República de Colombia
Ministerio de Salud
INVIMA
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos

SOLICITUD DE TRÁMITES Y SERVICIOS EN LÍNEA

error actual:-->SUCCESS

Pago Electrónico de Tarifas - Datos de la Transacción

Puede usar la transacción para radicar tramite

Ip Cliente:	198.21.24.251
Nit Comercio:	830001672-2
Razon Social:	Instituto Nacional de Alimentos y Medicamentos Invima
Usuario Tramites en Linea:	teroche2017
Numero de transacción:	530543016
Valor Pagado:	45,352,601.00
Fecha:	2019/12/05
Entidad Bancaria:	CITIBANK
Nro. Referencia Banco:	20191205093212837
Tarifa:	10041
Cantidad:	1
Estado:	TRANSACCION APROBADA
Identificacion Consignante:	860003216
Descripción del Pago:	Pago Tarifa

Imprimir | Regresar a Tramites en Linea

Revise el estado de su cuenta bancaria para confirmar el debito del valor de la transacción

DAVIVIENDA

REFERENCIA 1 2490899-20

CIUDAD Bogotá D.C | FECHA 2020 | 27 | 01

Nombre de la cuenta: **INSTITUTO NACIONAL DE VIGILANCIA DE MEDICAMENTOS Y ALIMENTOS - INVIMA**

No. CUENTA RECAUDADORA
00286999868 - 8

invima
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos

CÓDIGO BANCO	NÚMERO DEL CHEQUE	NÚMERO DE CUENTA DEL CHEQUE	VALOR
04	4445329	4608010065	2.721.122

REFERENCIA 2 (Número del RUT o Cédula del responsable del trámite)
860003216-8

REFERENCIA 3

Código Tarifa	Multa	
	Número de proceso sancionatorio	Código
1004-1		1401

TOTAL CHEQUES	$	2.721.122
TOTAL EFECTIVO	$	
TOTAL CONSIGNACIÓN	$	2.721.122

REFERENCIA 4

Nombre del titular del trámite o sancionado
Productos Roche S.A

Dirección del titular del trámite o sancionado
Kr 44 # 20-21

Teléfono del titular del trámite o sancionado
4178422

Nombre del responsable del trámite
Catalina Amaya

DAVIVIENDA CAJERO No. 5 H.N. 51 27 ENE. 2020 0079 PROCESADO

NOTA: Comprobante válido únicamente con sello del Cajero

LEER INSTRUCCIONES AL DORSO

NIT. 860.034.313-7 - AH 044-2 Rev. I-07

VIGILADO SUPERINTENDENCIA BANCARIA DE COLOMBIA

- SUMIMAS S.A.S. - Banco Davivienda S.A. - CLIENTE -

invima	ASEGURAMIENTO SANITARIO	REGISTROS SANITARIOS Y TRAMITES ASOCIADOS	
	FORMATO DE PRESENTACION DE SOLICITUD UNIFICADA DE EVALUACIÓN FARMACOLÓGICA Y REGISTRO SANITARIO O RENOVACIÓN PARA MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS		
	Código: ASS-RSA-FM110	Versión: 02	Fecha de Emisión: 25/11/2019	Página 1 de 59

Ciudad y Fecha de presentación: Bogotá D.C., 10 de febrero de 2020

RENOVACION
10/02/2020 13:08 Exp: **19948946** Fol: 1737
Tipo entrega: CD
Radicación: 20201024726
Cons: 104468870,104
Destino: MEDICAMENTOS
Grupo: BIOLOGICOS
PEDRO JOSE GALVIS CASTILLO
bogota.notificacionesinvima@roche.com
Cra 44 # 20-21 BOGOTA-D.C.
Primera Radicacion
20201024726
Llave: 493590

AUTORIZO AL INVIMA A REALIZAR LA NOTIFICACIÓN DE MANERA ELECTRÓNICA DE ACUERDO CON LOS ARTÍCULOS 54 Y 56 DE LA LEY 1437 DE 2011 AL CORREO ELECTRÓNICO SUMINISTRADO EN ESTE FORMULARIO (Ver condiciones)

( ) Si **Correo electrónico de notificación:**_____

Tipo de solicitud	**Seleccione**
Registro sanitario nuevo para una molécula nueva	
Registro sanitario nuevo para una nueva asociación, nueva forma farmacéutica o nueva concentración	
Registro nuevo de productos que ya se encuentra incluido normas	
Renovación del Registro sanitario	X
Tipo de producto	**Seleccione**
Biológico (obtenido de fuentes naturales)	
Biotecnológico (obtenido de procesos de hibridroma, ADN recombinante)	X
Biológico/Radiofármaco	
Biotecnológico/Radiofármaco	
Subclasificación del producto	**Seleccione**
Hemoderivados	
Insulinas y análogos	
Gonadotropinas y análogos	
Heparinas y relacionados	
Somatropinas	
Interferones	
Eritroproyetinas y análogos	X
Insulinas	
Derivados de animales	
Sueros y toxinas	
Enzimas	
ADN recombinante	
Otros, cuál?	

Respetado usuario tenga en cuenta seleccionar una única opción, la que más se ajusta a su producto

Respuesta a requerimiento/auto:

Auto No.:	N.A.	Fecha del Auto:	N.A.
Acta No.	N.A.	Numeral y año	N.A.

Vía de presentación de la información

Vía	**Seleccionar**
Expediente completo	X
Comparabilidad	

Comparabilidad Abreviada	
Medicamento de referencia, Art. 3.2 del Decreto 1782/14 (Este espacio es obligatorio diligenciarlo para los interesados que seleccionen la vía de la comparabilidad y la comparabilidad abreviada. Debe emplearse un único producto como referencia o comparador)	
Justificación de la vía seleccionada y producto comparador (Este espacio es obligatorio diligenciarlo para los interesados que seleccionen la vía de la comparabilidad y la comparabilidad abreviada)	

1. MODULO 1: INFORMACIÓN GENERAL Y ADMINISTRATIVA

1.1 Información de la transacción bancaria (espacios grises exclusivos a ser diligenciado por Invima)

	Observación	Verificación	
		SI	NO
Código tarifario:	10041		
Comprobante Numero y folio	530543016 y 2490899-20 Folios 61-62		
Valor:	$48.073.723		
Correspondencia de los datos de la transacción bancaria			
Se autoriza el uso de la taza de un tercero al titular- Folio	N.A.		

1.2. Requisitos legales (espacios grises exclusivos a ser diligenciado por Invima)

Item	Folio	Verificación	
		SI	NO
Cuando el titular de la marca con la cual se comercializara el producto sea un tercero deberá adjuntarse la autorización para el uso de la misma al titular del registro sanitario. Artículos 31 y 24, literal h.	**64-66**		
Nombre o Razón Social del titular del Registro Sanitario. Artículos 31 y 24, literal b.	**63**		
Copia del Certificado de BPM del fabricante para cada uno de los roles referenciados en la matriz de responsabilidades en el cual conste que las instalaciones industriales y las operaciones de fabricación se ajustan a las BPM aceptadas en el país fabricante, es obligatorio allegarlo SOLO SÍ el fabricante no ha sido visitado por el INVIMA. Decreto 549 de 2001, Decreto 162 de 2004 y Decreto 677 de 1995, artículo 31, parágrafo segundo.	**67-95**		
Certificado de existencia y representación legal del titular, importador y fabricante. En el caso de encontrarse en el exterior deberá presentar los documentos equivalentes expedidos por la autoridad competente de cada país. Si el establecimiento se encuentra Registrado en Colombia no será necesario adjuntar este documento. Artículo 31 y 24, literal f.	**96-99**		
Poder para gestionar el trámite, conferido a un abogado (si es el caso). Artículos 31 y 24, literal g.	**N.A.**		
Certificado de calidad (CVL o CPP) expedido por la autoridad sanitaria del país de origen del exportador, el cual debe cumplir con los requisitos exigidos en el artículo 31 del Decreto 677 de 1995 en concordancia con el Decreto 426 de 2009.	**111-118**		
Autorización expresa del fabricante y/o titular del producto al titular del Registro Sanitario para importar, comercializar y vender el producto, según sea el caso. Artículo 31, literal b.	**119-122**		
Contratos de acondicionamiento local, de estabilidad o control de calidad	**123-142**		
Solicitud del número del IUM para cada presentación comercial	**N.A.**		

Fabricante	Nombre -Dirección	Folio certificado de BPM	Verificación	
			Si	No
Fabricante del principio activo	Roche Diagnostics GmbH, Pharma Biotech Penzberg Nonnenwald 2 D-82377 Penzberg Alemania	68-78		
Fabricante del granel	N.A.	N.A.		
Envasador	N.A.	N.A.		
Fabricante de producto terminado	Roche Diagnostics GmbH Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim, Alemania	79-91		
Fabricante del solvente	N.A.	N.A.		
Acondicionador	Roche Diagnostics GmbH Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim, Alemania	79-91		
	S&V Codipacking Ltda Carrera 44 No. 20-21, Bogotá, Colombia	92-95		

Respetado usuario tenga en cuenta que:

• Los documentos públicos provenientes del exterior deben cumplir con lo establecido en el Código General del proceso, Artículo 251 (traducidos al español y, apostillados, para países que se encuentren en el convenio de la Haya o consularizados y legalizados, para los demás países) y tendrán la vigencia que el mismo documento especifique. En caso que el documento no establezca dicho término, este se entenderá de un (1) año a partir de la fecha de expedición del mismo.
Resumen de las características del producto y etiquetas
• Tenga en cuenta que para la concesión o Renovación de un Registro Sanitario de Medicamento, el (los) fabricante (s) debe(n) contar con Buenas Prácticas de Manufactura Vigentes que faculten la elaboración del mismo, en las condiciones que éste requiera (Por ejemplo: Áreas especiales). Adicionalmente, debe cumplir con lo establecido por el Decreto 549 de 2001 y el Decreto 162 de 2004.

1.3. Protección de datos no divulgados. (*Tener en cuenta lo establecido en el Decreto 2085 de 2002*)

Item	Folio	Verificación	
		SI	NO
Solicitud expresa de la protección de datos	N.A.		
Autorización expresa del uso de la información si esta corresponde a una razón social diferente del titular.	N.A.		
Justificación del Esfuerzo considerable	N.A.		

Relación de estudios que contienen información no divulgada a proteger.

Título del estudio	Folio
N.A.	N.A.
N.A.	N.A.
N.A.	N.A.

1.5. Resumen de las características del producto:

Nombre del producto	RECORMON ® SOLUCIÓN INYECTABLE 30000 UI/0,6 mL **RS No.: INVIMA 2015M-0004029-R1** **Expediente No.: 19948946**
Modalidad	Importar y vender
Principio activo	Epoetina beta

Composición (Fórmula Cuali-cuantitativa) *(La fórmula debe expresarse acorde al estándar de datos y contener el API y excipientes en denominación DCI)* (La fórmula cuali – cuantitativa debe ser única, podrá cobijar varias presentaciones si la concentración final en mg/mL es la misma)	Epoetina beta Para ampliar esta información por favor diríjase a la sección 1696 de este dossier
Línea celular en donde se produce (Si aplica)	Célula de ovario de hámster chino (CHO)
ATC	B03XA
Forma Farmacéutica, Artículos 31 y 22, literal b.	Solución inyectable por vía intravenosa o subcutánea
Presentaciones comerciales- No. IUM, Artículos 31 y 22, literal b. (comerciales y muestras médicas)	Caja X 1 o 4 jeringas precargadas con 0.6 ml de solución (vidrio tipo I) con un protector y un émbolo (goma teflonizada) con aguja 24/G1/2
Vida útil y condición de almacenamiento (incluir del producto reconstituido si aplica)	2 años Almacenar entre 2 y 8°C en su envase y empaque original
Indicaciones	Recormon está indicado en: – En tratamiento de la anemia sintomática asociada a la insuficiencia renal crónica (IRC) en pacientes dializados. – El tratamiento de la anemia renal sintomática en pacientes todavía no dializados. – La prevención de la anemia de la prematuridad en recién nacidos con un peso al nacer de 750 a 1500 g y una edad de gestación inferior a 34 semanas. – El tratamiento de la anemia sintomática en pacientes adultos con enfermedades neoplásicas no mieloides que reciben quimioterapia. – El aumento de la producción de sangre autóloga en pacientes participantes en un programa de predonación. Su uso en esta indicación debe sopesarse con el aumento descrito del riesgo de episodios tromboembólicos. En los pacientes con anemia moderada (Hb 10 - 13 g/dl [6.21 – 8.07 mmol/L], sin ferropenia) sólo se aplicará este tratamiento si no se dispone de sistemas para la conservación de sangre o éstos son insuficientes ante una intervención de cirugía mayor programada que requiera un gran volumen de sangre (4 o más unidades de sangre en las mujeres o 5 unidades o más en los varones).
Contraindicaciones	Recormon está contraindicado en pacientes con: -Hipersensibilidad conocida al principio activo o a cualquiera de los excipientes. -hipertensión arterial mal controlada. En la indicación "aumentar el rendimiento de la sangre autóloga", Recormon no debe utilizarse en pacientes que hayan sufrido un infarto de miocardio o un accidente cerebrovascular en el mes anterior al tratamiento, que presenten angina de pecho inestable o en pacientes con riesgo aumentado de trombosis venosa profunda, como los que tengan antecedentes de enfermedad tromboembólica venosa. *Multidosis solamente:* El disolvente contiene alcohol bencílico como conservante y, por tanto, no debe administrarse a lactantes o niños de hasta

