

Efectividad y seguridad del ior EPOCIM en la anemia del recién nacido prematuro.

----- Título abreviado del estudio:

Efectividad y seguridad del ior EPOCIM en la anemia del recién nacido prematuro.

----- Título completo del estudio:

Efectividad y seguridad del uso de ior EPOCIM en la profilaxis o tratamiento de la anemia en el recién nacido prematuro.Fase III

----- Palabras claves:

EPOCIM,Anemia,Recién Nacido Prematuro.

----- Identificadores del ensayo:

IIC-RD-EC121, Centro de Inmunología Molecular(CIM)

----- Promotor principal:

Centro de Inmunología Molecular(CIM)

----- Otros promotores:

No procede

----- Participación del CENCEC en el ensayo:

1. Servicio completo

----- Fuentes de financiamiento del estudio:

Reserva Estatal

----- Agencia reguladora que aprueba el inicio del ensayo:

Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos (CECMED)

----- Fecha de la autorización de inicio por Agencia reguladora:

24/08/2009 00:00

----- Número de referencia en la agencia reguladora:

994/05.018.09.B

----- Estado del producto:

2. Producto registrado en la indicación

----- Agencia que registró el producto:

Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos (CECMED)

----- Número de registro sanitario:

0995

----- Fecha de registro sanitario:

21/04/1998 00:00

----- Países de reclutamiento:

Cuba

----- Provincia del Sitio clínico principal:

Ciudad Habana

----- Nombre del Sitio clínico principal:

Hospital Docente Materno Infantil 10 de Octubre.

----- Investigador del Sitio clínico principal:

Dra.Anett Sijó Yero, Esp.1er Grado en Neonatología.

----- Otros sitios clínicos:

Ciudad Habana, Hospital Ginecobstétrico “Ramón González Coro”, Dr. Fernando Domínguez Dieppa, Esp.2do grado en Neonatología.

Ciudad Habana, Hospital Ginecobstétrico “Eusebio Hernández”, Dr. Leonel Méndez, Esp.1er grado en Neonatología.

Ciudad Habana, Hospital “Enrique Cabrera”, Dra. Debora Villegas Cruz, Esp.1er grado en Neonatología.

Ciudad Habana, Hospital Ginecobstétrico “América Arias”, Dr. Eugenio Carro Puig, Esp.2do grado en Neonatología.

Ciudad Habana, Hospital Ginecobstétrico “Ramón González Coro”, Dr. Fernando Domínguez Dieppa, Esp.2do grado en Neonatología.

Ciudad Habana, Hospital Ginecobstétrico “Eusebio Hernández”, Dr. Leonel Méndez, Esp.1er grado en Neonatología.

Ciudad Habana, Hospital “Enrique Cabrera”, Dra. Debora Villegas Cruz, Esp.1er grado en Neonatología.

Ciudad Habana, Hospital Ginecobstétrico “América Arias”, Dr. Eugenio Carro Puig, Esp.2do grado en Neonatología.

----- Comités de Etica:

Ciudad Habana, Hospital Docente Materno Infantil 10 de Octubre, 15 de Mayo de 2009.

Ciudad Habana, Hospital Ginecobstétrico “Ramón González Coro”, 6 de Mayo de 2009.

Ciudad Habana, Hospital Ginecobstétrico “Eusebio Hernández”, 26 de Mayo de 2009.

Ciudad Habana, Hospital Enrique Cabrera, 31 de Marzo de 2009.

Ciudad Habana, Hospital Ginecobstétrico “América Arias”, 14 de Mayo de 2009.

----- Etapa del Ensayo:

1. En Planificación

----- Causa de terminación temprana:

----- Estado del reclutamiento:

1. Sin iniciar reclutamiento

----- Fecha del primer incluido:

----- Fecha del último incluido:

----- Total de pacientes incluidos:

----- Condición médica que se estudia:

Anemia en el recién nacido prematuro.

