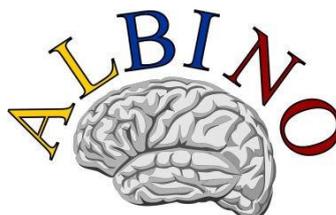




Hoja de información al paciente

(Versión 4.0 01.06.2017)



TÍTULO DEL ESTUDIO	Efecto del Alopurinol en pacientes con encefalopatía hipóxico-isquémica tratados con hipotermia – ALBINO – ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, ciego, controlado con placebo.
CÓDIGO DEL ESTUDIO	ALBINO
PROMOTOR	University Hospital Tuebingen (Dr. Axel Franz) Geissweg 3, 72076 Tübingen (Alemania)
INVESTIGADOR PRINCIPAL	
CENTRO	

Introducción

Nos dirigimos a usted para informarle sobre un estudio de investigación en el que se le invita a participar. El estudio ha sido aprobado por un Comité de Ética de la Investigación con medicamentos y por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, de acuerdo a la legislación vigente, el Real Decreto 1090/2015 de 4 de diciembre y el Reglamento Europeo 536/2014 de 16 de abril, por los que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos.

Nuestra intención es que usted reciba la información correcta y suficiente para que pueda decidir si acepta o no participar en este estudio. Para ello lea esta hoja informativa con atención y nosotros le aclararemos las dudas que le puedan surgir.

Además, puede consultar con las personas que considere oportuno.



Participación voluntaria

Ustedes ya han recibido información sobre el estudio ALBINO inmediatamente después del parto y han tomado una primera decisión de que su hijo/a participe en el estudio. Basados en su consentimiento oral previo, su hijo/a ha recibido la primera dosis de la medicación del estudio (alopurinol o placebo).

El siguiente texto es para informarles en detalle sobre el estudio ALBINO. Le agradeceríamos que leyese cuidadosamente la información que se le presenta a continuación y preguntase todas las dudas que le hayan surgido con su investigador local. Esperamos que nos conceda el consentimiento para continuar la participación de su hijo/a en el estudio.

El hospital donde dió a luz a su bebé participa en el estudio ALBINO porque los pediatras que trabajan en este centro, después de una evaluación detallada de los riesgos y beneficios, esperan que la administración muy temprana después del parto de un fármaco llamado "alopurinol" ejerza un efecto neuroprotector (lo que significa una protección del cerebro).

Debe saber que su participación en este estudio es voluntaria y que puede decidir NO participar. Si decide participar, puede cambiar su decisión y retirar el consentimiento en cualquier momento, sin que por ello se altere la relación con su médico ni se produzca perjuicio alguno en su atención sanitaria.

Objetivo del estudio

Información básica sobre el problema del daño cerebral debido a la falta de oxígeno durante el parto ("daño cerebral hipóxico-isquémico")

A pesar de todos los esfuerzos de los obstetras y las matronas para procurar el bienestar de la madre y el recién nacido, entre 1 y 4 por mil partos ocurren complicaciones no previstas que dificultan la llegada de suficiente oxígeno al bebé antes de este que haya nacido. El organismo puede soportar un cierto grado de falta de oxígeno ya que las células pueden obtener una cierta cantidad de energía sin la presencia de oxígeno produciendo ácido láctico lo que puede ser reconocido cuando se efectúan análisis de gases en sangre. Sin embargo, en los casos descritos anteriormente en los cuales la falta de oxígeno es muy grave, el cerebro puede resultar dañado. Además, la falta de oxígeno activa mecanismos complejos de daño secundario que pueden finalmente dar lugar a discapacidad mental y/o neurológica a largo plazo en algunos de los bebés afectados (así, retraso mental, parálisis, convulsiones).

El único tratamiento reconocido hasta el momento es la hipotermia terapéutica, un procedimiento



cuyo objetivo es reducir los eventos secundarios mencionados anteriormente y de este modo reducir el daño cerebral y las secuelas permanentes mediante el enfriamiento del cuerpo (y por lo tanto del cerebro) del bebé a 33.5°C durante 72 horas. Desgraciadamente, a pesar de este tratamiento, hasta un 40% de los pacientes sufrirán daños permanentes.