	3 años de edad.
Precauciones y advertencias	**Advertencias y precauciones generales** Recormon debe utilizarse con precaución en presencia de anemia refractaria con exceso de blastos en transformación, epilepsia, trombocitosis o insuficiencia hepática crónica. De igual modo, debe comprobarse que el paciente no sufre una carencia de ácido fólico o vitamina B12, ya que reduciría la eficacia de Recormon. Con objeto de asegurar una eritropoyesis eficaz, debe evaluarse el estado del hierro en todos los pacientes, antes del tratamiento y durante éste, pudiendo ser necesario un tratamiento con suplementos de hierro, que deberá realizarse siguiendo las directrices terapéuticas. Recormon contiene fenilalanina como excipiente. Esto debe tenerse en cuenta en los pacientes con formas graves de fenilcetonuria. *Ausencia de efecto.* Las razones más frecuentes de respuesta incompleta a los agentes estimulantes de la eritropoyesis (AEE) son la ferropenia y la inflamación crónica (por ejemplo, la debida a uremia o cáncer metastásico avanzado). Los siguientes trastornos pueden comprometer también la eficacia del tratamiento con AEE: pérdida hemática crónica, fibrosis de médula ósea, sobrecarga grave de aluminio debida al tratamiento de la insuficiencia renal, carencia de ácido fólico o vitamina B12 y hemólisis. Si se han descartado todos los trastornos citados y el paciente presenta una disminución súbita de la hemoglobina asociada a reticulocitopenia y anticuerpos antieritropoyetina, debe contemplarse un examen de la médula ósea para el diagnóstico de una posible aplasia eritrocitaria pura (AEP). Si se diagnostica una aplasia eritrocitaria pura, se debe retirar el tratamiento con epoetina beta y los pacientes no deben pasar a recibir ningún otro estimulante de la eritropoyesis. Se ha descrito aplasia eritrocitaria pura causada por anticuerpos neutralizantes antieritropoyetina en asociación con el tratamiento con eritropoyetina, incluido Recormon. Se ha observado que estos anticuerpos presentan una reacción cruzada con todas las proteínas eritropoyéticas, por lo que en los pacientes con sospecha o presencia confirmada de anticuerpos neutralizantes contra la eritropoyetina no debe cambiarse el tratamiento a Recormon (v. 2.6 Reacciones adversas). *Efectos sobre el crecimiento tumoral* Las epoetinas son factores de crecimiento que estimulan fundamentalmente la producción de eritrocitos. Los receptores de la eritropoyetina pueden expresarse sobre la superficie de diversas células tumorales. Como con todos los factores de crecimiento, existe la preocupación de que las epoetinas puedan estimular el crecimiento de cualquier tipo de neoplasia maligna. Un estudio clínico controlado, en el que se administró epoetina beta a pacientes con cáncer de cabeza y cuello, ha puesto de manifiesto una supervivencia sin progresión locorregional inferior en pacientes tratados con epoetina beta. Otro estudio clínico en el cáncer de mama, diseñado para identificar un posible efecto positivo de la epoetina beta sobre la supervivencia global en comparación con los controles no

	tratados, no mostró efectos estadísticamente significativos en la supervivencia global ni en la progresión tumoral. Además, un metaanálisis de los datos de estudios clínicos controlados y aleatorizados con epoetina beta en el tratamiento de la anemia en pacientes con cáncer (12 estudios, 2.301 pacientes, incluidos los dos estudios antes mencionados) no reveló ningún efecto negativo estadísticamente significativo sobre la supervivencia o la progresión tumoral (v. 3.1.2 Estudios clínicos / eficacia). En *pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC) y pacientes con cáncer tratados con quimioterapia* puede producirse un aumento de la tensión arterial (episodios hipertensivos) o un agravamiento de la hipertensión existente, sobre todo en casos de aumento rápido de la Hb. El aumento de la tensión arterial puede tratarse con fármacos antihipertensivos. Si las elevaciones tensionales no pueden controlarse con tratamiento farmacológico, se recomienda una interrupción transitoria del tratamiento con Recormon. En los pacientes con anemia renal se recomienda, sobre todo al principio del tratamiento, vigilar la tensión arterial regularmente, incluso entre las sesiones de diálisis. En los pacientes con IRC pueden producirse también crisis hipertensivas con síntomas de tipo encefalopático en pacientes que, por lo demás, tienen una tensión arterial normal o baja. Esto requiere la atención inmediata de un médico y cuidados intensivos médicos. Se debe prestar especial atención, como posible signo de alarma, a la aparición súbita de cefaleas de tipo migrañoso con dolor punzante. La sobrecarga grave de aluminio debida al tratamiento de la insuficiencia renal puede comprometer la eficacia de Recormon. En pacientes con *insuficiencia renal crónica*, con frecuencia es necesario aumentar la dosis de heparina durante la hemodiálisis en el curso del tratamiento con NeoRecormon, como resultado del aumento de la concentración de Hb. Si la heparinización no es óptima, se puede producir una oclusión del sistema de diálisis. En los pacientes con insuficiencia renal crónica en riesgo de presentar una trombosis de la derivación arteriovenosa, se debe considerar la revisión temprana de esta y la profilaxis de la trombosis mediante la administración de ácido acetilsalicílico, por ejemplo. En los pacientes con *insuficiencia renal crónica*, puede producirse un aumento moderado y dependiente de la dosis de la cifra de plaquetas, dentro del intervalo normal, durante el tratamiento con NeoRecormon, sobre todo después de la administración intravenosa. Esta elevación remite en el transcurso del tratamiento continuado. Se recomienda vigilar la cifra de plaquetas regularmente durante las 8 primeras semanas de tratamiento. En los pacientes que se encuentran en un *programa de predonación de sangre autóloga* puede haber un aumento de la cifra de plaquetas, principalmente dentro del intervalo normal. En consecuencia, se recomienda determinar la cifra de plaquetas al menos una vez por semana en estos pacientes. Se debe suspender el tratamiento con NeoRecormon si se produce un aumento del número de plaquetas superior a 150 × 109/l o si aumenta la cantidad de plaquetas hasta valores por encima del intervalo normal.

	En cuanto al uso de NeoRecormon en un programa de predonación de sangre autóloga, deben considerarse las directrices oficiales sobre los principios de donación de sangre, en particular las siguientes: - solo deben donar los pacientes con un hematocrito ≥ 33 % (Hb ≥11 g/dl [6,83 mmol/l]); - se debe tener especial precaución con los pacientes que pesen menos de 50 kg; - el volumen de sangre de una sola extracción no debe exceder de aproximadamente el 12 % del volumen sanguíneo calculado del paciente. El tratamiento debe reservarse para los pacientes en los que se considere particularmente importante evitar la transfusión de sangre homóloga, teniendo en cuenta la evaluación de los riesgos y beneficios de dichas transfusiones. En los pacientes que reciben tratamiento por una *anemia de la prematuridad*, puede producirse un ligero aumento del recuento plaquetario, en especial hasta el día 12-14 de vida, por lo que debe efectuarse una vigilancia regular de las plaquetas. *Pruebas de laboratorio* La cifra de plaquetas, el hematocrito y la concentración de Hb deben vigilarse a intervalos regulares en todos los pacientes. En los pacientes con insuficiencia renal crónica, se han notificado elevaciones del potasio sérico en pacientes que recibían NeoRecormon, aunque no se ha determinado la causalidad. Ante una concentración de potasio elevada o en aumento, se considerará la interrupción de la administración de NeoRecormon hasta que la concentración se haya corregido. **Abuso farmacológico y dependencia** El uso inapropiado por personas sin anemia puede provocar un aumento excesivo de la Hb, que puede asociarse a complicaciones potencialmente mortales relacionadas con el sistema cardiovascular. No se han notificado casos de dependencia cuando se utiliza la epoetina beta. **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas** NeoRecormon no influye o tiene una influencia insignificante en la capacidad para conducir y utilizar máquinas.
Reacciones adversas	**2.6.1 Ensayos clínicos** Según los resultados de ensayos clínicos en los que participaron 1725 pacientes, se prevé que aproximadamente el 8 % de los pacientes tratados con NeoRecormon presenten reacciones adversas. **Resumen tabulado de las reacciones adversas registradas en ensayos clínicos:** Las reacciones adversas registradas en ensayos clínicos (tabla 1, tabla 2 y tabla 3) se enumeran por categoría de órgano, aparato o sistema del MedDRA. La correspondiente

categoría de frecuencia de cada reacción adversa se basa en la siguiente convención: muy frecuente (≥1/10), frecuente (≥1/100 a <1/10), poco frecuente (≥1/1000 a <1/100), rara (≥1/10 000 a <1/1000), muy rara (<1/10 000).

- Pacientes con anemia debida a insuficiencia renal crónica
Las reacciones adversas más frecuentes (frecuente, 1-10%), en particular durante la fase inicial del tratamiento con NeoRecormon, son los eventos hipertensivos, incluidos la hipertensión, la crisis hipertensiva con o sin síntomas de tipo encefalopático (por ejemplo: cefalea y estado confusional, trastornos sensitivomotores —como alteraciones del habla o trastorno de la marcha— hasta crisis tonicoclónicas). Estas elevaciones de la tensión arterial pueden producirse en pacientes normotensos o pueden consistir en un agravamiento de una hipertensión ya existente (v. *2.4.1 Advertencias y precauciones generales*).

Pueden producirse trombosis de la derivación arteriovenosa, sobre todo en pacientes con tendencia a la hipotensión y en los que hayan presentado complicaciones de la derivación (por ejemplo: estenosis, aneurismas) (v. *2.4.1 Advertencias y precauciones generales*). En la mayoría de los casos, se observa una reducción de los valores séricos de ferritina simultáneamente con un aumento de la Hb. Además, en casos aislados se han observado aumentos transitorios de las concentraciones de potasio y fosfato en suero.

En la siguiente tabla se presenta la incidencia de reacciones adversas en los ensayos clínicos. En la tabla se indica la diferencia en la frecuencia de eventos adversos entre los pacientes tratados con NeoRecormon y los sujetos de referencia.

Tabla 1: Reacciones adversas en pacientes con anemia debida a insuficiencia renal crónica, tratada con NeoRecormon

Categoría de órgano, aparato o sistema	**Categoría de frecuencia**
Trastornos vasculares	
Hipertensión	Frecuente
Crisis hipertensiva	Poco frecuente
Trastorno del sistema nervioso	
Cefalea	Frecuente
Trastorno de la sangre y del sistema linfático	
Trombosis de una derivación	Rara
Trombocitosis	Muy rara

Pacientes con cáncer tratados con quimioterapia que presentan anemia sintomática
Los episodios hipertensivos son reacciones adversas frecuentes (1-10%), en especial durante la fase inicial del tratamiento.
En algunos pacientes se observa una reducción de los valores de hierro sérico.
Los estudios clínicos han evidenciado una mayor frecuencia de episodios tromboembólicos en los pacientes con cáncer

tratados con Recormon que en los sujetos de control no tratados o tratados con placebo. En los pacientes tratados con Recormon, esta incidencia era del 7%, frente al 4% en los sujetos de control ("frecuente" en ambos casos); ahora bien, no se ha asociado a un aumento de la mortalidad tromboembólica en comparación con los sujetos de control.
En la tabla siguiente se presenta la incidencia de las reacciones adversas observada en los ensayos clínicos. Se indica la diferencia existente en la frecuencia de acontecimientos adversos entre los pacientes tratados con Recormon y los del grupo de control.

Tabla 2: Resumen de las reacciones adversas que se registraron en pacientes con cáncer tratados con quimioterapia y con anemia sintomática, tratada con NeoRecormon

Categoría de órgano, aparato o sistema	**Categoría de frecuencia**
Trastornos vasculares	
Hipertensión	Frecuente
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Evento tromboembólico	Frecuente
Trastorno del sistema nervioso	
Cefalea	Frecuente

- Pacientes participantes en un programa de predonación de sangre autóloga
Se ha señalado que los pacientes incluidos en un programa de predonación de sangre autóloga muestran una frecuencia ligeramente mayor de eventos tromboembólicos. Sin embargo, no se ha podido demostrar que exista una relación causal con el tratamiento con NeoRecormon.

En la siguiente tabla se presenta la incidencia de reacciones adversas observada en ensayos clínicos. En la tabla se indica la diferencia en la frecuencia de eventos adversos entre los pacientes tratados con NeoRecormon y los sujetos de referencia.

Tabla 3: Resumen de las reacciones adversas que se registraron en pacientes que se encontraban en un programa de predonación de sangre autóloga y recibieron tratamiento con NeoRecormon

Categoría de órgano, aparato o sistema	**Categoría de frecuencia**
Trastorno del sistema nervioso	
Cefalea	Frecuente

- Recién nacidos prematuros
Es muy frecuente que se produzca una caída de los valores de ferritina en suero (>10%) (v. *2.4.1 Advertencias y precauciones generales*).
- Todas las indicaciones
Raramente (≥1/10 000 a ≤1/1000) pueden producirse

<table>
<tr>
<td></td>
<td>reacciones cutáneas como erupción, prurito, urticaria o reacciones en la zona de inyección. En casos muy raros (≤1/10 000) se han notificado reacciones anafilactoides. Sin embargo, en estudios clínicos comparativos no se ha encontrado un aumento de la incidencia de hipersensibilidad.

En casos muy raros (≤1/10 000), sobre todo al comenzar el tratamiento, se han referido casos de síntomas gripales, como fiebre, escalofríos, cefalea, dolor en las extremidades, malestar general o dolor óseo. Estas reacciones fueron de naturaleza leve o moderada y disminuyeron al cabo de un par de horas o días.

Experiencia tras la comercialización

Las siguientes reacciones adversas se han identificado a partir de la experiencia or clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA, y la estimación de la categoría de frecuencia correspondiente a cada reacción adversa se basa en la siguiente convención: muy frecuente (≥1/10), frecuente (≥1/100 a <1/10), poco frecuente (≥1/1000 a <1/100), rara (≥1/10 000 a <1/1000), muy rara (<1/10 000) y de frecuencia desconocida (no se puede calcular la frecuencia a partir de los datos disponibles).

Tabla 4: Reacciones adversas registradas en la experiencia poscomercialización
<table>
<tr><th>Categoría de órgano, aparato o sistema</th><th>Categoría de frecuencia</th><th>Referencia bibliográfica de la ficha técnica</th></tr>
<tr><td colspan="2">Trastornos de la sangre y del sistema linfático</td><td></td></tr>
<tr><td>Aplasia eritrocitaria pura[1,2]</td><td>desconocida</td><td>3</td></tr>
<tr><td colspan="2">Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</td><td></td></tr>
<tr><td>Síndrome de Stevens-Johnson/Necrólisis epidérmica tóxica[2]</td><td>desconocida</td><td>32</td></tr>
</table>
1 V. el apartado 2.4.
2 No se puede calcular la tasa de incidencia ni la categoría de frecuencia a partir de los datos disponibles.