----- Tipo de la intervención:

3. Biológicos/Vacunas

----- Breve descripción de la(s) intervención(es):

Esquema: ior® EPOCIM+ Vitaminoterapia+ Suplemento de hierro

ior® EPOCIM 900 UI/kg a la semana por vía subcutánea (sc), 3 administraciones a la semana a razón de 300 UI/kg en cada administración en la región del deltoide derecho. Será administrado en forma hospitalizada. En caso de alcanzar el peso mínimo establecido (2500 g), se podrá mantener la administración de forma ambulatoria.

Vitaminoterapia por vía oral: Vitamina E(25mg), Vitamina C(50 mg), Ácido fólico(1mg), y complejo multivitamínico 6 gotas. Este tratamiento deberá haberse iniciado desde los 5 días de vida, como está indicado en el protocolo del recién nacido bajo peso.

Suplemento de hierro (Fumarato ferroso) por vía oral. Dosis de 4 mg/kg de peso/día; valorándose su incremento hasta 6 mg/kg/día, a medida que aumente la tolerancia oral, hasta que el recién nacido reciba un aporte de 100 ml/kg/día de leche materna y/o artificial.

El tratamiento finalizará cuando el recién nacido alcance la edad gestacional corregida de 40 semanas.

----- Total de grupos:

1

----- Propósito primario de la intervención:

1. Tratamiento

----- Otro propósito primario del estudio:

----- Objetivos del ensayo:

Generales:

1. Evaluar la efectividad y seguridad del uso del ior EPOCIM en la prevención de la anemia mediante la disminución de los requerimientos transfusionales en el recién nacido prematuro.

Específicos:

1. Evaluar el efecto del ior EPOCIM en la disminución de los requerimientos transfusionales en los pacientes tratados.

2. Evaluar la respuesta hematológica en los pacientes tratados respecto a las variaciones en la

hemoglobina y el hematocrito.

3. Determinar los eventos adversos secundarios al tratamiento con ior EPOCIM.

----- Tipo de objetivo a evaluar:

3. Seguridad/eficacia

----- Otro tipo de objetivo:

----- Hipótesis del EC:

Se espera que el 75 % de los RNPT tratados con ior EPOCIM no requiera la administración de transfusión de glóbulos rojos.

----- Variable(s) Primaria(s):

Requerimientos transfusionales de glóbulos rojos (sí, no). Tiempo de Medición: al final del tratamiento y 30 días después de finalizado el tratamiento.

----- Variables Secundarias:

Número de transfusiones de glóbulos rojos requeridas (total de transfusiones requeridas),. Tiempo de Medición: al final del tratamiento y 30 días después de finalizado el tratamiento.

Estado hematológico: Hemoglobina (g/l) y Hematocrito (%). Tiempo de Medición: a los 7, 15, 30 y 45 días de tratamiento, al final del tratamiento y 30 días después de finalizado el tratamiento.

Eventos Adversos (EA). Tiempo de medición: 7, 15, 30 y 45 días de tratamiento, al final del tratamiento y 30 días después de finalizado el tratamiento.

- Ocurrencia de algún EA en el sujeto (sí/no).

- Descripción del EA (Nombre del evento adverso).

- Duración del EA (Diferencia de fechas entre el inicio y la terminación del evento)

- Intensidad del EA (Leve, Moderada, Severo)

- Gravedad del EA(Grave/serio, No grave/no serio)

- Actitud respecto al tratamiento en estudio (sin cambios, modificación de dosis, interrupción temporal o definitiva del tratamiento en estudio)

- Resultado del EA (Recuperado, Mejorado, Secuelas, Persiste, Muerte)

-Relación de causalidad (1.Muy Probable, 2.Probable, 3.Posible, 4.Improbable, 5.No relacionado, 6.No evaluable)

----- Género:

3. Ambos

----- Edad mínima:

8 días de nacido

----- Edad máxima:

ninguna

----- Criterios de Inclusión:

1. Pacientes pretérminos con peso \leq 1500 g y edad gestacional < 34 semanas (determinada por el método de fecha de última menstruación).