Objetivo de este estudio

El objetivo de este estudio es evaluar una medicación (alopurinol) que tiene el potencial de reducir “la formación de radicales libres de oxígeno” y así la frecuencia y la gravedad de discapacidad permanente tras la falta de aporte de oxígeno. (Los radicales libres de oxígeno son moléculas que dañan a las células y contribuyen al daño cerebral secundario después de la falta de oxígeno durante el parto).

Alopurinol

El alopurinol es un fármaco bien conocido desde hace mucho tiempo para el tratamiento de la enfermedad de la gota en los adultos. El alopurinol inhibe (bloquea) una enzima llamada "Xantina Oxidasa" que durante el daño cerebral hipóxico-isquémico va a generar una enorme cantidad de radicales libres de oxígeno. Además, el alopurinol puede actuar directamente capturando radicales libres de oxígeno y detoxificar átomos de hierro que se liberan durante la hipoxia y que pueden por ellos mismos generar radicales de oxígeno.

Descripción del estudio

¿Qué es lo que se va a hacer en el estudio ALBINO?

Para evaluar si el alopurinol tiene realmente las propiedades de protección del cerebro que esperamos, la mitad de los participantes en el estudio recibirán 1 ó 2 dosis de alopurinol mientras que la otra mitad recibirán una sustancia sin efecto real (placebo). El procedimiento de asignación a uno u otro grupo de tratamiento se realiza al azar y ni los padres ni los médicos están capacitados para influir en la asignación del paciente a uno u otro tratamiento.

Los recién nacidos que presenten signos bioquímicos de falta de aporte de oxígeno durante el parto y signos clínicos de daño cerebral potencial recibirán 20 miligramos por kilogramo de peso de la medicación del estudio (alopurinol o placebo) dentro de los primeros 30 minutos después del



nacimiento.

Para prevenir que nuestras expectativas acerca del beneficio de la medicación puedan alterar los resultados del estudio, ni el médico de su hijo/a ni ustedes sabrán qué tipo de medicación ha recibido hasta que el estudio se haya completado.

Una segunda dosis (10 miligramos por kilogramo de peso) de la misma medicación se administrará 12 horas después de la primera dosis, siempre y cuando el recién nacido cumpla los criterios de hipotermia terapéutica (enfriamiento) y usted haya dado el consentimiento para su participación en el estudio.

Se reclutarán cerca de 900 pacientes en el estudio ALBINO en más de 60 hospitales de al menos 13 países europeos.

Todos los pacientes recibirán aquellos tratamientos considerados estándar para la situación clínica incluyendo la hipotermia terapéutica, siempre y cuando estos tratamientos estén clínicamente indicados.

¿Por qué la sustancia sin efecto real (placebo) “Manitol” se va administrar en el estudio ALBINO?

Los médicos y pacientes (y sus padres) suelen esperar un efecto positivo de las nuevas medicaciones. Con el uso de un placebo se excluiría que las expectativas del beneficio parezcan un efecto de la medicación “alopurinol”. El manitol se usa como excipiente en muchas medicaciones (por ejemplo, paracetamol, una medicación que se usa frecuentemente para la fiebre y el tratamiento del dolor en recién nacidos) y se administra también en recién nacidos frecuentemente a dosis más altas que en el estudio ALBINO. Además, el manitol se ha usado durante décadas a dosis mucho más altas como diurético. En el estudio ALBINO se administrará una mínima dosis de manitol, no esperándose ni efecto ni efectos adversos y se administrará a la misma dosis y en los mismos tiempos que el alopurinol siendo el aspecto el mismo.



Actividades del estudio

Alta domiciliaria, duración del estudio, examen de seguimiento a la edad de 24 meses

Su hijo no permanecerá más tiempo en el hospital debido al estudio sino que será dado de alta cuando su médico lo considere oportuno según su estado clínico. El estudio concluirá con una evaluación del desarrollo neurológico estandarizada a los 24 meses de vida.

