht bezüglich der Einnahme der Medikamente während der gesamten Studiendauer. Wann und wie die Tabletten einzunehmen sind, wird Ihnen vom Arzt ausführlich erklärt. Allgemein gilt: Die Medikamente unzerkaut vor den Mahlzeiten mit viel Flüssigkeit (1 großes Glas) einnehmen.

Tag	Verapamil			Prednison/Placebo	Pantoprazol und Kalium-Brause
	Morgens	Mittags	Abends	Täglich	Täglich
1	1 x 40mg	1 x 40mg	1 x 40mg	5 x 20mg	40mg Pantoprazol + 1 Tabl. Kalium-Brause
2	1 x 40mg	1 x 40mg	1 x 40mg	5 x 20mg	40mg Pantoprazol + 1 Tabl. Kalium-Brause
3	1 x 40mg	1 x 40mg	1 x 40mg	5 x 20mg	40mg Pantoprazol + 1 Tabl. Kalium-Brause
4	1 x 40mg	1 x 40mg	1 x 80mg	5 x 20mg	40mg Pantoprazol + 1 Tabl. Kalium-Brause
5	1 x 40mg	1 x 40mg	1 x 80mg	5 x 20mg	40mg Pantoprazol + 1 Tabl. Kalium-Brause
6	1 x 40mg	1 x 40mg	1 x 80mg	4 x 20mg	40mg Pantoprazol + 1 Tabl. Kalium-Brause
7	1 x 40mg	1 x 80mg	1 x 80mg	4 x 20mg	40mg Pantoprazol + 1 Tabl. Kalium-Brause
8	1 x 40mg	1 x 80mg	1 x 80mg	4 x 20mg	40mg Pantoprazol + 1 Tabl. Kalium-Brause
9	1 x 40mg	1 x 80mg	1 x 80mg	3 x 20mg	40mg Pantoprazol + 1 Tabl. Kalium-Brause
10	1 x 80mg	1 x 80mg	1 x 80mg	3 x 20mg	40mg Pantoprazol + 1 Tabl. Kalium-Brause
11	1 x 80mg	1 x 80mg	1 x 80mg	3 x 20mg	40mg Pantoprazol + 1 Tabl. Kalium-Brause
12	1 x 80mg	1 x 80mg	1 x 80mg	2 x 20mg	40mg Pantoprazol + 1 Tabl. Kalium-Brause
13	1 x 80mg	1 x 80mg	1 x 120mg	2 x 20mg	40mg Pantoprazol + 1 Tabl. Kalium-Brause
14	1 x 80mg	1 x 80mg	1 x 120mg	2 x 20mg	40mg Pantoprazol + 1 Tabl. Kalium-Brause
15	1 x 80mg	1 x 80mg	1 x 120mg	1 x 20mg	40mg Pantoprazol + 1 Tabl. Kalium-Brause
16	1 x 80mg	1 x 120mg	1 x 120mg	1 x 20mg	40mg Pantoprazol + 1 Tabl. Kalium-Brause
17	1 x 80mg	1 x 120mg	1 x 120mg	1 x 20mg	40mg Pantoprazol + 1 Tabl. Kalium-Brause
18	1 x 80mg	1 x 120mg	1 x 120mg	---	---
19	1 x 120mg	1 x 120mg	1 x 120mg	---	---
20	1 x 120mg	1 x 120mg	1 x 120mg	---	---
21	1 x 120mg	1 x 120mg	1 x 120mg	---	---
22	1 x 120mg	1 x 120mg	1 x 120mg	---	---
23	1 x 120mg	1 x 120mg	1 x 120mg	---	---
24	1 x 120mg	1 x 120mg	1 x 120mg	---	---
25	1 x 120mg	1 x 120mg	1 x 120mg	---	---
26	1 x 120mg	1 x 120mg	1 x 120mg	---	---
27	1 x 120mg	1 x 120mg	1 x 120mg	---	---
28	1 x 120mg	1 x 120mg	1 x 120mg	---	---

(Jede Tablette Kalium-Brause enthält 1,56g Kalium)

**Beispiel 1:** An Tag 1 müssen morgens, mittags und abends jeweils 40mg Verapamil eingenommen werden. Außerdem muss der Patient einmal an diesem Tag 5 Tabletten Prednison bzw. Placebo (je 20mg), 40mg Pantoprazol und 1 Tablette Kalium-Brause einnehmen.

**Beispiel 2:** An Tag 18 müssen morgens 80mg, mittags 120mg und abends 120mg Verapamil eingenommen werden. **Bitte beachten Sie:** Ab Tag 18 entfällt die Einnahme von Prednison bzw. Placebo, Pantoprazol und Kalium-Brause.

#### 4.1 Beschreibung und Nebenwirkungen von Prednison

Prednison ist ein künstliches Glucocorticoid.

Bislang wurden für Prednison **keine** Beeinträchtigungen zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zur Bedienung von Maschinen gemeldet. Gleiches gilt auch für Arbeiten ohne sicheren Halt. Sie dürfen also auch nach Einnahme von Prednison z. B. Auto fahren.