Alteraciones analíticas
Las anomalías de laboratorio registradas en la farmacovigilancia tras la comercialización reflejan la experiencia obtenida en los ensayos clínicos (v. 2.4.1 Advertencias y precauciones generales y 2.6.1 Ensayos clínicos).</td>
</tr>
<tr>
<td>Interacciones</td>
<td>No se han realizado estudios específicos de interacciones clínicas.
La experiencia clínica no muestra ningún indicio de posibles interacciones de Recormon con otros medicamentos (para más información, v. también 3.3 Datos no clínicos sobre seguridad).</td>
</tr>
</table>

	En experimentos con animales la epoetina no aumentó la mielotoxicidad de los medicamentos citostáticos, tales como etopósido, cisplatino, ciclofosfamida y fluorouracilo.
Vía de administración (acorde al estándar de datos)	Solución inyectable por vía intravenosa o subcutánea.
Dosificación y grupo etario	El tratamiento con Recormon debe ser instaurado por médicos con experiencia en las indicaciones antes citadas. Como se han registrado reacciones anafilactoides en casos aislados, se recomienda administrar la primera dosis bajo supervisión médica. *Solución inyectable en jeringas precargadas:* Las jeringas precargadas de Recormon están listas para el uso. Bajo ninguna circunstancia debe administrarse más de una dosis por jeringa; el producto es únicamente para un solo uso ***(v. 4.2, Instrucciones especiales de uso, manipulación y eliminación).*** ***Tratamiento de pacientes anémicos con insuficiencia renal crónica:*** La solución reconstituida puede administrarse por vía subcutánea o intravenosa. Si la vía elegida es la intravenosa, se inyectará la solución a lo largo de 2 minutos, aproximadamente; por ejemplo a los pacientes hemodializados a través de la fístula arteriovenosa al final de la diálisis. En los pacientes no hemodializados debe preferirse siempre la administración subcutánea, con objeto de evitar la punción de venas periféricas. En los pacientes con IRC, el objetivo del tratamiento es alcanzar un valor de Hb de 10-12 g/dL. No debe superarse una cifra de Hb de 12 g/dL. Si el aumento de la hemoglobina es superior a 2 g/dL (1,3 mmol/L) en 4 semanas, deberá contemplarse una reducción apropiada de la dosis. En presencia de hipertensión o de enfermedades cardiovasculares, cerebrovasculares o vasculares periféricas ya existentes, el aumento semanal de Hb y el valor diana de Hb deberán determinarse de forma individualizada, teniendo en cuenta el cuadro clínico. Debe mantenerse una vigilancia estrecha de los pacientes para garantizar la utilización de la dosis más baja posible de Recormon que proporcione un control adecuado de los síntomas de anemia. El tratamiento con Recormon consta de dos fases. 1. Fase de corrección *- Administración subcutánea (todas las formas farmacéuticas):* La dosis inicial es de 3 x 20 UI/kg de peso por semana. Puede aumentarse la dosis cada 4 semanas en 3 x 20 UI/kg por semana si el incremento de la Hb no es suficiente (< 0,25 g/dL por semana). La dosis semanal puede fraccionarse en dosis diarias. *- Administración intravenosa (polvo y disolvente para solución inyectable y jeringas precargadas únicamente):* La dosis inicial es de 3 x 40 UI/kg por semana. Al cabo de 4 semanas, puede aumentarse la dosis a 80 UI/kg (tres veces

	por semana). Si es preciso aumentarla de nuevo, deberá hacerse a razón de 20 UI/kg tres veces por semana, a intervalos mensuales. Con ambas vías de administración, la dosis máxima no debe exceder de 720 UI/kg por semana. *2. Fase de mantenimiento* Para mantener el valor diana de Hb de aproximadamente 10-12 g/dL, primero debe reducirse la dosis a la mitad de la previamente administrada. A continuación, se ajustará la dosis a intervalos de dos a cuatro semanas, de manera individualizada en cada paciente (dosis de mantenimiento). Si la administración es subcutánea, la dosis semanal puede administrarse en una inyección o fraccionarse en tres o siete dosis a la semana. Los pacientes que permanezcan estables con el régimen de una sola dosis semanal pueden pasar a una sola administración cada dos semanas. En este caso, puede ser necesario un aumento de la dosis. Por lo general, el tratamiento con Recormon es de larga duración. Ahora bien, se puede interrumpir en cualquier momento en caso de necesidad. Los datos sobre la pauta de una vez a la semana se han obtenido de estudios clínicos con una duración del tratamiento de 24 semanas. ***Tratamiento de la anemia sintomática en pacientes con cáncer que reciben quimioterapia:*** La solución reconstituida se administra por vía subcutánea; la dosis semanal puede administrarse en una única inyección o fraccionarse en 3-7 dosis semanales. La dosis inicial recomendada es de 30.000 UI por semana (equivalentes a aproximadamente 450 UI/kg de peso por semana en un paciente de peso medio). El tratamiento con Recormon está indicado cuando el valor de hemoglobina es ≤ 11 g/dL (6.83 mmol/L). El valor de hemoglobina no debe exceder de 13 g/dL (8.07 mmol/L) (v. 3.1.2 Estudios clínicos / eficacia). Si al cabo de 4 semanas se ha elevado el valor de hemoglobina por lo menos en 1 g/dL (0.62 mmol/L), debe mantenerse la dosis utilizada. Si el valor de hemoglobina no se ha elevado por lo menos en 1 g/dL (0.62 mmol/L), debe considerarse una dosis semanal dos veces mayor. Si al cabo de 8 semanas no se ha elevado el valor de hemoglobina por lo menos en 1 g/dL (0.62 mmol/L), no es probable que haya respuesta y debe suspenderse el tratamiento. El tratamiento debe mantenerse hasta 4 semanas después de finalizada la quimioterapia. La dosis máxima no debe exceder de 60.000 UI por semana. Una vez alcanzado el objetivo terapéutico en un paciente determinado, debe reducirse la dosis en un 25-50% para mantener la concentración de hemoglobina en ese nivel. Si es necesario, puede reducirse la dosis aún más con el fin de que la concentración de hemoglobina no supere los 13 g/dL. Si el aumento de la concentración de hemoglobina en 4 semanas es superior a 2 g/dL (1.3 mmol/L), debe reducirse la dosis en un 25-50%.			
Dispositivos de dosificación asociados	N.A.			
Condición de venta	Control		Venta con	X

	especial		fórmula médica	
	Venta Libre		Uso Institucional	
Publicaciones	Folio: 2077-2107			
Presentación del producto	Folio: 144-153			

1. MODULO 2: RESÚMENES DE CALIDAD, SEGURIDAD Y EFICACIA

2.1.	**Resumen de calidad**	**Folio**
2.1.1.	Reporte del experto respecto a la caracterización Química, farmacéutica y biológica	154-217
2.1.2.	Comparabilidad	N.A.
2.	**Resumen de la Información No Clínica**	
2.2.1.	Resumen de la farmacología	217-496
2.2.2.	Resumen escrito de la farmacocinética	217-496
2.2.3.	Resumen escrito de la toxicología	217-496
2.3.	**Resumen de la Información Clínica**	
2.3.1.	Resumen de los estudios de farmacología clínica	217-496
2.3.2.	Resumen de los métodos analíticas asociados a los estudios biofarmaceuticos	217-496
2.3.3.	Resumen de la eficacia clínica	217-496
2.3.4.	Visión general de Inmunogenicidad	217-496
2.3.5.	Visión general de Eficacia	217-496
2.3.6.	Visión general de Seguridad	217-496
2.3.7.	Conclusiones y balance riesgo beneficio	217-496

2. MODULO 3: CALIDAD

3.1	**Principios activos**	**Folio**
	Información general	
3.1.1.	Fórmula estructural, molecular, masa relativa	497-500
3.1.2.	Descripción y caracterización del principio activo	501
1.3.	Descripción general de las materias primas	501
	Proceso de fabricación del principio activo	
3.1.4.	Descripción del proceso de fabricación y controles en proceso	502-532
3.1.5.	Control de los materiales y especificaciones	533-541
3.1.6.	Pasos críticos del proceso, controles realizados	542-572
3.1.7.	Validación del proceso de fabricación	731-1135
3.1.8.	Desarrollo del proceso de manufactura del principio activo	1136-1277
3.1.9.	Elucidación de la estructura	1278-1283
3.1.10.	Impurezas	1284-1287
3.1.11.	Especificaciones del principio activo	1288-1290
3.1.12.	Metodologías analíticas	1291-1346
3.1.13.	Validación de procedimientos analíticos	1347-1565
3.1.14.	Justificación de las especificaciones	1566-1580
3.1.15.	Resultados de consistencia y análisis de lote	1581-1621
3.1.16.	Estándares o materiales de referencia	1622-1623
3.1.17.	Sistema de envase cierre	1624-1625
3.1.18.	Estabilidad del principio activo	1626-1694

3.1.19.	Información exclusiva para hemoderivados (información técnica sobre los materiales de partida)	N.A.
3.2.	**Producto terminado**	
3.2.1.	Descripción y composición del producto terminado	1695-1696
3.2.2.	Desarrollo farmacéutico y formulación de los ensayos clínicos	1697-1704
	Manufactura del producto terminado	
3.2.3.	Fabricante	1705-1706
3.2.4.	Fórmula del lote	1707-1708
3.2.5.	Formula cuali- cuantitativa	1707-1708
3.2.6.	Descripción del proceso de manufactura	1709-1713
3.2.7.	Control de pasos críticos e intermedios	1714-1715
3.2.8.	Validación y/o evaluación de procesos	1716-1731
3.2.9.	Descripción del sistema de identificación de lotes	1707-1708
	Control de adyuvante, preservativo, estabilizantes y excipientes	
3.2.10.	Especificaciones de calidad	1732-1733
3.2.11.	Procedimientos analíticos	1734
3.2.12.	Validación de los procedimientos analíticos	1735
3.2.13.	Justificación de especificaciones	1736-1737
3.2.14.	Sustancias de origen humano o animal	1774-1775
3.2.15.	Empleo de nuevos adyuvantes, preservativos, estabilizantes y/o excipientes	1776-1777
	Control del producto terminado	
3.2.16.	Especificaciones y fuente que utilizó para el desarrollo de cada metodología analítica (Farmacopeica, mixta o propia, informes técnicos OMS, entre otras).	1778-1781
3.2.17.	Justificación de especificaciones	1782-1821
3.2.18.	Metodologías analíticas Descripción detallada que incluya reactivos, insumos, equipos, estándares, concentraciones, soluciones requeridas y fabricantes de los mismos (si aplica). Pre-tratamiento realizado a las muestras como diluciones, ajustes de pH, inactivación, extracción, separación, etc. (si aplica) Las pruebas con biomodelos incluyen el volumen a inocular por Kg de peso y/o especie y se especifica si el producto se inocula puro o diluido (si aplica).	1782-1821
3.2.19.	Validación y/o verificaciones de metodologías analíticas (farmacopeicos, no farmacopeicos, propios y/o mixtos). En caso de que no se realice validaciones y/o verificaciones, justificación de la no realización de las mismas.	1782-1821
3.2.20.	Resultados de consistencia y análisis de lotes	1782-1821
3.2.21.	Determinación y caracterización de impurezas	1822-1823
3.2.22.	Justificación de especificaciones	1824-1852
3.2.23.	Estándares y materiales de referencia	1853-1854
3.2.24.	Sistema envase cierre	1855-1858
3.2.25.	Estudios de estabilidad acelerada y natural (en zona climática IV, excepto los productos que tienen una condición de almacenamiento en refrigeración), avalados por el técnico responsable. Incluir estudios de estabilidad del solvente y del producto reconstituido	1859-2060
	Estudios de estabilidad de excursión	1859-2060
	Validación de la cadena de transporte	1859-2060
3.2.26.	Evaluación de Agentes adventicios	2061-2066
3.2.27.	Instalaciones y Equipos	2061-2066

3.2.28.	Tiene Diluente Si:____ No: _X_	
3.2.29	Si la presentación comercial incluye solvente, debe allegar un formulario adicional con la información técnica exclusiva para el diluyente correspondiente a los puntos 3.2.1. al 3.2.24. que apliquen según el tipo y origen del solvente	N.A
3.2.30.	Demostración de la Comparabilidad (si aplica). El ejercicio de comparabilidad debe dar cumplimiento a los lineamientos establecidos en el Decreto 1782 del 2014 (Documento Técnico "Recomendaciones para la evaluación de productos bioterapéuticos similares" adoptado por el Comité de Expertos en Estandarización Biológica de la OMS o la Guía de Comparabilidad una vez entre en vigencia)	N.A
3.2.31	Información general de los Dispositivos avalados en el CVL o que cuentan con registro sanitario: Descripción de los materiales, tipo de esterilización, método de desecho, especificaciones de calidad, pruebas de funcionalidad y/o ensamblaje, pruebas de compatibilidad con el producto	N.A

3. MÓDULO 4: INFORMES DE LOS ESTUDIOS NO CLÍNICOS / PRECLÍNICOS

	Parámetro	Folio
4.1.	Reporte tabulado de los estudios preclínicos	2071-2107
	Farmacología	2071-2107
4.2.	Farmacodinamia primaria	2071-2107
4.3.	Farmacodinamia secundaria	2071-2107
4.4.	Seguridad farmacológica	2071-2107
4.5.	Interacciones farmacodinámicas	2071-2107
	Farmacocinética	2071-2107
4.6.	Metodología analítica y validación	2071-2107
4.7.	Absorción	2071-2107
4.8.	Distribución	2071-2107
4.9	Metabolismo	2071-2107
4.10.	Eliminación	2071-2107
4.11.	Interacciones farmacocinéticas	2071-2107
4.12.	Otros estudios	2071-2107
	Toxicología	2071-2107
.13.	Toxicidad de una sola dosis (en orden de especie y de vía de administración)	2071-2107
.14.	Toxicidad de dosis repetida	2071-2107
.15.	Genotoxicidad	2071-2107
4.16.	Carcinogenicidad	2071-2107
4.17.	Toxicidad Reproductiva y del desarrollo	2071-2107
	Otros estudios	N.A.
4.18.	Antigenicidad	N.A.
4.19.	Inmunotoxicidad	N.A.
4.20.	Comparabilidad (si aplica)	N.A.

4. MODULO 5: INFORMES DE LOS ESTUDIOS CLÍNICOS

	Estudios	Folio
5.1.	Lista tabulada de los estudios clínicos que incluya: fase / título del estudio / resumen del estudio	
	Reporte de los estudios clínicos	
5.2.	Reporte de los estudios farmacocinéticos	13865-17300
5.3.	Estudios de biodisponibilidad	13865-17300
5.4.	Estudios de bioequivalencia	13865-17300
5.5.	Estudios de correlación *in vitro – in vivo*	13865-17300

5.6.	Reportes bioanalíticos y métodos bioanalíticos	13865-17300
	Reportes de estudios farmacocinéticos usando biomateriales	13865-17300
5.7.	Estudios de unión a proteínas	13865-17300
5.8.	Estudios de metabolismo hepático e interacciones	13865-17300
5.9.	Reportes de estudios usando otros biomateriales	13865-17300
	Reportes de estudios farmacocinéticos	13865-17300
5.10.	Farmacocinética en voluntarios sanos	13865-17300
5.11.	Farmacocinética en pacientes y estudios de tolerabilidad	13865-17300
5.12.	Factores farmacocinéticos intrínsecos	13865-17300
5.13.	Factores farmacocinéticos extrínsecos	13865-17300
5.14.	Reportes de estudios farmacocinéticos en la población	13865-17300
	Reporte de estudios farmacodinámicos	13865-17300
5.15.	Farmacodinamia en voluntarios sanos Titulo: Resumen:	13865-17300
5.16.	Farmacodinamia en pacientes Titulo: Resumen:	13865-17300
	Estudios de seguridad y eficacia	
5.17.	Reportes de estudios clínicos controlados relacionados con la indicación solicitada Título: **Estudio abierto, aleatorizado, de grupos paralelos y multicéntrico para investigar el efecto de la corrección temprana de la anemia con epoetina beta en la reducción del riesgo cardiovascular en pacientes con anemia renal crónica que no están en terapia de reemplazo renal (CREATE).** Resumen: Se llevó a cabo un estudio aleatorizado abierto con epoetina beta en 605 pacientes en prediálisis (estudio CREATE) que presentaban anemia leve o moderada (concentración de Hb: 11-12.5 g/dL). El objetivo principal era investigar si una corrección de la hemoglobina con valores altos (13-15 g/dL) reduciría la morbilidad cardiovascular (CV) en comparación con el tratamiento estándar de la anemia (con un valor diana de Hb de 10.5-11.5 g/dL). No se observó beneficio alguno con una corrección de Hb con valores altos en comparación con la corrección estándar de la anemia. Por el contrario, se observaron menos episodios en el grupo de tratamiento estándar (47 frente a 58 episodios, RR 0,78; p = 0.20). Se observó una diferencia en el tiempo transcurrido hasta el inicio de la diálisis, favorable al grupo de corrección estándar de la anemia (111 y 127 episodios, mediana del tiempo hasta la diálisis de 41 meses y 36 meses, prueba de rangos logarítmicos p = 0,034, respectivamente), aunque no hubo diferencias en la mediana del aclaramiento de creatinina a lo largo del tiempo entre los dos grupos en estudio. La calidad de vida (evaluada mediante el cuestionario de salud SF-36) mejoró significativamente (p = 0,003) al cabo de 1 año en el grupo con una concentración deseada alta de Hb. Título: **Ensayo abierto, aleatorizado y multicéntrico para investigar el efecto de la corrección de la anemia en la estructura y función cardíaca en pacientes con nefropatía diabética temprana / Protocolo MA16620 (ACORD)** Resumen: Estudio realizado en 172 pacientes con nefropatía diabética incipiente (ACORD), se investigó el efecto de una corrección de la Hb con valores altos (concentración deseada de Hb de 13-15 g/dl) y de una corrección convencional de la Hb (concentración deseada de Hb de 10,5-11,5 g/dl) en la estructura y la función cardíacas. Al final del estudio no había diferencias significativas entre ambos grupos en la variable de valoración principal: el índice de masa ventricular izquierda ajustado respecto del valor basal (p = 0,88). No había diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de tratamiento en cuanto a cambio del valor basal de aclaramiento de la creatinina calculado, tiempo transcurrido hasta el aumento al doble de la	4448-7484 7485-9099 90101-11228 11230-13054 13056-13863

creatinina sérica o un análisis de los pacientes con progresión rápida. La puntuación de salud general según el cuestionario de valoración de la calidad de vida (SF-36) mejoró significativamente (p = 0.04) en el grupo con una concentración deseada alta de Hb.