Evaluación de los resultados

Los siguientes exámenes tienen como finalidad la evaluación del efecto del alopurinol sobre el daño cerebral. Estos exámenes se consideran el "estándar de cuidado" para recién nacidos después de una falta de oxígeno y por lo tanto están "clínicamente indicados" en la mayoría de los centros que participan en el estudio.

1. Evaluación del desarrollo neurológico a los 24 meses de vida

Este examen no causa ni dolor ni estrés. Es muy similar a los exámenes de rutina realizados por el pediatra. Se evaluará el desarrollo mental y físico de su hijo así como su habilidad para andar, percibir imágenes, o concentrarse durante la realización de una tarea.

Este examen es la parte más importante del estudio ALBINO porque permite valorar las funciones cerebrales más relevantes a esta edad tales como conocimiento/comprensión, lenguaje, y habilidades motoras gruesas y finas.

2. Ecografía cerebral en el día 1, 3 y 5 de vida, y Resonancia Magnética (RM) entre los días 2-10 días de vida

La ecografía cerebral es un procedimiento no doloroso y rápido sin efectos secundarios de importancia que se realiza de rutina en los recién nacidos ingresados.

La RM es también un procedimiento no doloroso, pero más elaborado y que para su realización requiere que su hijo sea introducido en un escáner mientras es supervisado por un técnico especializado, enfermera o médico.

Ambos exámenes proporcionan información (restringida) sobre la existencia, la gravedad y la localización del daño cerebral debido a la falta de oxígeno.

3. Electroencefalograma (EEG)

El EEG es un método no doloroso que registra la actividad eléctrica del cerebro. Nos ayuda a evaluar si el cerebro se ha afectado por la falta de oxígeno y si el tratamiento con hipotermia se



debería realizar, así como también si su hijo/a tiene convulsiones después del período de falta de oxígeno sufrido. Primero su hijo será examinado mediante el EEG integrado por amplitud y después por un EEG multicanal antes de ser dado de alta del hospital.

- 4. Espectroscopia cercana al infrarrojo** para medir el aporte de oxígeno al cerebro durante los cuidados intensivos. Este examen es un método no doloroso que consiste en la emisión de luz al tejido objeto de estudio y la medición de la luz que vuelve a la superficie, lo que permite determinar el aporte de oxígeno que recibe el cerebro. El uso de estos aparatos en recién nacidos está aprobado.

Exámenes adicionales asociados al estudio

Análisis de sangre y de orina

Se obtendrán muestras de sangre de su hijo/a para evaluar el metabolismo y eliminación del fármaco administrado durante el estudio, para evaluar el estado de peroxidación (radicales de oxígeno) y para evaluar el impacto sobre moléculas relacionadas con el daño cerebral y la inflamación. **Todas las muestras de sangre se obtendrán coordinadamente con las extracciones realizadas para análisis clínicos** (que son frecuentes en pacientes que han sufrido una falta de oxígeno perinatal) y por lo tanto no habrá ninguna punción extra derivada del estudio. El volumen total de sangre para el estudio siempre será inferior al 2% de todo el volumen de sangre de su hijo/a (<1.8 mL/kg de peso corporal) y por lo tanto sin importancia.

Las muestras de orina se obtendrán de discos de algodón colocados en el pañal o de sondas que estén clínicamente indicadas.

Riesgos y molestias derivados de su participación en el estudio

Su hijo/a no tendrá ninguna desventaja predecible por participar en el estudio. En cualquier caso su hijo/a recibirá todo el tratamiento disponible en la actualidad para casos de recién nacidos que hayan sufrido un déficit en el aporte de oxígeno al cerebro durante el parto.

El riesgo de efectos adversos graves causados por el alopurinol es extremadamente bajo pero podrían ocurrir los siguientes efectos adversos:

1. Irritación local del tejido para-vascular (alrededor de los vasos sanguíneos) en el lugar de la



inyección.

El efecto adverso más importante del alopurinol, descrito en anteriores estudios en recién nacidos y niños, fue la irritación del tejido para-vascular en el lugar de la inyección, particularmente si la vía intravenosa no estaba bien colocada. En estudios previos con administración intravenosa de alopurinol a 58 recién nacidos y 178 niños, estas irritaciones siempre desaparecieron. En algunos pacientes podrían dejar una cicatriz, siendo una alteración únicamente estética.