Die maximale Tagesdosis für Erwachsene beträgt 250mg Prednison. Die höchste Tagesdosis, die während der gesamten Studie an einem Tag einzunehmen ist, beträgt 100mg Prednison.

Eine Reihe von Nebenwirkungen sind für Prednison bekannt, die sehr stark von der Therapiedauer und der Dosierung abhängig sind, sodass Häufigkeitsangaben für die Nebenwirkungen nicht gemacht werden können. Eine komplette Auflistung der möglichen Nebenwirkungen finden Sie im Anhang Kapitel 12 ff. Im Folgenden wird eine zusammenfassende medizinische Beurteilung über die Nebenwirkungen und das Risiko von Prednison aufgeführt:

Mögliche Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der zeitlich begrenzten Einnahme von Prednison sind Elektrolytverschiebungen wie Erniedrigung des Kaliumspiegels im Blut und Erhöhung des Natriumspiegel im Blut, Störungen des Zuckerstoffwechsels, Ausbruch bisher versteckter Infektionen durch Begünstigung von Virus- und Pilzinfektionen sowie einer Schwächung der Immunabwehr und Begünstigung der Bildung von Magen-Darm-Geschwüren. Das Risiko der Entwicklung dieser Nebenwirkungen wird durch regelmäßige Blut- und Urinuntersuchung auf Harnwegsinfektionen, Anstieg von Entzündungsparametern im Blut, rechtzeitig erkannt um entsprechende Behandlungsmaßnahmen einzuleiten. Die prophylaktische Gabe von Kalium-Brause Tabletten und Magenschutz mit Pantoprazol soll die Wahrscheinlichkeit des Auftretens dieser Nebenwirkungen minimieren.

#### 4.2 Beschreibung Verapamil, Pantoprazol, Kalium-Brause

Eine komplette Auflistung der Nebenwirkungen für die Medikamente/Substanzen Verapamil, Pantoprazol sowie Kalium-Brause finden Sie im Anhang unter Kap. 12ff.

Verapamil wird in dieser Studie als Basistherapie zur Verhinderung und Prävention (Prophylaxe) von Cluster-Kopfschmerzen verwendet und wird während der gesamten Studiendauer (28 Tage) in unterschiedlichen Dosierungen eingenommen.

Aufgrund der Nebenwirkungen von Prednison, welches Übelkeit auslösen und einen Verlust von Kalium im Körper bewirken kann, werden Pantoprazol (zum Schutz des Magens) und Kalium-Brause (damit dem Körper ausreichend Kalium zur Verfügung steht) zur Vorbeugung verwendet.

### 4.3 Wie ist der Ablauf, wenn Sie an dieser klinischen Prüfung teilnehmen?

Ihre Teilnahme an dieser klinischen Prüfung wird voraussichtlich 28 Tage dauern. Während dieser klinischen Prüfung sind maximal 4 Besuche in der Klinik notwendig. Welche Untersuchungsmethoden während diesen Besuchen durchgeführt werden sollen, veranschaulicht folgende Tabelle:

	<b>Besuch 1</b>	<b>Besuch 2</b>	<b>Telefon- kontakt</b>	<b>Besuch 3</b>	<b>Besuch 4</b>
1. Einverständniserklärung	X				
2. Interview und Anamnese, Überprüfung der Diagnose	X				
3. Verlaufsinterview			X	X	X
4. Fragebogen Lebensqualität	X				X
5. Fragebogen Depression	X				X
6. Fragebögen Kopfschmerzen	X				X
7. Neurologische Untersuchung	X			X	X
8. Körperliche Untersuchung	X			X	X
9. EKG	X			X	X
10. Urin-Untersuchung	X				X
11. Blut-Untersuchung	X				X
12. zufällige Zuteilung zu Prednison oder Placebo		X			
13. Ausgabe der Prüfmedikation		X			
14. Rücknahme der Prüfmedikation				X	X
15. Ausgabe und Erläuterung des Kopfschmerztagebuchs		X			
16. Besprechung des Kopfschmerztagebuchs mit dem Arzt				X	X
17. Blutdruck und Pulsmessung	X			X	X
18. Verträglichkeitsbeurteilung			X	X	X
19. Beurteilung der Gesamtwirkung	X			X	X
20. Studienabbruch			X	X	X

#### Bitte beachten Sie noch folgende Angaben:

**Besuch 1:** Bitten beachten Sie, dass Sie zu Besuch 1 **nüchtern** erscheinen, d.h., dass Sie bis zur Untersuchung **nichts essen und trinken**. Dies ist notwendig, da an Besuch 1 unter anderem eine Urin- und Blutuntersuchung vorgesehen ist.

Für Besuch 1 müssen Sie ca. 2 Stunden einplanen.

**Besuch 2:** Unter Umständen kann der Besuch 2 direkt am selben Tag wie Besuch 1 stattfinden. Dies hängt davon ab, ob alle Untersuchungen durchgeführt werden konnten, die Ergebnisse bereits vorliegen, Sie für diese Studie geeignet sind und die Einverständniserklärung unterschrieben haben. Sollten Sie sich zunächst noch überlegen wollen, ob Sie an dieser Studie teilnehmen möchten, wird der Besuch 2 auf einen anderen Termin gelegt.