2. Pacientes cuya madre/padre o familiar responsable haya otorgado su consentimiento de participación en el estudio por escrito.

3. Pacientes con más de 7 días de edad.

4. Pacientes con una ingesta de al menos 50 ml/ kg/día de leche materna y/o artificial.

----- Criterios de Exclusión:

1. Pacientes con diagnóstico de enfermedad hemorrágica o hemolítica.

2. Pacientes con diagnóstico de malformación congénita mayor que requieran traslado a otro servicio de Neonatología.

3. Pacientes que manifiesten hipersensibilidad a productos derivados de células superiores o hipersensibilidad a la albúmina humana.

----- Tipo de participante:

2. Enfermos

----- Aleatorización:

3. No aplicable

----- Enmascaramiento:

1. Abierto

----- Grupo control:

3. No controlado

----- Diseño:

1. Un solo grupo

----- Otro diseño:

----- Otros detalles del diseño:

----- Fase:

5. Fase III

----- Tamaño de muestra:

72

----- Nombre de la persona a contactar (para inquietudes generales):

Dra.Patricia Piedra

----- Lugar de trabajo (para inquietudes generales):

CIMAB SA.

----- Teléfono (para inquietudes generales):

Calle 206 No.1926 e/19 y 21 Atabey,Playa. Ciudad de La Habana, CP 11600. Cuba

----- Teléfono (para inquietudes generales):

271-50-57 Ext.111

----- Correo electrónico (para inquietudes generales):

patrip@cim.sld.cu

----- Nombre de la persona a contactar (para inquietudes científicas):

Patricia Piedra

----- Lugar de trabajo (para inquietudes científicas):

CIMAB SA.

----- Dirección (para inquietudes científicas):

Calle 206 No.1926 e/19 y 21 Atabey,Playa. Ciudad de La Habana, CP 11600. Cuba

----- Teléfono (para inquietudes científicas):

271-50-57 Ext.111

----- Correo electrónico (para inquietudes científicas):

patrip@cim.sld.cu

----- Referencias:

1. Omeñaca F, Muro M. Protocolos diagnósticos y terapéuticos en Pediatría. 4:27 – 36
2. Martínez JL. Anemia del prematuro. Estrategias terapéuticas. Abril 1999; 10 (1).
3. Domínguez F, y col. Guías de Prácticas Clínicas en Neonatología. La Habana: Edit Ciencias Médicas 1999; 22: 199- 204
4. Almanza M, Mesa L. Anemia. En : Pediatría 2000; 5 : 121 – 131
5. Obladen M, Maier R, Segerer H, Grauel EL, Holland BM, Stewart G, et al. Efficacy and safety of recombinant human erythropoietin to prevent the anemias of prematurity. European Randomized Multicentre Trial. Contributions to Nephrology 1991; 88:314-26.
6. Aguilar MJ, Jiménez FG, Martínez MZ, Cabañas JG, Muñoz DH, González DR, Caballero PJ. Profilaxis de la anemia de la prematuridad con eritropoyetina. Estudio caso-control. An Esp Ped.2000;53 (3):243-8.
7. Salvado GA, Ramolfo P, Escobar M, Núñez A, Aguayo I, Standen J, et al. Uso precoz de la eritropoyetina en la prevención de la anemia del prematuro. Rev Med Chile 2000; 128:1313-17.
8. Sola A, Brown MS, Phibbs RH. Cuidados especiales del feto y el recién nacido. 2000; 5: 630-665.
9. Mohammadzadeh A, Naseri F. Effect of high versus low doses of human recombinant erythropoietin on the anemia of prematurity. Acta Medica Iranica 2005;43 (2):95-8.
10. Escalante ER, Luchtenberg G, Sola H. Eritropoyetina recombinante. Actualización. Rev Hosp Mat Inf Ramón Sardá. 1996; XV(2).
11. Goodman & Gilman´s. The Pharmacology Diseases and Therapeutics. USA: Medical Publishing Division. Mc Graw-Hill.2001:1487-1494.
12. Zipursky A. Erythropoietin therapy for premature infants: cost without benefit? Pediatric Research 2000; 48:136.