2. Reacciones de hipersensibilidad a alopurinol

Se han descrito en adultos (principalmente en asiáticos) reacciones de hipersensibilidad graves a alopurinol que afectan principalmente a la piel pero que también pueden afectar a otros órganos y que en casos raros pueden ser fatales. Normalmente, estas reacciones ocurren después de varias semanas de tratamiento. El riesgo exacto de estas reacciones en el contexto del estudio ALBINO es desconocido, pero probablemente sea inferior a 1/10000. Durante el tratamiento de más de 700 recién nacidos y prematuros con alopurinol, no ha habido este tipo de reacciones.

Posibles beneficios

Su hijo se puede beneficiar de participar en este estudio

Su hijo/a tiene un 50% de probabilidad de haber recibido la medicación activa del estudio (alopurinol), (y en el caso de tratamiento con hipotermia recibirá una segunda dosis). Estudios en animales muestran que el alopurinol reduce la formación de radicales libres de oxígeno y el daño cerebral en la lesión cerebral hipóxico-isquémica perinatal. "Estudios preliminares" en recién nacidos humanos con daño cerebral debido a la falta de oxígeno sugieren la posibilidad de que haya una reducción de la mortalidad o de secuelas neurológicas a largo plazo (retraso mental, parálisis cerebral, convulsiones) hasta en el 60% de los casos aproximadamente, aunque puede no haber beneficios por el uso del alopurinol. Si su hijo/a recibe placebo (50% de probabilidad también) no se espera ningún beneficio.

Beneficios potenciales para pacientes futuros

Los investigadores del estudio ALBINO confían en que el estudio mostrará la eficacia y seguridad de la medicación y aportará una nueva opción de tratamiento, bien estudiada y contrastada para los



recién nacidos. Es posible que un número mayor de pacientes sanos pueda ser dado de alta en el futuro. Más aún, confiamos en mejorar nuestra capacidad de predecir el resultado clínico de los pacientes con falta de oxígeno perinatal y como consecuencia facilitar la toma de decisiones por parte de los padres y equipos médicos en el futuro.

Seguro

El Promotor del estudio dispone de una póliza de seguros que se ajusta a la legislación vigente (Real decreto 1090/2015) y que le proporcionará la compensación e indemnización en caso de menoscabo de su salud o de lesiones que pudieran producirse en relación con su participación en el estudio, siempre que no sean consecuencia de la propia enfermedad que se estudia o de la evolución propia de su enfermedad como consecuencia de la ineficacia del tratamiento.

Si desea más información relativa a este apartado, consulte con el investigador principal del estudio en su centro.

Le informamos que es posible que su participación en este ensayo clínico pueda modificar las condiciones generales y particulares (cobertura) de sus pólizas de seguros (vida, salud, accidente...). Por ello, le recomendamos que se ponga en contacto con su aseguradora para determinar si la participación en este estudio afectará a su actual póliza de seguros.

Protección de datos personales

El promotor se compromete al cumplimiento de la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre de protección de datos de carácter personal y al Real Decreto que la desarrolla (RD 1720/2007). Los datos recogidos para el estudio estarán identificados mediante un código, de manera que no incluya información que pueda identificarle, y sólo su médico del estudio/colaboradores podrá relacionar dichos datos con usted y con su historia clínica. Por lo tanto, su identidad no será revelada a persona alguna salvo excepciones en caso de urgencia médica o requerimiento legal. El tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los participantes se ajustarán a lo dispuesto en esta ley

El acceso a su información personal identificada quedará restringido al médico del estudio/colaboradores, autoridades sanitarias (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, autoridades sanitarias extranjeras), al Comité de Ética de la Investigación y personal autorizado por el promotor (monitores del estudio, auditores), cuando lo precisen para comprobar los



datos y procedimientos del estudio, pero siempre manteniendo la confidencialidad de los mismos de acuerdo a la legislación vigente.