Für Besuch 2 müssen Sie ca. 1 Stunde einplanen.

**Telefonkontakt:** Findet 3 Tage nach Besuch 2 statt und dauert ca. 5-10 Minuten. Es wird erfragt, ob es Probleme mit dem Kopfschmerztagebuch oder Schwierigkeiten bei der Einnahme der Medikation gibt. Zudem wird hier auch erfragt, ob es andere unerwünschte

Ereignisse (z.B. Nebenwirkungen) gab und ob sich Ihre Medikamente in der Zwischenzeit geändert haben.

**Besuch 3:** Dieser Besuch findet 7 Tage nach Besuch 2 statt. Bitte bringen Sie außerdem die (angebrochene) Verpackung Ihrer Medikamente sowie Ihr Kopfschmerztagebuch mit.

Für Besuch 3 müssen Sie ca. 2 Stunden einplanen.

**Besuch 4:** Dieser Besuch findet 28 Tage nach Besuch 2 bzw. 21 Tage nach Besuch 3 statt. Bitten beachten Sie, dass Sie zu Besuch 4 **nüchtern** erscheinen, d.h., dass Sie bis zur Untersuchung **nichts essen und trinken**. Dies ist notwendig, da an Besuch 4 unter anderem eine Urin- und Blutuntersuchung vorgesehen ist. Bitte bringen Sie außerdem die (angebrochene) Verpackung Ihrer Prüfmedikation sowie Ihr Kopfschmerztagebuch mit.

Für Besuch 4 müssen Sie ca. 2 Stunden einplanen.

Die Einhaltung der Besuchstermine und der ärztlichen Anweisungen sind für den Erfolg dieser klinischen Prüfung von entscheidender Bedeutung.

Ihre Teilnahme an dieser Studie wird inklusive der Nachuntersuchungen 28 Tage nach Besuch 2 dauern. Wir empfehlen Ihnen sich darüber hinaus nach 2 Monaten erneut im Prüfzentrum vorzustellen.

Über den gesamten Studienzeitraum werden der Verlauf der Art und Häufigkeit Ihrer eventuell auftretenden Befindlichkeitsstörungen beobachtet und dokumentiert.

## **5. Gibt es Alternativen zu dieser Behandlung? Welche Vor- und Nachteile hat sie?**

Zur Behandlung des Clusterkopfschmerzes wurde bisher lediglich Lithiumcarbonat in einer täglichen Dosis zwischen 600 und 1500mg zugelassen, basierend auf den Daten von über 20 offenen Studien. Unter Therapie ist eine strenge Überwachung des Blutspiegels notwendig. Während der Gabe der Medikation sind regelmäßige Kontrollen der Leber-, Nieren- und Schilddrüsenfunktion notwendig. Wichtige Nebenwirkungen sind Schilddrüsenunterfunktion, Zittern und Nierenversagen. Aufgrund des ausgeprägten Nebenwirkungsspektrums wird Lithium derzeit von den deutschen und auch internationalen Leitlinien nur als Mittel 2. Wahl empfohlen, wenn die Therapie mit Cortison und Verapamil nicht anspricht oder aufgrund bestehender Gegenanzeigen nicht eingesetzt werden kann.

Alle übrigen in der Behandlung des Clusterkopfschmerzes empfohlenen Medikamente werden unter zulassungsüberschreitender Anwendung auf Empfehlungen der nationalen und internationalen Fachgesellschaften eingesetzt. Sie sind entweder nur Mittel der 2. Wahl oder aber sie zeigten bislang keine zufriedenstellende Wirksamkeit.

Verapamil wird diesbezüglich in der Arzneimittel-Richtlinie vom 17. November 2011 zur „Prophylaxe des episodischen und chronischen Clusterkopfschmerzes von Erwachsenen ab 18 Jahren verwendet, mit dem Ziel, die Häufigkeit von Attacken des Clusterkopfschmerzes um wenigstens 50% zu reduzieren“. Allerdings ist dieses Medikament vom Hersteller nicht zur Behandlung von Clusterkopfschmerzen zugelassen.

Die Therapie mit Verapamil, kombiniert mit Kortison (Prednison) bis zum Wirkungseintritt, stellt somit das Mittel erster Wahl dar und wird von nahezu allen klinisch erfahrenen Kopfschmerzexperten eingesetzt und in den nationalen sowie internationalen Behandlungsrichtlinien empfohlen. Diese Empfehlung stützen sich aber nicht auf klinisch kontrollierte Studien, weil es die bisher nur zu Verapamil gibt und nicht zu Prednison. So wurde die Überlegenheit einer Therapie mit Prednison und Verapamil gegenüber einer Therapie mit Verapamil alleine nie erwiesen. Dies zu untersuchen ist Ziel dieser Studie.