13. Widness JA, Seward VJ, Kromer IJ, Burmeiser LF, Bell EF. Changing patterns of red blood cell transfusion in very low birth weight infants. *Journal of Pediatrics* 1996; 129:680-7.
14. Escalante ER. Anemias del recién nacido. Guía para el uso de eritropoyetina. *Rev Hosp Mat Inf Ramón Sardá*. 2001; 20 (3).
15. Kacho MA, Zahedpasha Y, Hajian K, Moradi S. The effect of human recombinant erythropoietin on prevention of Anemia of Prematurity. *Iran J Ped* 2007;17(3):257-262.
16. Chávez LA, Flores NG. Uso de Eritropoyetina Recombinante Humana (r-HuEPO) para evitar anemia en pacientes pretérminos . *Rev Hosp M Gea Glez* 2000; 3(4):157-162.
17. Barrio A, Guemes M. Evolución del consumo de eritropoyetina en un hospital general durante el período 1991-1999.<http://abgf@bio.hgy.es>.
18. Donato H; Ferro H. Tratamiento con eritropoyetina humana recombinante. *Medicina (B Aires)* 2006; 66(1):51-69.
19. Strauss RG. Controversies in the management of the anaemia of prematurity using single-donor red blood cell transfusions and/or recombinant human erythropoietin. *Transfus Med Rev* 2006 Jan; 20 (1):34-44.
20. Manoura A; Korakaki E; Hatzidaki E; Saitakis E; Maraka S. Use of recombinant erythropoietin for the management of severe Hemolytic Disease of the Newborn of a KO phenotype mother. *Pediatr Hematol Oncol* 2007 Jan-Feb; 24(1):69-73.
21. Dame C, Juul SE, Christensen RD. The biology of erythropoietin in the central nervous system and its neurotrophic and neuroprotective potential. *Biology of the Neonate* 2001; 79:228-35.
22. Juul S. Erythropoietin in the central nervous system, and its use to prevent hypoxic- ischemic brain damage. *Acta Paediatrica Supplement* 2002; 91:36-42.
23. Lappin TR, Maxwell AP, Johnston PG. EPO's Alter Ego: Erythropoietin Has Multiple Actions. *Stem Cells* 2002; 20:485-492.
24. Acosta AV, Sánchez GM. La eritropoyetina, un neuroprotector potencial. *Rev Cub Farm* 2007; 41 (2).
25. Sola H, Wen T, Hamrick SE, Ferriero DM. Potential for Protection and Repair Following Injury to the Developing Brain: A Role for Erythropoietin? 2005; 57(5):2.
26. Stockman JA 3rd. Anemia of prematurity. Current concept in the issue of when to transfuse. *Pediatric Clinics of North America* 1986; 33:111-28.
27. Dallman PR. Anemia of prematurity. *Annual Review of Medicine* 1981; 32:143-60.
28. Klipp M; Holwarth AU; Poeschl JM; Nelle M; Linderkamp O. Effects of erythropoietin on erythrocyte deformability in non-transfused preterm infants. *Acta Paediatrica* 2007 Feb; 96(2):253-6.
29. Stoll BJ, Kliegman R. Trastornos hematológicos. En: Nelson. *Tratado de Pediatría* 2004; XX:1 (92):599-607.
30. Ohlsson A, Aher SM. Eritropoyetina temprana para la prevención de la transfusión de eritrocitos en neonatos prematuros y/o de bajo peso al nacer (Cochrane Review). In: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2007, Issue 4 Oxford: Update Software.
31. Aher SM, Ohlsson A. Eritropoyetina tardía para la prevención de la transfusión de eritrocitos en neonatos prematuros y/o de bajo peso al nacer. (Revisión Cochrane traducida) En : *La Biblioteca Cochrane Plus* 2006; número 4.
32. Aher SM, Ohlsson A. Eritropoyetina temprana versus tardía la prevención de la transfusión de eritrocitos en neonatos prematuros y/o de bajo peso al nacer. (Revisión Cochrane traducida) En : *La Biblioteca Cochrane Plus* 2007; número 3.
33. Kotto-Kome AC, García MG, Calhoun DA, Christensen RD. Effect of beginning recombinant erythropoietin treatment within the first week of life, among very-low-birth-weight neonates, on "early" and "late" erythrocyte transfusions: a meta -analysis. *Journal of Perinatology* 2004; 24:24-9.
34. Haiden N, Cardona F, Schwindt J, Berger A, Kulhe S, Homoncik M, et al. Changes in thrombopoiesis and platelet reactivity in extremely low birth weight infants undergoing erythropoietin therapy for treatment of anaemia of prematurity. *Thombosis and Haemostasis* 2005; 93:118-23.
35. García MG, Hutson AD, Christensen RD. Effect of recombinant erythropoietin on "late" transfusions in the neonatal intensive care unit: a meta -analysis. *Journal of Perinatology* 2002; 22:108-11.
36. Maier RF, Obladen M, Kattner E, Natzschka J, Messer J, Regazzoni BM, et al. High versus low-