Título: **Protocolo MF4449: Ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, doble ciego para investigar el efecto de un período de tratamiento de 7 a 9 semanas con epoetina beta (3 x 300 U / kg de peso corporal y semana por vía subcutánea) en comparación con placebo en el control del tumor locorregional después de la radioterapia en pacientes con tumores de cabeza y cuello.**

Resumen:

En un estudio controlado con placebo en el que se utilizó epoetina beta en 351 pacientes con cáncer de cabeza y cuello (estudio ENHANCE), se administró el fármaco para mantener la concentración de hemoglobina en 14 g/dL en las mujeres y en 15 g/dL en los varones. La supervivencia sin progresión locorregional fue significativamente inferior en los pacientes tratados con epoetina beta (RR = 1.62, p = 0.0008). En los resultados y la interpretación de este estudio influyó la confusión introducida por los desequilibrios existentes entre los grupos de tratamiento, en especial en cuanto a la localización tumoral, el tabaquismo y la heterogeneidad de la población en estudio.

Título: **Estudio abierto, aleatorizado, multicéntrico, de dos brazos para investigar el impacto del tratamiento con NeoRecormon® (epoetina beta) en la supervivencia, la calidad de vida, el resultado de la terapia antineoplásica y la anemia en pacientes con cáncer de mama metastásico. Protocolo BA16756 (BRAVE)**

Resumen:

Un estudio controlado, aleatorizado y abierto, en el que se utilizó epoetina beta en 463 pacientes con cáncer de mama metastásico tratadas con quimioterapia (BRAVE) y que se había diseñado para identificar una posible mejora significativa de la supervivencia, no mostró ninguna diferencia significativa entre los grupos de control y de epoetina beta en cuanto a supervivencia global (p = 0.52) o tiempo hasta la progresión tumoral (p = 0.45). Hubo un mayor número de pacientes del grupo de control (64/232; 27.6%) que del grupo de epoetina beta (40/231; 17.3%) que fueron tratadas con transfusiones o presentaron episodios de anemia grave (p = 0.009), lo que refleja la eficacia del tratamiento con epoetina beta para prevenir las transfusiones mediante un aumento efectivo de la hemoglobina.

Hubo un mayor porcentaje de pacientes tratadas con epoetina beta que experimentaron episodios tromboembólicos (ETE) durante el estudio que en el grupo de control (13% frente a 6%), y el tiempo transcurrido hasta los ETE fue inferior en el grupo de epoetina beta que en el de control (p = 0.008). Sin embargo, el porcentaje de pacientes que sufrieron ETE graves (3% en el grupo de control frente a 4% en el de epoetina beta) o ETE letales (2% en cada grupo) fue comparable.

Título: **Manejo de la anemia bajo radioterapia (MARCH): un estudio abierto, aleatorizado y multicéntrico del efecto de NeoRecormon® sobre el resultado del tratamiento en pacientes con cáncer de cuello uterino avanzado en estadio IIB-IVA tratados con radioquimioterapia primaria simultánea (radioterapia más cisplatino).**

Resumen:

Estudio aleatorizado, comparativo, sin enmascaramiento, en el que se utilizó epoetina beta en 74 pacientes con cáncer de cuello uterino tratadas con radioquimioterapia (estudio MARCH), no se observó una correlación entre el aumento de la Hb y la reducción de los fracasos terapéuticos (respuesta a la radioquimioterapia). En consecuencia, se decidió no pasar a la segunda fase del estudio.

Título: **Metaanálisis con la inclusión de todos los estudios clínicos controlados en pacientes con cáncer y anemia tratados con epoetina beta (12 estudios con un total de 2301 pacientes).**

Resumen:

	Los resultados de este metaanálisis confirman la eficacia conocida de epoetina beta para elevar las concentraciones de hemoglobina y reducir el riesgo de necesitar transfusiones de sangre. En la población global, en la que también estaban incluidos pacientes con valores iniciales de Hb de hasta 13 g/dl, no se observó un aumento estadísticamente significativo del riesgo de muerte en el grupo de la epoetina beta en comparación con el grupo de referencia (RR: 1,13; IC 95 %: 0,87 a 1,46; p = 0,34). En los pacientes con una Hb inicial ≤11 g/dl, la HR de la supervivencia global fue de 1,09 (IC 95 %: 0,80 a 1,47; p = 0,58). Por lo que respecta al tiempo transcurrido hasta la progresión de la enfermedad, la HR fue de 0,85 (IC 95 %: 0,72 a 1,01; p = 0,07) en la población global de pacientes. Al limitar el análisis a los pacientes con una Hb inicial ≤11 g/dl, la HR fue de 0,80 (IC 95 %: 0,65 a 0,99; p = 0,04). Este metanálisis también confirmó el aumento de la tasa de eventos tromboembólicos (ETE) registrados (v. 2.6.1 Reacciones adversas), con una tasa de ETE del 7% en el grupo de la epoetina beta, frente al 4% en el grupo de referencia.	
5.18.	Reportes de estudios clínicos no controlados Título: **Reporte de eventos adversos para Epoetina beta** Resumen: Este informe proporciona un metanálisis de los datos de eventos adversos observados en 34 ensayos clínicos con epoetina beta. La epoetina beta se administró por vía intravenosa o subcutánea en pacientes con insuficiencia renal terminal, en pacientes con insuficiencia renal aún no y por someterse a terapia de diálisis (prediálisis) o prevención de anemia inducida por malignidad o quimioterapia de enfermedad maligna. Otras indicaciones estudiadas fueron la estimulación de la eritropoyesis para aumentar el rendimiento de sangre autóloga donada por pacientes programados para cirugía electiva y el tratamiento de la anemia del prematuro. Además, se consideró la experiencia posterior a la comercialización para la anemia renal (desde 1990) y la donación de sangre autóloga (desde 1994). La población analizada en anemia renal consistió en 3697 pacientes de 22 estudios que recibieron tratamiento con epoetina beta. Más de 1800 pacientes fueron tratados durante más de 1 año y casi 100 pacientes mayores de 3 años. La observación total cubre aproximadamente 4000 años-paciente. Dos estudios emplearon grupos de control placebo / no tratados, uno de los cuales se observó durante aproximadamente un año. En indicaciones oncológicas, 610 pacientes fueron tratados con epoetina beta en 5 estudios, 4 de los cuales fueron controlados. La exposición total fue de 184 años-paciente. Un estudio controlado (52 pacientes bajo epoetina beta) se ocupó de la evitación de transfusiones en cirugía de cáncer. En la donación de sangre autóloga, 341 pacientes fueron tratados con epoetina beta, que representa 53 años-paciente investigados en 3 estudios controlados. En la anemia del prematuro se realizaron 3 estudios (2 de ellos controlados) que incluyeron 213 neonatos tratados con epoetina beta que representa 20 años-paciente.	3820-4446
5.19.	Referencias bibliográficas	2077-2107
5.20.	Comparabilidad (Si aplica)	N.A.

Información del estudio fase III / estudio pivotal **Título:** Estudio abierto, aleatorizado, multicéntrico, de dos brazos para investigar el impacto del tratamiento con NeoRecormon® (epoetina beta) sobre la supervivencia, la calidad de vida, el resultado del tratamiento antineoplásico y la anemia en pacientes con cáncer de mama metastásico. Protocolo BA16756 (BRAVE)	11230-13054

Diseño del estudio clínico	Grupo abierto, aleatorizado, multicéntrico de dos brazos
Duración del estudio	29 de noviembre de 2020 a 16 de julio de 2006
Comparador	Tratamiento estándar (transfusiones según estándar de cuidado)
Número de participantes	463
Población estudiada (criterios clave de inclusión y de exclusión)	Pacientes adultos (≥ 18 años) con evaluable, metastásico, M1 cáncer de mama (medible o no medible, cualquier T, cualquier N), un Nivel de Hb <12.9 g / dL y

	programado para comenzar la quimioterapia basada en antraciclina y / o taxano.
Diseño estadístico de análisis de resultados	Todos los puntos finales de eficacia relacionados con la oncología, como la supervivencia general, respuesta tumoral, supervivencia libre de progresión, y han sido probadosutilizando una prueba de rango de registro de dos lados al nivel de 5% α. Adicionalmente análisis de regresión de Cox univariados y múltiples han sido realizado. Se ha resumido la incidencia general de muertes descriptivamente.
Desenlaces primarios y secundarios	Los pacientes elegibles fueron asignados al azar de manera centralizada a uno de los dos brazos de tratamiento para comenzar la terapia antineoplásica con taxanos y / o antraciclinas (según lo prescrito por el médico tratante) y recibir NeoRecormon® (dosis inicial de 30,000 UI sc una vez por semana) o tratamiento estándar (transfusiones como por estándar de atención) durante 24 semanas. La presión arterial, los parámetros de hierro, los parámetros de hematología y los parámetros de laboratorio de seguridad se evaluaron al inicio del estudio y cada 3-4 semanas durante el período de tratamiento de 24 semanas. Los parámetros de hematología también se evaluaron en la semana 5. La medición del tumor se realizó cada 6-8 semanas dependiendo del programa de quimioterapia para las lesiones medibles y en cualquier momento se sospechó la progresión de las lesiones no medibles. La terapia de hierro y las transfusiones se administraron según se requirió y los medicamentos concomitantes y los eventos adversos se registraron de forma continua durante todo el proceso. El cuestionario de calidad de vida FACT-An se completó al inicio del estudio, cada 6-8 semanas durante el período de tratamiento y al final de la semana 24 de tratamiento. En esta visita, los pacientes recibieron un examen clínico completo. Luego, los pacientes entraron en una fase de seguimiento, durante la cual se evaluaron el estado de supervivencia y la progresión del tumor. El seguimiento se realizó cada 3 meses después de la finalización de la fase de tratamiento hasta 24 meses después de que se inscribió al último paciente (final del estudio).
Resultados	No hubo diferencias estadísticamente significativas entre el control y los brazos de epoetina beta con respecto a la supervivencia general (valor p de rango logarítmico = 0,5221) con una mediana de tiempo de muerte muy similar (control, 15,5 meses; epoetina beta, 15,5 meses). Los análisis de robustez de regresión de Cox univariados y múltiples proporcionaron resultados consistentes con el análisis general. La selección hacia atrás de las variables de pronóstico con un impacto en la supervivencia general fueron hemoglobina basal (HR = 0.847; p = 0.0010), estado de rendimiento de la OMS (HR = 1.481; p <0.0001), proteína C reactiva al inicio (HR = 1.047; p < 0.0001), estado del receptor hormonal (HR = 0.758; p = 0.0385) y la presencia de enfermedad medible (lesiones objetivo) (HR = 1.439; p = 0.0057). Un total de 222 pacientes (95,7%) en el brazo de control registraron un evento de progresión en comparación con 220 pacientes (95,2%) en el brazo de epoetina beta. No

	hubo diferencias estadísticamente significativas en la mediana del tiempo hasta la progresión o la muerte entre los brazos de tratamiento control (5,4 meses) y epoetina beta (4,9 meses) (logrank valor de p = 0.4472). Los análisis de sensibilidad en los que la muerte no se registró como un evento de progresión proporcionaron resultados muy similares al análisis general. Además, los análisis de robustez evalúan el "tratamiento" la supervivencia libre de progresión en la cual los eventos de progresión (incluida la muerte) que ocurrieron más de 30 días después de la última dosis del tratamiento de prueba fueron censurados demostraron un porcentaje similar de control (56.9%) y pacientes con epoetina beta (59.7%) con un evento de progresión durante el tratamiento de prueba o dentro de los 30 días posteriores a la última dosis de tratamiento de prueba. No hubo diferencias significativas entre los tratamientos con respecto a la mediana del tiempo hasta el evento (5,4 meses frente a 4,6 meses en los brazos de control y epoetina beta, respectivamente; logrank valor p = 0.3563). Los análisis de regresión de Cox univariados y múltiples identificaron dos variables de pronóstico con un impacto en la supervivencia libre de progresión; número de sitios con lesiones al inicio del estudio (HR = 1.159; p <0,0001) y proteína C reactiva al inicio (HR = 1,041; p = 0,0003). Los análisis exploratorios sobre supervivencia y supervivencia libre de progresión mostraron un patrón de censura muy similar que indica que no hay sesgo entre los brazos de tratamiento con respecto a los eventos censurados. No se encontró correlación entre la Hb máxima durante el tratamiento y la supervivencia o la supervivencia libre de progresión o entre el último valor de Hb y la supervivencia o la supervivencia libre de progresión. Sin embargo, los análisis demostraron una correlación aparente entre el AUC de hemoglobina y la supervivencia (p = 0,0022) o la supervivencia libre de progresión (p = 0,0344). Este hallazgo indicó que los pacientes con un AUC de hemoglobina alto (alto aumento con respecto al valor basal) tuvieron una mayor supervivencia o supervivencia libre de progresión en comparación con otros subgrupos de pacientes. Sin embargo, el análisis fue confundido por el valor pronóstico de los altos aumentos de Hb y el resultado. Un mayor número de pacientes en el grupo de control (64/232; 27,6%) tuvieron transfusiones y eventos anémicos graves en comparación con el grupo de epoetina beta (40/231; 17,3%), lo que refleja la eficacia del tratamiento con epoetina beta con respecto a la prevención de la transfusión. por aumento efectivo de la hemoglobina. Los análisis de tiempo hasta el evento demostraron una diferencia estadísticamente significativa entre los dos brazos de tratamiento (p = 0.0088). Los análisis de robustez de la supervivencia, la supervivencia libre de progresión y la transfusión o la supervivencia libre de anemia severa en subgrupos de pacientes