## **6. Welche Risiken hat die Behandlung?**

Arzneimittel können neben den erwünschten Wirkungen auch Nebenwirkungen haben, deshalb werden Sie im Verlauf dieser klinischen Prüfung nach dem Auftreten so genannter unerwünschter Arzneimittelwirkungen untersucht und befragt. Damit wir im Rahmen der klinischen Prüfung alle unerwünscht auftretenden Effekte feststellen können, bitten wir Sie, **jedes Problem und jede Störung Ihrer Befindlichkeit umgehend Ihrem behandelnden Prüfarzt mitzuteilen!**

Mit dem neuen Medikament können möglicherweise Ihre Beschwerden gebessert werden. Dies ist jedoch noch nicht abschließend erforscht. Wie bei jeder Anwendung eines Arzneimittels können auch bei dieser Anwendung bekannte Nebenwirkungen, aber auch neue, bisher unbekannte Nebenwirkungen auftreten.

Bei einem längeren Behandlungsintervall über mehrere Wochen und Monate können bei einer Behandlung mit Corticoiden in der geplanten Dosierung von 100mg Prednison pro Tag schwerwiegende Nebenwirkungen wie z. B. Zuckerkrankheit (Diabetes mellitus), Grüner Star, Knochenschwund, Erkrankungen des Hüftgelenkes, Elektrolytverschiebungen (z. B. erhöhte Kalium- und/oder Natriumwerte im Blut), das sog. „Cushing-Syndrom“ (dabei handelt es sich um körperliche Veränderungen, die durch einen hohen Kortisolspiegel im Blut (Hyperkortisolismus) verursacht werden), Depression und Psychose (Seelenstörung) auftreten (siehe auch Kap. 4.1/ 12.1 „Beschreibung und Nebenwirkungen von Prednison“ für eine vollständige Auflistung aller Nebenwirkungen). Damit ist aber bei der geplanten kurzen Behandlungsdauer von insgesamt 17 Tagen **nicht** zu rechnen. In den bisher durchgeführten Studien und Fallberichten zeigte sich bei kurzzeitiger Gabe eine gute Verträglichkeit und Sicherheit bei Medikation mit Prednison. Schwerwiegende Nebenwirkungen wurden nicht beschrieben.

Zur Minimierung von Nebenwirkungen wird vor Beginn der Kortisontherapie versucht, eine Infektion durch eine Blut- und Urinuntersuchung auszuschließen. Zudem erhalten alle Patienten während der Gabe von Prednison/Placebo eine zusätzliche Therapie mit Pantoprazol und Kalium-Brause, um Magenbeschwerden sowie Veränderungen des Kaliumspiegels im Blut vorzubeugen. Angaben zu Nebenwirkungen von Verapamil, Pantoprazol und Kalium-Brause finden Sie im Anhang unter Kapitel 12 ff.

Darüber hinaus werden studienbedingt zusätzliche Blutentnahmen durchgeführt. Dies dient Ihrer Sicherheit. Die Risiken einer Blutabnahme sind blaue Flecken an der Einstichstelle und sehr selten die Möglichkeit einer Infektion und Nervenschädigungen. Der Einstich bei der Blutentnahme kann zu Schmerzen an der Einstichstelle führen.

Es ist möglich, dass Sie durch Ihre Teilnahme an dieser Studie keinen direkten Nutzen für Ihre Gesundheit haben. Die Ergebnisse dieser Studie sollen jedoch dazu beitragen, dass für andere Patienten, die dieselbe Erkrankung haben wie Sie, eine neue Behandlung gefunden wird.

**Hinweis für Verkehrsteilnehmer:** Bisher gibt es keinen Nachweis, dass Kortison (somit auch für Prednison) die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zur Bedienung von Maschinen oder Arbeiten ohne sicheren Halt beeinträchtigen.

## **7. Was müssen Sie über Schwangerschaften in der klinischen Prüfung wissen?**

Schwangere und stillende Frauen dürfen nicht an dieser Studie teilnehmen. Vor Beginn der Studie wird bei Patientinnen im gebärfähigen Alter ein Schwangerschaftstest durchgeführt. Dies geschieht mithilfe eines Tests im Rahmen einer Urinuntersuchung, die an Besuch 1 stattfindet. Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Studie eine zuverlässige Maßnahme zur Schwangerschaftsverhütung anwenden, mithilfe von z.B.:

- empfängnisverhütenden hormonellen Mitteln, wie z. B.
  - die „Antibabypille“
  - mittels einer sogenannten „Dreimonatsspritze“ oder mit einem Hormonpflaster
- „Vaginalringen“ zur vaginalen hormonellen Empfängnisverhütung
- langfristig wirksamen, injizierbaren Empfängnisverhütungsmitteln

- sog.“Verhütungsstäbchen“, die implantiert werden und das Hormon Progesteron abgeben
- Weibliche Sterilisation
- “Hormonspirale“
- doppelte Verhütung: z.B.
  - Kondom + spermienabtötendes Mittel
  - Diaphragma + Kondom
  - Kondom + Antibabypille

Über die verschiedenen Möglichkeiten wird Sie der Prüfarzt informieren. Sollten Sie während oder nach der Studie, auf jeden Fall vor Studienabschluss, dennoch schwanger werden oder der begründete Verdacht einer Schwangerschaft vorliegen, teilen Sie dies bitte umgehend Ihrem Prüfarzt mit.