- dose erythropoietin in extremely low birth weight infants. *Journal of Pediatrics* 1998; 132:866-70.
37. Carnielli VP, Riold RD, Montini G. Iron supplementation enhances response to high doses of recombinant human erythropoietin in preterm infants. *Archives of Disease in Childhood Fetal Neonatal Edition* 1998; 79:F44-8.
 38. Lauterbach R, Kachlik P, Pawlik D, Bajorek I. Evaluation of treatment results for anemia of prematurity treated with various doses of human recombinant erythropoietin. *Pediatrid Polska* 1995; 70:739-44.
 39. Meyer MP, Sharma E, Carsons M. Recombinant erythropoietin and blood transfusion in selected infants. *Archives of Disease in Childhood Fetal Neonatal Edition* 2003; 88:F41-5.
 40. Maier RF, Obladen M, Muller-Hansen I, Kattner E, Merz U, Arlettaz R, et al. Early treatment with erythropoietin beta ameliorates anemia and reduces transfusion requirements in infants with birth weights below 1000 g. *Journal of Pediatrics* 2002;141:8-15.
 41. Carbonell-Estrany X, Figueras-Aloy J, Alvarez E. Erythropoietin and prematurity- where do we stand? *J Perinat Med* 2005; 33(4):277-86.
 42. Avent M, Cory BJ, Galpin J, Ballot DE, Cooper PA, Davies VA. A comparison of high versus low dose recombinant human erythropoietin versus blood transfusion in the management of anaemia of prematurity in a developing country. *Journal of Tropical Pediatrics* 2002; 48:227-33.
 43. Ohls RK, Ehrenkranz RA, Wright LL, Lemons JA, Korenes SB, Stoll BJ, et al. Effects of early erythropoietin therapy on the transfusion requirements of preterm infants below 1250 grams birth weight: a multicenter , randomized, controlled trial. *Pediatrics* 2001; 108:934-42.
 44. Arif B, Ferhan K. Recombinant human erythropoietin therapy in low- birthweight preterm infants: a prospective controlled study. *Pediatrics International* 2005; 47:67-71.
 45. Halperin DS, Wacker P, Lacourt G, Felix M, Babel JF, Aapro M, et al. Effects of recombinant human erythropoietin in infants with the anemia of prematurity: a pilot study. *J Pediatr* 1990; 116: 779-786.
 46. Shannon K, Mentzer W, Abels RJ, Freeman P, Newton N, Thompson D, et al. Recombinant human erythropoietin in the anemia of prematurity: results of a placebo- controlled pilot study. *J Pediatr* 1991; 118:949-955.
 47. Meister B, Maurer H, Simma B, Kern H, Ulmer H, Hittmair A, Fink FM. The effect of recombinant human erythropoietin on circulating hematopoietic progenitor cells in anemic premature infants. *Stem cells* 1997; 15(5):359-63.
 48. Finch CA. Erythropoiesis, erythropoietin and iron. *Blood* 1982; 60:1241-6.
 49. Genen LH, Klenoff H. Iron supplementation for erythropoietin – treated preterm infants (Protocol). *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2001; (1).
 50. Kling PJ, Winzerling JJ. Iron status and the treatment of the anemia of prematurity. *Clinics in Perinatology* 2002; 29:283-94.
 51. Shannon KM, Keith JF 3rd, Mentzer WC, Ehrenkranz RA, Brown MS, Widness JA, et al. Recombinant human erythropoietin stimulates erythropoiesis and reduces erythrocyte transfusions in very low birth weight preterm infants. *Pediatrics* 1995; 95:1-8.
 52. Friel JK; Aziz K; Andrews WL; Serfass RE. Iron absorption and oxidant stress during erythropoietin therapy in very low birth weight premature infants: a cohort study. *BMC Pediatr* 2005; 5:29.
 53. Romagnoli C, Zecca E, Gallini F, Girlando P, Zuppa AA. Do recombinant human erythropoietin and iron supplementation increase the risk of retinopathy of prematurity? *European Journal of Pediatrics* 2000;159:627-8.
 54. Musante G, Gederlini A, Prudent L. Treatment with erythropoietin and incidence of prematurity in ELBW infants. In: *Pediatric Academy Societes'2006 Annual Meeting*.<http://www.abstracts2view.com/pas/.2006>
 55. Morita M, Ohneda O, Yamashita T, Takahashi s, Suzuki ST, Nakajima O, et al. HLF/HIF-2 alpha is a key factor in retinopathy of prematurity in association with erythropoietin. *The EMBO Journal* 2003; 22:1134-46.
 56. Watanabe D, Suzuma K, Matsui S, Kurimoto M, Kiryu J, Kita M, et al. Erythropoietin as a retinal angiogenic factor in proliferative diabetic retinopathy. *New England Journal of Medicine* 2005; 353:782-92.