	confirmaron los resultados generales del estudio sin diferencias importantes en el riesgo de muerte, progresión y transfusión o anemia severa entre los brazos del estudio en la mayoría de individuo subgrupos evaluados. De los 463 pacientes incluidos en el análisis ITT, un total de 143 pacientes en el brazo de control y 152 pacientes en el brazo de epoetina beta tenían al menos una lesión medible al inicio del estudio y se incluyeron en los análisis de la mejor respuesta tumoral global. De estos, 41 pacientes en el brazo de control (28,7%) y 35 pacientes en el brazo de epoetina beta (23,0%) lograron una respuesta tumoral (respuesta completa o respuesta parcial). Resultados de seguridad Durante el tratamiento y el período de seguimiento, la tasa de mortalidad fue similar en ambos brazos de tratamiento. Un total de 168/231 pacientes (73%) en el brazo de control del estudio y 169/231 pacientes (73%) en el brazo de epoetina beta murieron durante el tratamiento y el período de seguimiento (o dentro de los 30 días posteriores a la última dosis de estudio de tratamiento). No hubo diferencias obvias entre los brazos de tratamiento con respecto a los motivos de la muerte, siendo la progresión de la enfermedad más común del cáncer de mama metastásico subyacente. Los investigadores del estudio consideraron que ninguna de las muertes en los grupos de estudio de control o de epoetina beta estaba relacionada con el tratamiento.
Información complementaria	N.A.
Conclusiones	El tratamiento con epoetina beta 30,000 UI una vez por semana resultó en un aumento significativo de la Hb en pacientes con cáncer de seno metastásico y una Hb al inicio del estudio <13 g / dL que estaban recibiendo quimioterapia basada en antraciclina o taxano. Este estudio, originalmente diseñado para mostrar una mejora en la supervivencia general en pacientes que reciben epoetina beta en comparación con los pacientes que reciben atención estándar (transfusiones de sangre según sea necesario), no cumplió con su objetivo principal del estudio, pero tampoco mostró un impacto negativo en la supervivencia en esta cohorte de pacientes. Tampoco hubo un impacto negativo en la supervivencia libre de progresión, pero, en línea con el hallazgo de una reducción significativa de la transfusión, se observó una mejora muy significativa en la supervivencia libre de transfusión. No se observaron hallazgos de seguridad nuevos e inesperados en este estudio realizado fuera de la etiqueta actual de NeoRecormon®. Por lo tanto, los resultados de este estudio no cambian la evaluación general de riesgo / beneficio de NeoRecormon® dentro de sus indicaciones autorizadas.
Información del estudio fase III / estudio pivotal **Título:**	7485-9099

Un ensayo abierto, aleatorizado, multicéntrico para investigar el efecto de la corrección de la anemia en la estructura y función cardíaca en pacientes con nefropatía diabética temprana / Protocolo MA16620 (ACORD)	
Diseño del estudio clínico	Estudio abierto, aleatorizado, multicéntrico, de grupos paralelos
Duración del estudio	06 de septiembre de 2002-15 de julio de 2005
Comparador	Ninguno
Número de participantes	172
Población estudiada (criterios clave de inclusión y de exclusión)	Pacientes adultos con diabetes mellitus, anemia moderada e insuficiencia renal en etapa temprana.
Diseño estadístico de análisis de resultados	Un análisis del modelo de covarianza con IMVI basal como cofactor se utilizó para evaluar el cambio desde el inicio en la primaria punto final, IMVI. Para los parámetros secundarios, índices de volumen sistólico y diastólico ventricular izquierdo, fracción de eyección y acortamiento fraccional después de 15 meses de terapia, se realizó un análisis de modelo de covarianza similar al del IMVI. El porcentaje de pacientes con niveles estables de hemoglobina entre 13 y 15 g / dl se evaluó mediante una prueba de $\chi 2$ con corrección de Schouten. Todas las demás variables se analizaron de forma exploratoria. Para la calidad de vida, se realizó un análisis de covarianza basado en la puntuación media total de las subescalas SF-36 al final del estudio, utilizando la línea de base como cofactor. La seguridad se analizó utilizando el cambio de las tablas de referencia a lo largo del tiempo para los parámetros de laboratorio y de signos vitales, y las tablas de frecuencia para eventos adversos.
Desenlaces primarios y secundarios	Se obtuvo el consentimiento informado por escrito para la selección de elegibilidad y el ingreso al estudio para pacientes con nefropatía diabética temprana y anemia moderada. En el examen de detección, se documentó el historial médico, se realizó un examen físico general y se registraron el peso corporal, la altura, la frecuencia cardíaca y la presión arterial. El tipo de diabetes y la retinopatía diabética se registraron en la historia del paciente. Los pacientes elegibles fueron asignados al azar a a) recibir una dosis inicial de 2.000 UI de epoetina beta administrada por vía subcutánea una vez por semana para alcanzar y mantener una meta de hemoglobina (Hb) entre 13 y 15 g / dL, con un aumento objetivo mínimo de 1.0 g / dL, o b) reciba su tratamiento estándar y solo comience el tratamiento con epoetina beta para la corrección de la anemia si la Hb fue <10.5 g / dL en dos visitas consecutivas en un intervalo de dos semanas o si el nivel de Hb cayó por debajo de 10 g / dL en una sola determinación. Tratamiento con epoetina beta se inició a una dosis de 2,000 UI, para alcanzar y mantener un nivel de Hb objetivo de 10.5-11.5 g / dL. Todos los pacientes debían visitar el centro en el cribado, semana 6, mes 3 y, posteriormente, cada tres meses para evaluar los eventos adversos, los signos vitales y los parámetros de laboratorio. El estado del hierro se evaluó en el cribado, cada seis semanas durante la fase de corrección y posteriormente cada tres meses. Un

	examen ecocardiográfico, monitoreo de la presión arterial de 24 h y una recolección de orina de 24 h se realizaron en el cribado, el mes 6 y al final del estudio. La HbA1C, el colesterol total, el colesterol LDL, HDL y los triglicéridos se midieron en el cribado, los meses 6 y 15. Los anticuerpos anti-EPO y el cuestionario de calidad de vida (SF-36) se midieron al inicio y a los 15 meses. Además, los pacientes en el Grupo 1 visitaron el centro cada dos semanas durante la fase de corrección (aproximadamente tres meses) para evaluar la Hb y el ajuste de la dosis. Los pacientes en el Grupo 2 tuvieron visitas adicionales cada dos semanas cuando comenzaron el tratamiento con epoetina beta para la corrección de la anemia.
Resultados	RESULTADOS DE EFICACIA: Las características demográficas de los pacientes en los dos grupos de tratamiento al inicio del estudio con respecto a la edad, la raza, el sexo y la altura coincidieron bien. El peso medio de los pacientes en el Grupo 1 al inicio del estudio fue mayor en comparación con los pacientes en el Grupo 2, posiblemente reflejando el mayor porcentaje de pacientes en este grupo de tratamiento con diabetes tipo II (73% vs 65%). No hubo diferencias relevantes entre los grupos con respecto a las características basales de la enfermedad o la terapia previa. La eficacia del tratamiento con epoetina beta con Respecto al aumento de los niveles de hemoglobina se mostró por las diferentes tasas de respuesta en los dos grupos de tratamiento. Los pacientes en el Grupo 1 alcanzaron los niveles objetivo promedio de Hb después de aproximadamente 3 meses de tratamiento con epoetina beta, la Hb media al final del estudio en el Grupo 1 fue de 13.4 g / dL. En el grupo 2, donde los pacientes recibieron epoetina tratamiento beta solo cuando su nivel de hemoglobina cayó por debajo de 10.5 g / dL para mantener un nivel objetivo de hemoglobina de 10.5-11.5 g / dL, el nivel medio de Hb al final del estudio fue de 11.9 g / dL. Ambos grupos de estudio coincidieron bien en términos de IMVI al inicio (la IMVI media al inicio fue de 113.3 g / m2 en el Grupo 1 y 116 g / m2 en el Grupo 2). Al mes 15 (final del estudio) no hubo diferencias significativas con respecto al parámetro primario, el IMVI ajustado basal (p = 0,8811). Sin embargo, se demostró que el IMVI medio era estable durante todo el estudio. En cuanto al criterio de valoración ecocardiográfico primario, no hubo diferencias estadísticamente o clínicamente relevantes en todos los parámetros ecocardiográficos secundarios y exploratorios entre los dos grupos de estudio; LVESI, LVEDVI, LVEF, FS, geometría ventricular izquierda, LVPWT, LVEDD, LVH, RWT, dilatación del VI y disfunción sistólica del VI desde el inicio hasta el mes 15. La presión arterial se mantuvo bien hasta el final del estudio con una presión arterial media de 136/75 mmHg en el Grupo 1 y 134/77 mmHg en el Grupo 2 que cumple los criterios establecidos para la presencia de HVI (IMVI> 110 g / m2 para mujeres y> 130 g / dL para hombres). En consecuencia, los criterios para la HVI concéntrica solo se cumplieron en un 25% de los pacientes en el Grupo 1

	y el 22% de los pacientes en el Grupo 2, respectivamente, los criterios para la HVI excéntrica en un 21,6% en el Grupo 1 y el 17,1% en el Grupo 2. Al inicio del estudio, utilizando la ecuación Cockcroft Gault, los pacientes en el Grupo 1 tenían una función renal comparable (aclaramiento de creatinina medio calculado de 56,1 ml / min en comparación con 50,9 ml / min en el Grupo 2). La función renal disminuyó en un grado similar en ambos brazos de tratamiento durante el transcurso del estudio (6,7 ml / min en el Grupo 1 y 5,5 ml / min en el Grupo 2). Los análisis primarios para el IMVI y el aclaramiento de creatinina se confirmaron mediante análisis multivariados. Para el IMVI, se detectó una diferencia de 6 g / m2 a favor del grupo 1. Esto constituyó una tendencia en el modelo multivariante que respaldaba firmemente que al menos no había una tendencia negativa para el IMVI en el grupo de corrección de Hb alta (Grupo 1). Además, los análisis multivariados no mostraron ninguna diferencia entre los dos grupos de tratamiento con respecto a la función renal. No se observaron diferencias entre el Grupo 1 y el Grupo 2 con respecto a los puntajes de los parámetros de calidad de vida SF-36, con la excepción del puntaje de Salud general que sugirió una ligera mejoría durante la duración del estudio para los pacientes en el Grupo 1. Resultados de seguridad En general, el 70.5% de los pacientes del Grupo 1 (62/88) y el 69.5% de los pacientes del Grupo 2 (57/82) experimentaron al menos un evento adverso durante el estudio. Los eventos informados con más frecuencia en el Grupo 1 y el Grupo 2 fueron hipertensión (17%; 15/88 versus 11%; 9/82, respectivamente), edema periférico (9%; 8/88 versus 11%; 9/82, respectivamente) e insuficiencia renal (6%; 5/88 versus 6%; 5/82, respectivamente). Se notificó nasofaringitis en el 6% (5/88) de los pacientes del Grupo 1 en comparación con el 1% (1/82) de los pacientes del Grupo 2 mientras las úlceras cutáneas que no fueron reportados en el Grupo 1 fueron reportados por el 6% (5/82) de los pacientes del Grupo 2. El evento adverso más común que el investigador consideró relacionado con el tratamiento con epoetina beta fue la hipertensión, notificada en ocho pacientes (9%) en el Grupo 1 y un paciente (1%) en el Grupo 2. La mayoría de los eventos adversos fueron leves o moderado en intensidad. Cuatro pacientes en el Grupo 1 experimentaron cuatro eventos adversos potencialmente mortales (infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca aguda, cáncer de vías biliares, cáncer colorrectal), mientras que tres pacientes en El grupo 2 experimentó tres eventos adversos potencialmente mortales (aterosclerosis, hemorragia gastrointestinal, hipoglucemia). El veinticuatro por ciento de los pacientes en cada grupo de tratamiento experimentó al menos un evento adverso grave durante el estudio, el SAE más común fue la insuficiencia renal informada en tres pacientes

	(4%) del Grupo 2 y un paciente (1%) del Grupo 1. Tres pacientes del Grupo 1 experimentaron 3 eventos adversos graves (hipertensión, infarto de miocardio, trombosis venosa profunda) que el investigador consideró relacionados con el tratamiento del ensayo. Un paciente en el Grupo 1 se retiró prematuramente del estudio como resultado de astenia y un paciente en el Grupo 2, fue retirado prematuramente del ensayo como resultado de aterosclerosis. Ninguno de estos eventos adversos se consideró relacionado con el tratamiento del ensayo por parte del investigador. Tres pacientes, todos los cuales fueron asignados al azar al Grupo 2, murieron. Las muertes fueron consecuencia de neumonía, aterosclerosis de las arterias coronarias y encefalopatía hipoglucémica, respectivamente. Ninguna de las muertes se consideró relacionada con el tratamiento de prueba por el investigador. No hubo diferencias clínicamente relevantes entre los grupos de tratamiento con respecto al cambio desde el valor basal en el parámetro del laboratorio clínico y no hubo diferencias entre los grupos de tratamiento con respecto a las anomalías de laboratorio marcadas o los datos de signos vitales. Un paciente, aleatorizado al Grupo 2, fue anti-EPO positivo al final del estudio después del tratamiento con epoetina beta.
Información complementaria	N.A.
Conclusiones	Este estudio fue diseñado para investigar el efecto de la corrección de anemia temprana y completa versus la corrección de anemia tardía y parcial con epoetina beta en la estructura y función cardíaca. Una vez que el tratamiento semanal con epoetina beta dio como resultado un aumento altamente significativo en la Hb, pero no hubo una diferencia estadísticamente significativa en el parámetro de eficacia primario del estudio, el cambio desde el IMVI ajustado al inicio del estudio hasta el mes 15, entre los grupos de estudio. No se mostraron diferencias estadísticamente o clínicamente relevantes entre los dos grupos de tratamiento para los parámetros ecocardiográficos secundarios y para la función renal durante el período de estudio. El tratamiento con epoetina beta una vez a la semana fue seguro en términos de efectos adversos. y el perfil de eventos adversos graves y no hubo hallazgos de seguridad nuevos o inesperados que no estén reflejados en el perfil de seguridad conocido de epoetina beta.