Sollte ein Mann im Laufe der klinischen Prüfung ein Kind zeugen, so muss er dies ebenfalls dem Prüfarzt mitteilen.

## **8. Wie sind Sie während Ihrer Teilnahme an dieser klinischen Prüfung versichert?**

Für die Teilnehmer an dieser klinischen Prüfung wurde eine gesetzlich vorgeschriebene Versicherung abgeschlossen bei:

### **HDI- Gerling Industrie Versicherung AG**

**Bernhard Hoppe**

**Am Schönenkamp 45**

**40599 Düsseldorf**

**Tel.: 0211 7482- 5404**

**Fax.: 0211 7482- 465**

Die Anmelde Nummer der Versicherungspolice lautet: **09042012102**

**Die Versicherungsschein- Nummer lautet 5701032803018.**

Die Höchstleistung pro versicherte Person beträgt 500.000 Euro.

Diese Versicherung deckt alle Schäden, die Ihnen durch Maßnahmen der Studie entstehen. Für diese Studie besteht keine Wegeunfallversicherung (also eine Versicherung, die Schäden auf dem Weg zur Klinik abdeckt).

Eine Kopie der allgemeinen Versicherungsbedingungen und die Versicherungsbestätigung wird Ihnen Ihr Prüfarzt ebenfalls übergeben.

Um den Versicherungsschutz nicht zu gefährden beachten Sie bitte insbesondere folgende Punkte:

Während der Dauer der Studie dürfen Sie sich einer anderen ärztlichen Behandlung nur nach Rücksprache mit dem Prüfarzt unterziehen, Notfälle sind von dieser Regelung ausgenommen. Eine Notfallbehandlung muss nachträglich an den Prüfarzt gemeldet werden. Falls Sie den Verdacht auf eine Beeinträchtigung durch die Studie haben, wenden Sie sich unverzüglich an Ihren Prüfarzt. Eine Gesundheitsschädigung, die als Folge der klinischen Prüfung eingetreten sein könnte, müssen Sie dem Versicherer unverzüglich schriftlich anzeigen. Im Schadensfall werden auch Ihre personenbezogenen versicherungsrelevanten Daten an den Versicherer gemeldet.

Gleichzeitig sollten Sie sich an Ihren behandelnden **Prüfarzt** wenden. Ihr Prüfarzt wird daraufhin sofort mit der Versicherungsgesellschaft Kontakt aufnehmen, so dass Fragen unverzüglich geklärt werden können.

## 9. Was müssen Sie prinzipiell über Ihre Teilnahme wissen?

Die Teilnahme an dieser klinischen Prüfung ist freiwillig. Sie können jederzeit ohne Angabe von Gründen die Teilnahme beenden, ohne dass Ihnen dadurch Nachteile im Hinblick auf Ihre medizinische Behandlung oder Ihr Verhältnis zu Ihrem behandelnden Prüfarzt entstehen.

Sie können aber auch aus der klinischen Prüfung ausgeschlossen werden, wenn es medizinische oder organisatorische Gründe notwendig machen.

Sollte Ihr Prüfarzt zu der Überzeugung gelangen, dass eine Beendigung der klinischen Studie in Ihrem Interesse sei, wird er dies mit Ihnen besprechen und Ihre Teilnahme beenden. Weiterhin ist ein vorzeitiger Studienabbruch möglich, falls die Prozeduren, die in diesem Informationsblatt beschrieben worden sind, nicht korrekt befolgt wurden und dadurch Ihre Sicherheit gefährdet sein könnte.

Des Weiteren kann der oben genannte Sponsor sowie die oben genannte Bundesoberbehörde die klinische Prüfung beenden.

In allen genannten Fällen einer vorzeitigen Beendigung der Studie werden Sie zu Ihrer Sicherheit abschließend medizinisch untersucht.

Aufgrund gesetzlicher Bestimmungen müssen bestimmte Daten auch nach Rücknahme Ihrer Einwilligung gespeichert werden. Dies betrifft solche Angaben die benötigt werden, um die Wirkungen des zu prüfenden Arzneimittels festzustellen, um beispielsweise Nebenwirkungen oder Komplikationen bei Ihnen erkennen und behandeln zu können oder aus Gründen der Dokumentationspflicht im Rahmen der Zulassung des Medikaments. Wenn diese Gründe nicht mehr vorliegen werden auch diese Angaben gelöscht oder ohne Rückschlussmöglichkeit auf Ihre Person (anonymisiert) weiter genutzt: Die Daten werden nicht gelöscht, wenn Sie eine zusätzliche Einwilligung zur Nachbeobachtung geben.