Los datos se recogerán en un fichero de investigación responsabilidad de la institución y se tratarán en el marco de su participación en este estudio.

De acuerdo a lo que establece la legislación de protección de datos, usted puede ejercer los derechos de acceso, modificación, oposición y cancelación de datos, para lo cual deberá dirigirse a su médico del estudio.

Si usted decide retirar el consentimiento para participar en este estudio, ningún dato nuevo será añadido a la base de datos, pero sí se utilizarán los que ya se hayan recogido.

Los datos codificados pueden ser transmitidos a terceros y a otros países pero en ningún caso contendrán información que le pueda identificar directamente, como nombre y apellidos, iniciales, dirección, nº de la seguridad social, etc. En el caso de que se produzca esta cesión, será para los mismos fines del estudio descrito o para su uso en publicaciones científicas pero siempre manteniendo la confidencialidad de los mismos de acuerdo a la legislación vigente.

Gastos y compensación económica

El investigador/centro perciben una compensación económica por la realización del estudio.

El promotor del estudio es el responsable de gestionar la financiación del mismo. Para la realización del estudio el promotor del mismo ha firmado un contrato con el médico del estudio y centro donde se va a realizar.

Usted no tendrá que pagar por los medicamentos ni por pruebas específicas del estudio. Su participación en el estudio no le supondrá ningún gasto adicional a la práctica clínica habitual.

Otra información relevante

Una descripción de este ensayo clínico estará disponible en <http://reec.aemps.es>, según exige la legislación española.

Cualquier nueva información referente a los fármacos utilizados en el estudio y que pueda afectar a su disposición para participar en el estudio, que se descubra durante su participación, le será comunicada por su médico lo antes posible.



Debe saber que puede ser excluido del estudio si el promotor o los investigadores del estudio lo consideran oportuno, ya sea por motivos de seguridad, por cualquier acontecimiento adverso que se produzca por la medicación en estudio o porque consideren que no está cumpliendo con los procedimientos establecidos. En cualquiera de los casos, usted recibirá una explicación adecuada del motivo que ha ocasionado su retirada del estudio.

Al firmar la hoja de consentimiento adjunta, se compromete a cumplir con los procedimientos del estudio que se le han expuesto.

Contacto en caso de dudas

Si durante su participación tiene alguna duda o necesita obtener más información, póngase en contacto con

(Nombre médico del estudio, servicio, teléfono de contacto)

Obtención y utilización de muestras biológicas

En el caso de almacenamiento de muestras de ensayo clínico, una vez terminado el ensayo, para su uso posterior en investigación se deberá cumplir con los requisitos éticos y legales dispuestos en el RD 1716/2011. Las muestras se guardarán hasta que todas sean analizadas y todos los resultados sean validados para su utilización en dicho estudio. A las muestras tendrá acceso únicamente el personal de laboratorio.



Hoja de Consentimiento de Participante/CONSENTIMIENTO INFORMADO

Título del estudio	Efecto del Alopurinol en pacientes con encefalopatía hipóxico-isquémica tratados con hipotermia – ALBINO – ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, ciego, controlado con placebo.
Código de protocolo	ALBINO (Versión 2.0 12.01.2017)

Yo,
(nombre y apellidos del padre/madre/tutor)

En calidad de:
(indicar el vínculo con el participante)

- He dado mi consentimiento oral previo a la administración de la 1ª dosis de medicación.
- He leído la hoja de información que se me ha entregado sobre el estudio.
- He podido hacer preguntas sobre el estudio.
- He recibido suficiente información sobre el estudio.
- He hablado con.....
(nombre del investigador)
- Comprendo que la participación de mi hijo/a es voluntaria.
- Comprendo que puedo retirar a mi hijo/a del estudio:
- Cuando quiera.
 - Sin tener que dar explicaciones.
 - Sin que esto repercuta en sus cuidados médicos.

Recibiré una copia firmada y fechada de este documento de consentimiento informado

Presto libremente mi conformidad para que mi hijo/a

..... participe en el estudio.
(nombre y apellidos del participante)

Firma del padre/madre/tutor

Firma del investigador

Fecha: ____/____/____

Fecha: ____/____/____