5. MODULO 6: INFORMACIÓN POSCOMERCIALIZACIÓN

	Resumen	Folio
Información de Seguridad o Alertas	Aplasia pura de glóbulos rojos causada por anticuerpos anti-eritropoyetina asociados con la terapia con eritropoyetina, incluido NeoRecormon ha sido reportada. Se ha demostrado que estos anticuerpos reaccionan de forma cruzada con todas las proteínas eritropoyéticas, y los pacientes sospechosos o confirmados de tener anticuerpos neutralizantes contra la eritropoyetina no deben	

	cambiarse a NeoRecormon. Una disminución paradójica en la hemoglobina y el desarrollo de anemia severa asociada con recuentos bajos de reticulocitos deberían provocar la interrupción del tratamiento con epoetina y realizar pruebas de anticuerpos anti-eritropoyetina ". CDS Sección 4.1 Almacenamiento: "Almacenar en un refrigerador (2 ° C - 8 ° C). Conservar el vial / jeringa precargada en el embalaje exterior para protegerlo de la luz. Para el uso ambulatorio, el paciente debe retirar el producto no reconstituido del refrigerador y almacenarlo a temperatura ambiente (no superior a 25 ° C) durante un solo período de hasta 5 días. Dejar la solución reconstituida fuera del refrigerador debe limitarse al tiempo necesario para preparar las inyecciones " Las epoetinas son factores de crecimiento que estimulan principalmente la producción de los glóbulos rojos. Los receptores de eritropoyetina pueden expresarse en la superficie de una variedad de células tumorales. Al igual que con todos los factores de crecimiento, existe la preocupación de que las epoetinas puedan estimular el crecimiento de cualquier tipo de malignidad. Un estudio clínico controlado en el que se administró epoetina beta a pacientes con cáncer de cabeza y cuello, mostró una supervivencia libre de progresión locorregional más corta en pacientes que recibieron epoetina beta. Otro estudio clínico en cáncer de mama diseñado para mostrar un efecto positivo de epoetina beta en la supervivencia general en comparación con los controles no tratados, no mostró efectos estadísticamente significativos en términos de supervivencia general o progresión tumoral.	
Historial Comercial	La epoetina beta recibió por primera vez la aprobación de comercialización en Alemania el 14 de febrero de 1990, bajo el nombre de marca Recormon, que marca la EII. La epoetina beta se aprobó por primera vez en la Unión Europea a través del Procedimiento Aprobado Centralmente (CAP) en julio de 1997 bajo el nombre comercial NeoRecormon®. En el DLP de este PBRER (13 de febrero de 2019), la epoetina beta había sido aprobada en 127 países de todo el mundo. Acciones relacionadas con la experiencia de marketing Durante el intervalo de informe cubierto por este PBRER, el TAC ni ninguna autoridad de salud tomaron medidas por razones de seguridad (incluidas las actividades de gestión de riesgos). Roche adquirió epoetina beta de Boehinger Ingelheim a fines de 1997. Por lo tanto, la exposición acumulativa está disponible desde 1998 en adelante. Los datos están disponibles a intervalos mensuales, por lo tanto, el informe anual incluye registros desde el 1 de febrero hasta el 31 de enero del año siguiente. Los datos de los socios de MAH / licencias externas en Chipre, Indonesia, Arabia Saudita se incluyen en el total. Empíricamente, el 10% de las presentaciones de 10,000 IU PFS y el 100% de las presentaciones de 20,000 y 30,000 se usan en oncología. Se supone que todas las demás presentaciones se usan principalmente para pacientes con anemia renal. Las dosis diarias definidas y la duración del tratamiento varían según la indicación (60 - 1,600 UI / kg de peso corporal), en este informe se han utilizado 468,000 UI / paciente / año equivalente para calcular la exposición de pacientes con anemia inducida por quimioterapia y 324,480 UI / paciente / año para la exposición de pacientes con	

	anemia renal. Consulte la Sección 5.2.3 para más análisis sobre el uso posterior a la autorización en poblaciones especiales.	
Reportes de experiencia postmercadeo	5.2.2.1 Exposición acumulativa de la experiencia de marketing La exposición estimada a Neorecormon a través del suministro comercial para el período comprendido entre el 1 de enero de 1998 y el 31 de enero de 2019 asciende a aproximadamente 5,4 millones de pacientes años 5.2.2.2 Exposición a intervalos de la experiencia de marketing En el intervalo de informe del 14 de febrero de 2018 al 13 de febrero de 2019, se estimó una exposición de aproximadamente 222,300 años de pacientes para Neorecormon Tabla 4 a partir de la experiencia de marketing.	

Tabla 4. Exposición a intervalos de la experiencia de marketing

Exposición estimada del paciente	Anemia Oncológica	Anemia Renal
EEA	23,497	67,649
RoW	7,108	124,042
Total	**30,605**	**191,690**

Durante el intervalo de informe, las siguientes fuentes no identificaron información relevante relacionada con la seguridad:
-Análisis agrupados o metanálisis de ensayos clínicos aleatorios que usan epoetina beta.
-Ensayos clínicos respaldados por Roche (incluidos los estudios iniciados por el investigador) epoetina beta.

A partir de fuentes espontáneas y solicitadas posteriores a la comercialización durante el intervalo PBRER, se recibieron 47 casos con 129 eventos por indicaciones asignadas al grupo de indicación fuera de etiqueta.

Se recibieron cuatro casos que informaron seis eventos de fuentes solicitadas posteriores a la comercialización (estudio MAP-TH-8596, Tailandia), y todos informaron la indicación no autorizada de SMD. Un total de 43 casos que informaron 123 eventos se informaron espontáneamente y en 35 de estos 43 casos, los pacientes recibieron epoetina beta para SMD. La mayoría de los eventos informados espontáneamente (122/123) no fueron graves e incluyeron PT "Uso no indicado", "Ningún evento adverso" (n ° 38 cada uno) y "Problema de uso intencional del producto" (n ° 36). No se identificaron nuevas preocupaciones o señales de seguridad con el uso fuera de etiqueta de epoetina beta durante el intervalo de informe.

Teniendo en cuenta la información consignada previamente, es necesario que se allegue la información acerca del comportamiento pos comercialización del producto en los países donde se han autorizado y/o comercializado. Esta información puede ser presentada como:

- Estudios fase IV y/o
- Resúmenes con análisis de los informes periódicos de seguridad (PBRER, PSUR, otros) En caso de ser una renovación se debe presentar la información pos comercialización en Colombia, consolidada y con el respectivo análisis.

Parámetro a estudiar	Título	Resumen del estudio	Folio
N.A.	N.A.	N.A.	N.A.
N.A.	N.A.	N.A.	N.A.

N.A.	N.A.	N.A.	N.A.
N.A.	N.A.	N.A.	N.A.
N.A.	N.A.	N.A.	N.A.

6. MODULO 7: PLAN GESTION DE RIESGO

7.1. Generalidades del medicamento

Módulo	Característica/ Aspecto	Descripción	Folio
Información sobre el principio activo	**7.1.1** Grupo fármaco-terapéutico según clasificación ATC)	B03XA	
	7.1.2 Mecanismo de acción	La epoetina beta es una eritropoyetina humana recombinante (rHuEPO) producida por tecnología de ADN recombinante en la línea celular de ovario de hámster chino. La epoetina beta es idéntica en su composición de amino ácidos y carbohidratos a la eritropoyetina que ha sido aislada de la orina de pacientes anémicos. La eritropoyetina (EPO) es una glicoproteína que, como el factor de crecimiento, estimula la formación de eritrocitos a partir de sus progenitores Actúa como un factor estimulante de la mitosis y como hormona de diferenciación. Se ha demostrado la eficacia biológica de epoetina beta, después de la administración intravenosa (I.V) y subcutánea en varios modelos animales in vivo (ratas normales y urémicas, ratones con policitemia y perros). Después de la administración de epoetina beta, el número de eritrocitos, los valores de Hb (hemoglobina) y los recuentos de reticulocitos aumentan, así como la tasa de incorporación celular del hierro. La eritropoyetina es un factor de crecimiento que estimula principalmente la producción de células de la línea roja. Los receptores de eritropoyetina (EPOR) pueden ser expresado en la superficie de una variedad de células tumorales. Epoetin beta está disponible en forma de polvo y solvente para solución inyectable y como solución inyectable (jeringas precargada) para administración intravenosa (I.V.) y como inyecciones subcutáneas (S.C.). *cRMP v 1.0. Tabla 1. Product Overview. Página 5*	17311
Información sobre el medicamento	**7.1.3** Fecha y país de la primera autorización en el mundo (si aplica)	Febrero 14, 1990 Alemania. *PBRER 14th Feb 2018 to 13th Feb 2019. Executive summary Página 2.*	17301

	7.1.4 Fecha y país del inicio de la comercialización en el mundo (si aplica)	Febrero 14, 1990 Alemania *PBRER 14th Feb 2018 to 13th Feb 2019. Executive summary Página 2*	
	7.1.5 Nombres comerciales del producto a los cuáles les aplica este PGR (cuántos y cuáles).	NeoRecormon/Recormon	17310
Información administrativa del PGR:	**7.1.6** Fecha de corte del PGR	Junio 2015	17310
	7.1.7 PGR inicial o actualización	Inicial	17310
	7.1.8 Número de la versión del PGR.	1.0	17310

7.2. Especificaciones de seguridad: Sinopsis del perfil de seguridad

Módulo	Característica/ Aspecto	Descripción	Folio
Epidemiología de la(s) patología(s) incluidas en la(s) indicación(es) y población diana.	**7.2.1** Descripción de la incidencia, prevalencia, mortalidad, comorbilidades, población en riesgo.	**1. Anemia Renal** - Incidencia El USRDS de 2013 informó que México (Jalisco), Estados Unidos, Taiwán y Japón tenían las tasas de incidencia más altas para ERET a 527, 362, 361 y 295 pmp respectivamente. Tasas de menos de 100 pmp se presentaron en Escocia, Colombia, Finlandia, Rusia y Bangladesh. En el Reino Unido, la incidencia anual de ERET se ha duplicado en la última década para alcanzar alrededor de 100 pacientes nuevos pmp (Registro Renal del Reino Unido) pero esto todavía está muy por debajo del promedio europeo (aproximadamente 135 pmp) y tasas en los Estados Unidos (336 pmp; Sistema de datos renales de Estados Unidos). Se espera que la tendencia del Reino Unido en ERET, como las tendencias en otros países más desarrollados, continúan aumentando a una tasa anual de alrededor del 5 al 8%. Este aumento se debe al envejecimiento de la población y a la epidemia mundial de diabetes tipo 2 mellitus Los ancianos tienen una tasa más alta de ERET que la población más joven (por ejemplo, En Estados Unidos 1,707 pmp para mayores de 75 años, en comparación con 357 pmp para todas las edades). Además, la proporción de todos los pacientes con ERET con diabetes en los EE. UU., Japón y Europa, son 44%, 38% y entre 20-36%, respectivamente. - Prevalencia Ha habido un aumento global en la	17341-17349

Módulo	Característica/ Aspecto	Descripción	Folio
		prevalencia de Enfermedad renal crónica ERC que se refleja en el mayor número de pacientes con enfermedad renal en etapa terminal (ERET) tratados con terapia renal de reemplazo (TSR; diálisis o trasplante). En el 2013 el informe anual del Sistema de datos de enfermedades renales de Estados Unidos (USRDS 2013) proporciona datos detallados relacionados con el prevalencia e incidencia de ERET en 42 países. Taiwán, Japón y Estados Unidos informan las tasas de prevalencia más altas de ERET en 2,584, 2,309 y 1,924 por millón población (pmp), respectivamente. En contraste, Filipinas, Bangladesh y Rusia informan las tasas de prevalencia más bajas, a 152, 192 y 196 pmp, respectivamente. Los países europeos, incluido el Reino Unido, Francia, Italia y España informan tasas de prevalencia diferentes, 871, 1.075 y 1.075 respectivamente. En Estados Unidos datos de adultos (≥65 años) 3.406 que participan en la encuentra nacional de salud y en los exámenes de nutrición de (NHANES, por sus siglas en inglés) durante 1999-2004 fueron investigados para determinar la prevalencia de la ERC en estadio 3 [Tasa de filtración glomerular (TFG) de 30–59 ml / min / 1,73 m2. La prevalencia general de la ERC en estadio 3 o mayor fue 36,1%. Una menor prevalencia (6,8%) de ERC estadios 3-5 (TFGe <60 ml / min) se informó en una población española (n = 2746; edad media de 50 años) estudio durante 2004 a 2008. Se realizó una encuesta a gran escala en 451,548 sujetos italianos en 2003. Prevalencia general de ERC etapa 3-5 (TFGe <60 ml / min / 1,73 m2) fue del 16,2%; la prevalencia aumentó con la edad. Datos de 12,077 adultos que participaron en NHANES durante 2007-2008 y 2009-2010 se usaron para determinar la prevalencia de anemia en sujetos con ERC. El estudio encontró que el 14% de la población de Estados Unidos tenía ERC (TFG de menos de 60 ml / min / 1.73 m2) y que la anemia era el doble de prevalente en personas con ERC (15.4%) en comparación con la población general (7,6%). Un estudio	

Módulo	Característica/ Aspecto	Descripción	Folio
		prospectivo italiano de 432 no anémicos pacientes con enfermedad renal crónica en estadio 3 investigaron la aparición de anemia renal. Durante el periodo de seguimiento, 12.4% de los pacientes desarrollaron anemia. - Mortalidad Los pacientes con ERC tienen un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular grave; por lo tanto, la mortalidad por todas las causas se estima que es mucho mayor que en estos pacientes que en la población general. La USRDS (2004 10145]) informó una tasa de mortalidad general estimada de 209 por 1,000 años de exposición del paciente (PY) para la población de diálisis. Del mismo modo, el estudio de hemodiálisis (HEMO) reveló una tasa de mortalidad general de 166 por 1000 pacientes por año en pacientes nuevos inicio de la terapia de reemplazo renal. En contraste, la tasa de mortalidad en la población general de Estados Unidos de 50 a 70 años varía de 0.5 a 28 casos por 1,000 pacientes por año. En un estudio de pacientes en hemodiálisis, informaron que, después de ajustar por edad, género, raza y 25 comorbilidades, el riesgo relativo de mortalidad fue 2,84 veces mayor en pacientes europeos que en pacientes japoneses (P <0.0001), y 3.78 mayor en pacientes estadounidenses que en pacientes japoneses (P <0.0001). Un estudio europeo de pacientes en hemodiálisis reveló una tasa de mortalidad a 1 año del 14,2% en Francia, 17.8% en Alemania, 15.4% en Italia, 14.7% en España y 19.8% en el Reino Unido. - Población en riesgo Los factores de riesgo comúnmente asociados con la ERC incluyen el origen étnico (los afroamericanos en el Estados Unidos y Afrocaribeños y asiáticos en el Reino Unido tienen tasas más altas), género masculino y edad avanzada. Los factores de riesgo modificables comúnmente asociados con la ERC incluyen hipertensión, diabetes, hiperlipidemia, obesidad y tabaquismo. En consecuencia, los estudios han revelado una mayor	