Wenn Sie von der klinischen Prüfung zurücktreten, werden keine weiteren Daten von Ihnen erhoben. Ihre bereits erhobenen Daten werden ggf. gelöscht (ihre Proben vernichtet) oder anonymisiert. Anonymisiert heißt, die Daten werden ohne Rückschlussmöglichkeit auf Ihre Person weitergenutzt.

## 10. Wie vertraulich werden Ihre Daten behandelt?

Ihre personenbezogenen Daten werden vertraulich behandelt.

Ihre Daten werden in pseudonymisierter Form, d. h. Ihr Name wird durch eine Kenn-Nummer ersetzt, elektronisch gespeichert und ausgewertet.

Die Untersuchungsergebnisse werden zudem außer in Ihrer persönlichen Krankenakte auch auf einem so genannten Prüfbogen festgehalten, der –anstatt Ihres Namens- nur mit Geburtsjahr und Patientenummer versehen ist. Die Weitergabe der in dieser Form verschlüsselten Daten erfolgt ausschließlich zu statistischen Zwecken, das heißt zur Auswertung der Daten.

Zugang zu Ihren Daten haben nur der Auftraggeber sowie Mitarbeiter der Studie. Diese Personen sind zur Verschwiegenheit verpflichtet. Die Daten sind vor fremdem Zugriff geschützt.

Aufgrund gesetzlicher Regelungen haben bestimmte Personen (autorisierte Dritte) ein Recht auf Einsichtnahme in Ihre personenbezogenen Daten/Krankenakten. Dazu zählen Beauftragte des Auftraggebers oder der zuständigen Bundesoberbehörde. Die Einsichtnahme/die Weitergabe erfolgt nur im Rahmen der gesetzlich geregelten Aufgaben der Einsichtnehmenden, nämlich zum Zweck der Überprüfung der Daten. Diese Personen sind zur Verschwiegenheit verpflichtet.

Die personenbezogenen Daten werden nach Erreichen des Studienziels spätestens jedoch nach 10 Jahren, gelöscht/anonymisiert, soweit gesetzliche Vorgaben nicht längere Archivierungspflichten vorsehen. Die Daten in dieser klinischen Prüfung werden 10 Jahre archiviert.

Sie können jederzeit Auskunft über Ihre gespeicherten Daten verlangen. Sie haben das Recht, fehlerhafte Daten berichtigen zu lassen. Sie haben das Recht zu jeder Zeit die

Einwilligung zur Verarbeitung Ihrer personenbezogenen Daten zu widerrufen oder Daten löschen zu lassen, soweit nicht gesetzliche Bestimmungen dem entgegenstehen.

Die Einwilligung zur Erhebung und Verarbeitung von Angaben über ihre Gesundheit im Rahmen der klinischen Prüfung ist unwiderruflich.

Wenn Sie dies wünschen, werden Ihr Hausarzt und eventuell andere behandelnde Ärzte über Ihre Teilnahme an dieser klinischen Prüfung informiert, um dies bei Ihrer weiteren Behandlung berücksichtigen zu können.

## **11. Was sollten Sie noch wissen?**

Falls im Verlauf der Studie wichtige neue Erkenntnisse bekannt werden, die sich auf Ihre Entscheidung über die weitere Teilnahme an dieser Studie auswirken könnten, werden Sie darüber umgehend informiert.

Durch Ihre Teilnahme an dieser Studie entstehen für Sie keine zusätzlichen Kosten.

Die klinische Prüfung wurde durch die zuständige Ethikkommission ethisch geprüft und durch die Bundesoberbehörde genehmigt.

Die Studienergebnisse/werden ohne Bezug zu Ihrer Person veröffentlicht.

### **Haben sie noch Fragen?**

Sollten Sie noch weitere Fragen zu Ihrer Erkrankung, zu den eingesetzten Medikamenten, zum Studienablauf oder zu den notwendigen Untersuchungen haben, so zögern Sie nicht, diese an Ihren **behandelnden Prüfarzt** zu stellen. Man wird diese Fragen gerne ausführlich und umfassend beantworten.

### **Raum für eigene Notizen und Notizen des Prüfarztes:**

## 12. Anhang: Nebenwirkungen der Medikamente/Substanzen

Häufigkeitsangaben:

Sehr häufig:  $\geq 10$  % der Behandelten

Häufig:  $<10$  %, aber  $\geq 1$  % der Behandelten

Gelegentlich:  $<1$  %, aber  $\geq 0,1$  % der Behandelten

Selten:  $<0,1$  %, aber  $\geq 0,01$  % der Behandelten

Sehr selten:  $<0,01$  % der Behandelten

Nicht bekannt: Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

### 12.1 Nebenwirkungen: Prednison

**Im Folgenden sind die Nebenwirkungen zu Prednison aufgeführt. Da diese von Therapiedauer und Dosis abhängen, können leider keine Häufigkeitsangaben getroffen werden:**