57. Manzoni P, Maestri A, Gomirato G, Takagi H, Watanabe D, Matsui S. Erythropoietin as a retinal angiogenic factor. *New England Journal of Medicine* 2005; 353:2190-1.
58. Shah NC, Kim R, Jadav P, Cohen LM, Jean Baptiste D, Weedon J. Effect of recombinant human erythropoietin on the development of retinopathy of prematurity. *Pediatric Research* 2005; 57:546A (abstract).
59. Liu A, Fayard E, Dunbar J, Chan A, Niemeyer M. High-dose recombinant human erythropoietin may increase the incidence and severity of ROP in premature infants. In: <http://www.abstracts2view.com/pas/.2006>.
60. Nathan DG, Oski SH. *Hematology of infancy and childhood*. 5 ed. Philadelphia: WB Saunders, 1998; 1149-82.

----- Resultados:
----- Modificaciones Realizadas al Protocolo:
----- Aprobaciones a las Modificaciones Realizadas por los
Comités de Etica:

----- Nombre del Registro Público:
RPCEC

----- Código del Registro Público:
RPCEC00000088

----- Fecha en que se registra el ensayo:
22/10/2009 20:00

----- Fecha de última actualización:
01/09/2009 20:00

Instrucciones: Complete los datos que se encuentran clasificados en pestañas. Para moverse entre las pestañas use los botones "siguiente" y "anterior". Puede almacenar los datos en cualquier momento con el boton "guardar".:

Agregar un Comentario