Módulo	Característica/ Aspecto	Descripción	Folio
		prevalencia de ECV en pacientes con ERET en comparación con pacientes no ERET. Por ejemplo, un estudio prospectivo a gran escala de 16.720 pacientes en hemodiálisis de Francia, Alemania, Italia, Japón, España, Reino Unido y Estados Unidos investigó la prevalencia de varios factores de riesgo de ERET. La prevalencia de enfermedad coronaria fue del 19%, 29% y 50% en Pacientes japoneses, europeos y estadounidenses, respectivamente. Del mismo modo, la prevalencia de La insuficiencia cardíaca congestiva en pacientes de hemodiálisis japoneses, europeos y estadounidenses fue del 6%. 25% y 56%, respectivamente, la prevalencia de hipertensión fue 56%, 73% y 83%, respectivamente, y la prevalencia de diabetes fue del 26%, 20% y 46%, respectivamente. **2. Anemia inducida por quimioterapia** - Prevalencia La anemia se reconoce como un problema común en pacientes con cáncer, particularmente en aquellos que reciben tratamientos de quimioterapia. Alrededor del 32% de los pacientes con cáncer presentan anemia en el momento del diagnóstico, y aproximadamente el 54% de los pacientes con cáncer no anémico inicial desarrollan anemia durante el tratamiento. Esta última es causada por el cáncer o por un tratamiento citotóxico. La Encuesta Europea de Anemia del Cáncer (ECAS) recopiló prospectivamente datos de más de 15,000 pacientes con cáncer tratados y no tratados de 24 países europeos. En general, el 39% de los pacientes tenían anemia al momento de la inscripción; la prevalencia fue mayor entre pacientes que recibieron quimioterapia y quimioterapia (51% y 44% respectivamente) que pacientes que recibieron radioterapia (29%). Un reciente estudio observacional transversal en Italia y Austria investigó la prevalencia de anemia en 1,412 pacientes que recibieron tratamiento de quimioterapia (± radioterapia). La prevalencia general de anemia entre estos pacientes fue del 32% (IC 95%: 29-34%); La prevalencia según los diferentes tipos de cáncer se informa	

Módulo	Característica/ Aspecto	Descripción	Folio

en la Tabla 2.

- Incidencia

Los pacientes involucrados en el ECAS que no estaban anémicos en la inscripción y comenzaron el tratamiento de quimioterapia durante el estudio tuvieron la mayor incidencia de anemia (63%) en comparación con la quimio-radioterapia concomitante (42%) y la radioterapia (20%). El porcentaje de pacientes de quimioterapia que estuvieron anémicos al menos una vez durante el estudio de Merlin según el tipo de cáncer se informa en la siguiente tabla.

Indicación /Población	**Tratamiento de anemia sintomática en pacientes con cáncer que reciben quimioterapia.**
Prevalencia	- Mama 23% - Pulmón 30% - Próstata 36% - Colorectal 21% - Otros 41% - Linfoma No Hodgkin 36% - Otros hematológicos 36%
Incidencia	- Mama 71% - Pulmón 83% - Colorectal 62% - Cabeza-cuello 72% - Ginecológica 88% - Linfoma/mieloma 80% - Leucemia 74 % - Urogenital 72% - Otro 70%

- Factores de riesgo

En el ECAS, varios factores se asociaron independientemente con un mayor riesgo de desarrollar anemia entre los pacientes con cáncer que reciben quimioterapia. Estos incluyeron un nivel basal bajo de hemoglobina,

Módulo	Característica/ Aspecto	Descripción	Folio
		tipos de cáncer de pulmón y ginecológico, aumento de la frecuencia de los ciclos de quimioterapia, el uso de regímenes que contienen platino, género femenino, edad avanzada y un bajo rendimiento. - Mortalidad La presencia de anemia se asocia con un mayor riesgo de mortalidad. Las tasas de mortalidad en pacientes con cáncer anémico dependen del tipo de tumor, el estadio del tumor y la quimioterapia concomitante. revisaron sistemáticamente 60 artículos que informan la supervivencia de pacientes con cáncer de acuerdo con los niveles de hemoglobina y / o la presencia de anemia. Descubrieron que los pacientes con anemia relacionada con la quimioterapia tenían un aumento del 65% en el riesgo de mortalidad en comparación con los pacientes con quimioterapia no anémica (IC del 95%: 54-77%). Específicamente, pacientes anémicos con pulmón (19%; IC 95%: 10-29%), cabeza y cuello (75% IC 95%: 37-123%), próstata (47%; 21-78%) y linfoma (67%; IC 95%: 30-113%) el cáncer tuvo un mayor riesgo de muerte en comparación con los pacientes no anémicos. **3. Anemia en bebés prematuros** Los lactantes con bajo peso al nacer, incluidos los prematuros, son especialmente susceptibles a desarrollar anemia por deficiencia de hierro porque tienen depósitos de hierro más pequeños al nacer y un mayor requerimiento de hierro concurrente con un aumento rápido en la masa de glóbulos rojos que los lactantes a Además, el aumento de la hemólisis, la reducción de la vida útil de los glóbulos rojos, los bajos niveles de EPO en circulación, el muestreo de sangre y la pérdida de sangre asociada con los procedimientos médicos también pueden contribuir a la anemia. Hasta donde sabemos, faltan estudios epidemiológicos que investiguen la incidencia y prevalencia de anemia en recién nacidos prematuros de muy bajo peso. En una cohorte reciente de 310 bebés brasileños con un peso al nacer inferior a 1500 gy una edad gestacional de menos de 34 semanas, la	

Módulo	Característica/ Aspecto	Descripción	Folio
		prevalencia de anemia al año de edad corregida fue del 26.5% (IC 95%: 21.8-31.6%) y de la deficiencia de hierro fue del 48% (IC 95%: 39.0-56.9%) Los factores de riesgo independientes para una mayor probabilidad de anemia incluyeron el consumo de leche de vaca a los 6 meses, una menor edad materna, un mayor número de embarazos y el nacimiento pequeño para la edad gestacional. **4. Donación de sangre autológica preoperatoria** La transfusión de sangre autóloga se refiere a cualquier procedimiento para transfundir sangre o componentes sanguíneos que fueron donados anteriormente por el receptor previsto. La práctica de la donación de sangre autóloga preoperatoria (PABD) ganó una mayor aceptación internacional como consecuencia de la pandemia del síndrome de inmunodeficiencia adquirida, sin embargo, la mejora en la seguridad viral de los productos sanguíneos alogénicos ha llevado a una disminución en el uso de PABD. Faltan datos sobre la práctica de la donación de sangre autóloga, sin embargo, los datos del cuestionario recopilados de un comité de expertos en Transfusión de sangre y hematología ubicados en 43 países europeos revelaron que las unidades de PADB recolectadas en 2000 ascendieron a 3.3% de las unidades alogénicas en comparación con 4.2% en 1997. PADB fue más común en Italia (7.8%), Alemania (6.4%), República Checa (4.6%), Luxemburgo (4.6%) y Francia (4.6%), mientras que las unidades PADB representaron menos del 1% de las unidades alogénicas en el Reino Unido. **Comorbilidades de la población Diana** - Anemia renal La población de pacientes con anemia asociada con ERC avanzada se caracteriza por una amplia gama de comorbilidades que incluyen hipertensión, hiperlipidemia, diabetes, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad vascular periférica, trombosis de acceso vascular, accidente cerebrovascular, enfermedad	

Módulo	Característica/ Aspecto	Descripción	Folio
		cerebrovascular, infarto de miocardio, sepsis y convulsiones. cada uno de estos se discute en detalle a continuación. - Hipertensión La hipertensión sistólica con o sin hipertensión diastólica es un problema importante en pacientes con diálisis. La hipertensión está presente en 60-90% de los pacientes en hemodiálisis de mantenimiento. La hipertensión se asocia con una progresión rápida de la ERC, así como con un mayor riesgo de mortalidad cardiovascular. Algunos de los posibles factores de riesgo responsables del desarrollo de hipertensión en pacientes con ERET incluyen sobrecarga de volumen, ingesta de sodio / dializado de sodio, sobreactividad simpática, tratamiento de la anemia con AEE, hiperparatiroidismo secundario, predisposición genética, toxinas urémicas (homocisteína, dimetilaginina), variaciones estacionales en clima, sustancias endógenas de tipo digital y prostaglandinas / bradiquininas. - Hiperlipidemia Como la incidencia de ECV es elevada en pacientes en diálisis de mantenimiento, existe un interés en los niveles de lipidos en suero en estos pacientes. compararon los niveles de lípidos séricos promedio de 2 años de colesterol total (TC), lipoproteínas de baja densidad (LDL), lipoproteínas de alta densidad (HDL) y triglicéridos en 285 pacientes en diálisis con 285 pacientes no diálisis de pacientes externos de la misma área geográfica. La edad promedio de la población era de 55.5 años y el 37% tenía diabetes. El estudio reveló que los pacientes en diálisis tenían niveles de colesterol significativamente más bajos que los pacientes sin diálisis correspondientes. La CT en los pacientes en diálisis fue menor en un promedio de 51 mg / dL, LDL en 39 mg / dL y HDL en 10 mg / dL en comparación con los controles. mostraron que el bajo peso / desnutrición conduce a una asociación inversa entre colesterol y mortalidad en pacientes en diálisis de mantenimiento. En vista del menor peso de la	

Módulo	Característica/ Aspecto	Descripción	Folio
		población de diálisis, la hiperlipidemia en esta población no es un factor de riesgo de corte claro como en la población general. - Diabetes La diabetes es la causa más común de ERET. El 46% de los nuevos pacientes que inician diálisis con ERET tienen diabetes en los EE. UU. Y el 44% en Japón. Resumen del tratamiento de diálisis regular en Japón (al 31 de diciembre de 2010)]. En el Reino Unido, Italia, los Países Bajos, Noruega y España (vasco), se informa diabetes en el 16-19% de los nuevos pacientes de diálisis, mientras que en Islandia solo el 4,5% son diagnosticados con diabetes. En Finlandia, a fines de 2004, las causas más comunes de pacientes hospitalizados con terapia de reemplazo renal (TRR) eran diabetes (tasa de prevalencia de 177 / millón de habitantes), con un 26% de pacientes con TRR que tenían diabetes. - Insuficiencia cardíaca congestiva Las causas más comunes de insuficiencia cardíaca son la edad, la enfermedad de las arterias coronarias, la hipertensión, la miocardiopatía, la disfunción valvular, las arritmias cardíacas, la enfermedad pericardia, ciertas drogas (por ejemplo, medicamentos antiinflamatorios no esteroideos [AINE]) y la infección. Sin embargo, es difícil estar seguro sobre la etiología primaria de la insuficiencia cardíaca en un paciente con múltiples causas, p. Ej. enfermedad de la arteria coronaria, hipertensión, diabetes. La hipertensión y la diabetes son particularmente importantes y altamente prevalentes en pacientes con ERC. La hipertrofia ventricular izquierda (HVI), evidente en el 40% de los pacientes con insuficiencia renal moderada y en el 75% de los que comienzan la diálisis, es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de insuficiencia cardíaca posterior. Los factores de riesgo asociados, como diabetes, hipertensión, consumo de tabaco y anemia, los predisponen a un desarrollo más rápido de la miocardiopatía sintomática El USRDS (2004) reveló que el 50% de los pacientes en diálisis tenían	

Módulo	Característica/ Aspecto	Descripción	Folio
		antecedentes previos de ICC al inicio de terapia. El estudio HEMO analizó 1.846 pacientes de hemodiálisis crónica para eventos cardiovasculares. Aunque el estudio excluyó a aquellos pacientes con angina inestable y CHF grave (New York Heart Association [NYHA] clase IV), la prevalencia de CHF al inicio del estudio fue del 40%. El estudio reveló además tasas de 7.5 por 100 PY para la primera hospitalización por ICC, 14.3 por 100 PY para cualquier hospitalización por ICC, y una tasa de mortalidad debido a ICC de 0.7 por 100 PY. - Trombosis de acceso vascular La trombosis de acceso vascular (TAV) es un problema frecuente en pacientes con hemodiálisis. En el estudio de seguimiento de 5 meses de la Encuesta Europea sobre el Manejo de la Anemia (ESAM) de 1,3121 pacientes de hemodiálisis, hubo 9,057 (80%) pacientes que tenían fístula arteriovenosa anatómica, 1,346 (12%) tenían un injerto arteriovenoso sintético y 871 (8%) tenía acceso al catéter [10190]. Durante el período de 5 meses, un total de 707 pacientes (5,4%) tenían un TAV. Entre la cohorte con un injerto sintético, la tasa de TAV a 5 meses fue del 14.5%, en comparación con el 5.5% en aquellos con acceso a catéteres y el 4.4% para aquellos con una fístula arteriovenosa nativa. - Enfermedad cerebrovascular / accidente cerebrovascular La epidemiología del accidente cerebrovascular (ACV) se ha estudiado ampliamente en la población general, pero se ha informado menos en pacientes con ERC. Utilizando los datos del USRDS, compararon la incidencia de hospitalización por accidente cerebrovascular isquémico y hemorrágico entre los pacientes con ERET con la población general de los Estados Unidos. Los autores concluyeron que los pacientes con ERET tenían entre 4 y 10 veces más probabilidades de ser hospitalizados por accidente cerebrovascular en comparación con la población general. Mostraron que la incidencia en diferentes combinaciones de género y	

Módulo	Característica/ Aspecto	Descripción	Folio
		raza varió de aproximadamente 300 a 600 por 10,000 PY entre la población de ERET, en comparación con un rango de aproximadamente 25-42 por 10,000 PY en la población general. En otro análisis de los mismos datos, informó una tasa de accidente cerebrovascular incidente de 33 / 1,000 PY en la muestra del estudio de 8,920 pacientes con ERET con una mediana de seguimiento de 3,1 años; pacientes con antecedentes previos de accidente cerebrovascular o ataque isquémico transitorio (AIT) antes del inicio del estudio no estaban incluidos, evaluó la incidencia y el riesgo relativo de hemorragia cerebral en 1.609 pacientes de diálisis crónica en Japón en comparación con la población general. Los autores informaron las siguientes incidencias por 1,000 PY: 11.5 para accidente cerebrovascular (2.2 para infarto cerebral, 8.7 para hemorragia cerebral y 0.6 para hemorragia subaracnoidea). La hemorragia cerebral ocurrió, en promedio, 10 años antes en los pacientes de diálisis crónica que, en la población general, y se asoció con una mayor prevalencia de hipertensión y niveles más bajos de albúmina sérica y colesterol. - Infarto de miocardio La ECV es la principal causa de morbilidad y mortalidad en pacientes sometidos a hemodiálisis crónica. Muchos estudios han demostrado que los pacientes con ERET tienen un mayor riesgo de eventos cardiovasculares, incluyendo infarto agudo de miocardio (IAM). Esto también se aplica a pacientes con ERC sin diálisis. La prevalencia de cardiopatía isquémica e insuficiencia cardíaca es aproximadamente del 50% entre los pacientes que comienzan la terapia de reemplazo renal en los EE. UU. La cardiopatía isquémica es la principal causa de muerte en pacientes de diálisis en EE. UU, Con el 22% de las muertes cardíacas atribuidas a AMI. El Informe Anual 2004 de USRDS encontró que, entre los pacientes de diálisis, la incidencia de IAM fue de aproximadamente 79 por 1,000 PY comparado con 30 entre aquellos con ERC, y alrededor de 12 por 1,000 PY para aquellos sin ERC. En 2011, las	