- Knochenbrüchigkeit (Osteoporose)
- Appetits- und Antriebssteigerung.
- Störung des Zuckerstoffwechsels
- Ausbruch einer Zuckerkrankheit bei bisher scheinbar Gesunden
- Fettumverteilung (Stammfettsucht, Stiernacken, Vollmondgesicht)
- erhöhtes Risiko für Gefäßverkalkung
- erhöhte Infektionsgefahr
- Begünstigung von Bakterien-, Virus- und Pilzinfektionen (bspw. am Auge)
- Muskelveränderungen (Muskelschwäche, Muskelschwund)
- Hautschrumpfung
- Haut- oder Schleimhautblutungen
- Unterhautblutungen
- Wachstumshemmung (bei Kindern)
- Kopfschmerzen.
- "Papierhaut" mit roten Streifungen (Dehnungsstreifen)
- Steroid-Akne
- Farbveränderungen der Haut
- Gewebsschwund der Haut
- Veränderungen am Auge
- Grauer Star („ Katarakt“)
- grüner Star („ Glaukom“).
- Gehemmte Ausscheidung von Natrium und Flüssigkeit
- Calcium-Mangel
- Kalium-Mangel
- Erhöhter Cholesterin- und Triglyzerid-Spiegel im Blut
- Knochenabsterben

- gesteigerte Erregbarkeit
- Unruhe
- Verstimmungszustände (Gereiztheit, Euphorisierung oder Depression)
- Psychosen
- Schlafstörungen
- Hautentzündung rund um den Mund
- Hirnschwellung (bei Kindern)
- örtliche Körperfettablagerungen
- Zyklusstörungen
- Überbehaarung
- Bluthochdruck
- Herzrasen
- Herzstolpern
- gestörte Erregungsleitung am Herzen (AV-Block)
- Neigung zu epileptischen Krämpfen
- Epilepsie-Anfälle bisher scheinbar Gesunder
- Bauchspeicheldrüsenentzündung
- Impotenz
- Ausbleiben der Menstruation
- Blutbildveränderungen (Anstieg der Anzahl weißer Blutkörperchen, Mangel an Lymphozyten, Mangel an eosinophiler Granulozyten, gesteigerte Blutneubildung)
- Schwächung der Immunabwehr
- Maskierung von Infektionen, d.h. die für eine Entzündung verantwortlichen Erreger können nicht nachgewiesen werden
- Aktivierung latenter Entzündungen
- Allergische Reaktionen
- vorzeitige Gefäßverkalkung
- Magen-Darm-Geschwüre
- Durchbrüche des Magen-Darm-Traktes
- verzögerte Wundheilung
- Gefäßverstopfungen
- Gefäßentzündungen
- Funktionsausfall der Nebennierenrinde

- Überempfindlichkeitsreaktionen bis zum allergischen Schock
- Erhöhtes Risiko der Bildung von Gefäßblutgerinnseln (Thrombosen)
- Bei zu schneller Dosisverminderung nach langdauernder Prednison-Behandlung kann es zu Beschwerden wie Muskelschmerzen und Gelenkschmerzen kommen.

## **12.2 Nebenwirkungen: Verapamil**

### **Sehr häufige Nebenwirkungen:**

- Übelkeit
- Brechreiz
- Völlegefühl
- Verstopfung
- EKG-Veränderungen (bei höheren Dosierungen)
- Herzrhythmusstörungen (bei höheren Dosierungen)

### **Häufige Nebenwirkungen:**

- Müdigkeit
- Nervosität
- Schwindel
- Benommenheit
- nervliche Missempfindungen
- Nervenerkrankungen
- Zittern
- Entstehung einer Herzinsuffizienz
- Verschlimmerung einer vorbestehenden Herzinsuffizienz
- übermäßiger Blutdruckabfall
- Blutdruckabfall bei Körperlagewechsel
- Herzschlagverlangsamung
- Blockade des Sinusknotens (AV-Block I. Grades)
- Knöchel-Ödeme
- vorübergehende Hautrötung und Wärmegefühl ("Flush")
- allergische Reaktionen (Hautrötungen, Juckreiz, Nesselsucht, entzündliche Hautveränderungen mit kleinen Knötchen als sog makulopapulöse Exantheme, seltene Hauterkrankung begleitet von Rötungen Schmerzen und erhöhter Hauttemperatur an Armen und Beinen als Erythromelalgie bezeichnet)

- Kopfschmerzen
- Schwitzen

**Gelegentliche Nebenwirkungen:**

- Verminderte Insulin-Ausschüttung
- erhöhte Blutzuckerwerte
- spürbares Herzklopfen
- Herzrasen
- schwere Blockade des Sinusknotens (AV-Block II. oder III. Grades)
- Bronchialkrämpfe
- Ohrensausen
- Schwindel
- Leberentzündung (allergisch bedingt, mit vorübergehender Leber-Enzym-Werterhöhung)
- Impotenz
- Beschwerden im Bauchbereich
- Erbrechen

**Seltene Nebenwirkungen:**

- Unterhautblutungen
- Gelenkschmerzen
- Muskelschmerzen
- Muskelschwäche
- Brustschwellung (unter Langzeitbehandlung bei älteren Patienten: bildet sich nach Absetzen von Verapamil zurück)

**Sehr seltene Nebenwirkungen:**

- Unwillkürliche Bewegungen (Parkinson-Syndrom, Veitstanzartige Störungen wie Choreoathetose, Fehlregulationen des unbewussten Nervensystems, die sich meist nach Absetzen von Verapamil zurückbilden)
- Herzstillstand durch Ausfall des Sinus-Knotens
- Darmverschluss
- Zahnfleischwucherungen (Zahnfleiscentzündungen und Blutungen, bilden sich nach Absetzen von Verapamil zurück)
- schwere allergische Reaktionen wie Gefäßschwellungen (=angioneurotisches Ödem) und Stevens-Johnson-Syndrom
- akut entzündliche Erkrankungen der Haut oder Schleimhaut

- Haarausfall
- Licht-bedingte Hautentzündung
- Muskelerkrankungs-Verschlimmerung (von Myasthenia gravis, Lambert-Eaton-Syndrom, fortgeschrittener Duchenne-Muskeldystrophie)
- Blutkonzentrationserhöhung des Hormons Prolaktin
- krankhafter Milchfluss

**Besonderheiten:**

Bei Patienten mit Herzschrittmacher kann Verapamil möglicherweise zu einer gewissen Unempfindlichkeit gegen die Signale des Gerätes führen.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Verapamil und Colchicin wurde in einem Einzelfall über Lähmung berichtet. Die gleichzeitige Anwendung von Verapamil und Colchicin wird nicht empfohlen.

**12.3 Nebenwirkungen: Pantoprazol****Bitte beachten Sie:**

Die Häufigkeitsangaben können je nach verschriebenen Präparat, Dosis und Therapiedauer variieren. Bitte lassen Sie sich durch Ihren Prüfarzt aufklären.

- Kopfschmerzen
- Oberbauchbeschwerden
- Durchfall
- Verstopfung
- Blähungen.
- Übelkeit und Erbrechen
- Schwindel
- Sehstörungen (Verschwommensehen)
- allergische Hautreaktionen (Juckreiz; Hautausschlag)
- Schlafstörungen
- Mundtrockenheit
- Gelenkschmerzen
- Nierenentzündung (interstitielle Nephritis)
- Überempfindlichkeit (inklusive anaphylaktischer Reaktionen und Schock)
- erhöhte Fettwerte
- Gewichtsveränderungen
- Blutbildveränderungen (Weiße-Blutkörperchen-Mangel, Blutplättchenmangel)
- erhöhte Körpertemperatur
- Wasseransammlungen in Armen und Beinen
- Gesichtsschwellung (angioneurotisches Ödem)
- Leberschäden (Gelbsucht, Leberversagen)
- Leber-Enzym-Werterhöhung
- Nierenentzündung
- stärkere allergische Reaktionen (bis hin zu massivem Blutdruckabfall und anaphylaktischem Schock)

- Nesselsucht
- schwerste Hautreaktionen (Stevens-Johnson-Syndrom, Erythema multiforme, Lyell-Syndrom)
- Lichtempfindlichkeit
- Muskelschmerzen
- Depressionen
- Desorientierung
- Natriummangel
- Halluzinationen
- Verwirrtheit

**Besonderheiten:**

Eine akute Nierenentzündung (interstitielle Nephritis) durch Pantoprazol ist selten. Weil der Wirkstoff jedoch sehr häufig verordnet wird, ist das Risiko gleichwohl bedeutsam. Besonders gefährlich ist diese Nebenwirkung, da ihre Symptome jenen ähneln, die zur Gabe von Pantoprazol geführt hatte: Übelkeit, Erbrechen, allgemeines Unwohlsein. Treten diese Beschwerden weiterhin während der Pantoprazol-Behandlung auf oder stellt der Prüfarzt im Blut erhöhte Entzündungswerte unklarer Ursache fest, muss an diese Nebenwirkung gedacht werden. Eine dauerhafte Nierenschädigung kann nur bei rechtzeitigem Absetzen von Pantoprazol sowie frühzeitiger Erkennung und Behandlung der Niere vermieden werden.

**12.4 Nebenwirkungen: Kalium-Brause**

Aufgelistet sind die wichtigsten, bekannten Nebenwirkungen. Sie können auftreten, müssen aber nicht, da jeder Mensch unterschiedlich auf Medikamente anspricht.

Manchmal reagieren Menschen allergisch auf Medikamente. Sollten Sie Anzeichen einer allergischen Reaktion verspüren, informieren Sie sofort Ihren Prüfarzt.

- **Magen-Darm-Beschwerden:**
  - Übelkeit
  - Erbrechen
  - Sodbrennen
  - Magenschmerzen
  - Völlegefühl
  - Blähungen
  - Verstopfung
  - Durchfall.
- **Überempfindlichkeitsreaktionen der Haut**
  - Hautrötung
  - Juckreiz
  - Ausschlag
  - Quaddelbildung (=schmerzlose Schwellungen der Haut aufgrund von Wasseransammlung, oftmals verbunden mit Juckreiz; Sehr selten oder Einzelfälle)