Módulo	Característica/ Aspecto	Descripción	Folio
		tasas de incidencia se estimaron en 73.1 por 1000 PY en pacientes en hemodiálisis, 66.9 en pacientes en diálisis peritoneal y 19.3 en pacientes trasplantados, lo que arroja un promedio general de 60.7 por 1000 PY en pacientes con ERET. La mortalidad por IAM se estimó en alrededor de 20 por 1000 PY para pacientes en diálisis. Se informó que el pronóstico para pacientes con IM era superior; a los 2 años después del infarto, el 73% de estos pacientes habían muerto y después de 5 años, la tasa de mortalidad fue de casi el 90%. Durante 2009 a 2011, el IAM representó el 3.6% de todas las muertes entre pacientes de diálisis incidentes y el 4.7% de todas las muertes entre pacientes de diálisis prevalentes. Un análisis más reciente de los datos recopilados para el estudio HEMO investigó el riesgo de eventos cardiovasculares en pacientes en hemodiálisis y reveló una tasa de incidencia de hospitalización de 33 por 1,000 PY para el primer IM y 52 por 1,000 PY para cualquier IM [10178]. - Septicemia La sepsis es un diagnóstico común en pacientes en diálisis. En pacientes en hemodiálisis, las tasas ajustadas de primer ingreso aumentaron en un 51%, de 11.6 en 1991 a 17.5 en 1999; en pacientes peritoneales, las tasas aumentaron de 5.7 en 1991 a un pico de 9.2 en 1997 y disminuyeron a 8.0 en 1999 (expresadas como episodios de tiempo por 100 PY). La sepsis fue dirigida a ocupar el segundo lugar detrás de la DVC como causa de muerte en pacientes en diálisis. - Convulsiones Aunque no hay estudios observacionales recientes que hayan estimado la incidencia de convulsiones en la población de diálisis, algunas publicaciones anteriores revelaron una incidencia de 4% a 8% por año en estos pacientes. - Hemorragia Gastrointestinal Los pacientes con ERC avanzada muy comúnmente tienen hemorragias urémicas, que van desde síntomas leves, como epistaxis, hasta hemorragias graves, como hemorragia	

Módulo	Característica/ Aspecto	Descripción	Folio
		gastrointestinal (GI) o intracraneal. Pocos estudios han investigado prospectivamente a pacientes con ERC para detectar hemorragias gastrointestinales, aunque un análisis de 1,462 pacientes de hemodiálisis de Taiwán estimó una aguda Tasa de sangrado gastrointestinal del 4,1%. Un estudio más amplio de EE. UU. Siguió a más de 10,000 pacientes de la base de datos USRDS durante 30,648 PY y observó 698 informes de hemorragia digestiva alta. Durante este período, se observó una tasa de incidencia de hemorragia gastrointestinal superior de 23.2 / 1000 PY para hombres y 22.3 / 1000 PY para mujeres con ERET. - Arritmia Las arritmias, particularmente la fibrilación auricular y las arritmias ventriculares son comunes en ERET La ERET también se asocia con un mayor riesgo de paro cardíaco y muerte súbita cardíaca. informó que algunos de los factores que pueden aumentar este riesgo pueden incluir niveles anormales de catecolaminas en plasma, cardiomiopatía urémica, uso de digitálicos, tampón de dializado, hiperparatiroidismo secundario y fluctuaciones rápidas en electrolitos que ocurren durante el proceso de HD. Las arritmias ventriculares en pacientes en diálisis han sido asociadas constantemente con disfunción ventricular y enfermedad cardíaca congestiva. La fibrilación auricular se ha encontrado (en un análisis del Estudio de Morbilidad y Mortalidad de Diálisis del USRDS) asociada con la edad avanzada, los extremos de la PA sistólica prediálisis, la modalidad de diálisis (HD más que la EP) y el uso de digoxina Utilizando datos del estudio HEMO, estimaron una tasa de mortalidad por arritmia de 1.1 por 100 PY y cualquier tasa de hospitalización de 13.2 por 100 pacientes de inhalación de PY. La incidencia de la primera hospitalización por arritmia se estimó en 7.8 por 100 PY. Los estudios transversales de pacientes en hemodiálisis han demostrado que las arritmias auriculares estaban presentes en el 68% al 88%, las arritmias ventriculares en el 56% al 76% y los complejos ventriculares prematuros en el 14% al 21% de los pacientes. La	

Módulo	Característica/ Aspecto	Descripción	Folio
		edad avanzada, la enfermedad cardíaca preexistente, la HVI y la terapia con digoxina se asociaron. - Anemia relacionada con la quimioterapia La comorbilidad más común entre los pacientes con cáncer que reciben quimioterapia con anemia sintomática es la hipertensión (20-23%). Otras comorbilidades, como la hipersensibilidad a la droga, la diabetes mellitus y la depresión, se presentan en menos del 10% de la población objetivo (Tabla 3). Estos datos provienen de dos fuentes de datos. En primer lugar, de 232 pacientes de control que participaron en el ensayo prospectivo BRAVE que comparó la supervivencia general de pacientes con cáncer de mama metastásico que recibieron quimioterapia y NeoRecormon® con aquellos que no recibieron NeoRecormon®. En segundo lugar, de 1.053 pacientes de control incluidos en un metanálisis que investigaba la supervivencia general, progresión de la enfermedad, eventos tromboembólicos y factores de riesgo en pacientes con cáncer tratados con NeoRecormon®. Todos los pacientes de ambas fuentes de datos estaban recibiendo quimioterapia para el tratamiento del cáncer y niveles de hemoglobina inferiores a 12,9 g / dL. eu*RMP v 3.2. Epidemiology of the disease Página 26.* eu*RMP v 3.2.Important co-morbidities found in the target population Página 34.*	
Población no estudiada en ensayos clínicos	**7.2.2** Población no estudiada o poco estudiada (Considerar población pediátrica, adultos mayores, mujeres gestantes o lactantes, pacientes con insuficiencia hepática, renal, con comorbilidades relevantes, con diferente severidad de la enfermedad estudiada, con variaciones genéticas que afecten el estudio)	No existe datos post autorización de uso de Epoetina beta. El titular del registro sanitario continuará la revisión de nuevas fuentes de información del uso de Epoetina Beta en poblaciones especiales. *cRMP v 1.0. Tabla 1. Product Overview. Página 35*	
Experiencia post-autorización	**7.2.3** Acciones tomadas por razones de seguridad por las autoridades regulatorias y/o titulares de autorizaciones	**1. Acciones tomadas durante la investigación.** Durante el periodo cubierto por este PBER, no existen acciones tomadas por razones de	

Módulo	Característica/ Aspecto	Descripción	Folio
		seguridad (Incluyendo actividades de manejo de riesgo) del titular del registro sanitario, patrocinador de estudios clínicos, comités de ética, comité de monitoreo de datos o alguna entidad regulatoria. **2. Acciones tomadas en el periodo post-comercialización.** Durante el periodo cubierto por este PBRER, no hay acciones tomadas por razones de seguridad (Incluyendo actividades de manejo de riesgo) del titular del registro sanitario o alguna entidad regulatoria. *PBRER 14th Feb 2018 to 13th Feb 2019. Executive summary Página 4*	
	7.2.4 Exposición post autorización	**1. Metodología para determinar la experiencia post autorización** El estimado de número de pacientes tratados con los datos del área de suministro comercial de Recormon, tomado del número de unidades por presentación. Estos datos fueron tomados de la cadena de suministros de Roche y de los sistemas financieros. Roche ha adquirido Epoetin Beta de Boehinger Ingelheim a finales de 1997. Es por estos que estos datos representan el periodo posterior a esta fecha (Desde 1998). Los datos están disponibles mes a mes, por esto este reporte incluye datos del 1 Febrero hasta el 31 de enero del año siguiente. De forma empírica, 10% de la presentación de 10.000 UI y 100% de 20.000 y 30.000, son usadas en oncología. Las otras presentaciones son presuntamente usadas en primer lugar por pacientes con anemia renal. Todas las presentaciones se asumen que han sido usadas por pacientes con anemia renal. La dosis diaria definida y la duración del tratamiento puede variar dependiendo la indicación (60-1,600 UI/kg del peso corporal), en este reporte 468.000 UI/paciente/año ha sido usado para calcular la exposición de los pacientes con anemia inducida por la quimioterapia y 324,480 UI/paciente/año para los pacientes con anemia renal. *PBRER 14th Feb 2018 to 13th Feb 2019. Cumulative and interval patient exposure from marketing experience. Página 19*	17305-17306
	7.2.5 Uso post autorización en población no estudiada en ensayos clínicos.	**Exposición post autorización (Excluyendo estudios clínicos)**	17306

<table>
<tr><th>Módulo</th><th>Característica/ Aspecto</th><th>Descripción</th><th>Folio</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td>La exposición estimada de Recormon tomada desde los datos de suministro para el periodo de 1 Enero de 1998 al 31 de enero de 2019 es aproximada de 5.4 millones años paciente. Dentro del intervalo de 14 de Febrero de 2019 a 13 Febrero de 2019 la exposición aproximada es de 222.300 pacientes año para el uso post comercialización de Recormon. (Refiérase a tabla para más especificaciones).

<table>
<tr><th>Estimado de exposición de pacientes</th><th>Anemia de oncología</th><th>Anemia renal</th></tr>
<tr><td>Países de Europa</td><td>23.497</td><td>67,649</td></tr>
<tr><td>El resto del mundo</td><td>7.108</td><td>124,042</td></tr>
<tr><td>Total</td><td>30,605</td><td>191,696</td></tr>
</table>

PBRER 14th Feb 2018 to 13th Feb 2019. Post authorization (Non clinical trial)Exposure Pagina 19</td><td></td></tr>
<tr><td></td><td>7.2.6 Errores de medicación.</td><td>El 6 de noviembre de 2017, se implementó la versión 20.1 en la base de seguridad de Roche global que añade tres PT adicionales (error de almacenamiento del producto, producto confusión de apariencia y producto incorrecto almacenado). Sin embargo, debido a un error humano, solo 1
de estos nuevos PT (producto incorrecto almacenado) se incluyó en el grupo de términos relacionados a errores de medicación de (Términos de grupo de eventos adversos (AEGT)) utilizada para identificar casos de "error de medicación" en
el PBRER anterior (PBRER 1083519; del 14 de febrero de 2017 al 13 de febrero de 2018).

Se realizó un análisis de impacto y no se identificaron eventos como faltantes del conjunto de datos de este PBRER. Sin embargo, los casos que informan cualquiera de los PT faltantes (almacenamiento del producto error, confusión de apariencia del producto) se incluyeron incorrectamente en el PBRER anterior
como eventos de error no relacionados con la medicación informados junto con errores de medicación. La conclusión establecida en la Sección 9.2 (Errores de medicación) de PBRER 1083519 no fue vio afectado y aún continúa valido.

Este problema se corrigió a partir del 19 de abril</td><td>17307-17308</td></tr>
</table>

Módulo	Característica/ Aspecto	Descripción	Folio
		de 2018 y ahora se incluyen los PT que faltan en la metodología de búsqueda utilizada para identificar el error de medicación. Por consiguiente, El número de eventos adversos asociados con los errores de medicación en este informe período (que abarca del 14 de febrero de 2018 al 13 de febrero de 2019), es inferior al anterior período de informe, ya que los 2 PT adicionales ya no contribuyen a los casos con eventos adversos asociados incluidos. Durante el intervalo PBRER, 93 casos con 185 eventos que describen errores / errores de medicación con o sin eventos asociados fueron recibidos de fuentes espontáneas. Un caso de error de medicación recibido de una fuente solicitada no intervencionista 8 eventos y un caso de fuente de literatura que informa 11 eventos. De estos 95 casos que informaron errores / errores de medicación, 13 casos (47 EA) informaron error de medicación con eventos asociados y 82 casos (157 EA) errores de medicación sin ningún AE asociado - **Casos de error de medicación con Eventos adversos asociados** Del total de los 13 casos recibidos durante el periodo reportado se reportaron 47 eventos donde 14 de los cuales describían un error de medicación y 33 asociados con eventos (Delos cuales 5 se reportaron como el termino adicional de" No evento adverso". Los PT informados más frecuentes fueron 'circunstancia o información capaz de conducir a un error de medicación "," sobredosis accidental "," exposición accidental al producto "y" error de almacenamiento del producto "(n=2 cada uno). Los PT restantes se informaron con una frecuencia de un evento cada uno. En 3/13 casos (informados como circunstancias o información capaz de conducir a error de medicación [n=2] y exposición accidental al producto [n=1]) de fuente espontáneo en Portugal, el reportero se quejó del nuevo envase secundario de Neorecormon que no debe distribuirse en dosis individuales. El anterior el empaque secundario	

Módulo	Característica/ Aspecto	Descripción	Folio
		cubria cada unidad y protegía la jeringa y la aguja, pero el nuevo empaque secundario recubre un múltiplo de 4 jeringas. Esto generó un riesgo de esterilidad al administrar el medicamento en dosis unitarias, exponiéndolo al exterior, a contaminación ambiental y microbiológica y debilitando la distribución de dosis en el caso de ciclos inferiores a 4 semanas de tratamiento. Sin embargo, no se refirieron pacientes o eventos adversos en estos casos. De la revisión de todos los casos de error de medicación que informaron EA, no se han planteado problemas de seguridad. - **Casos de error de medicación sin Eventos adversos asociados** Un total de 82 casos recibidos de fuentes espontáneas informaron 157 eventos, incluyendo 101 eventos que describen un error de medicación no asociado con ningún EA durante el período del PBRER actual (56/157 eventos informaron "Ningún evento adverso"). No se recibieron casos de NIS / MAPs. El PT más frecuentemente reportado fue "error de almacenamiento del producto interceptado" (n=55) seguido por "error de almacenamiento del producto" (n=23) y "error de medicación interceptada" (n=9) que incluía casos de problemas de la cadena de frío. En general, no se han identificado nuevas preocupaciones o señales de seguridad con errores de medicación que implica epoetina beta, durante el intervalo de informe. *PBRER 14th Feb 2018 to 13th Feb 2019. Medication error. Página 25*	
	7.2.7 Uso fuera de indicación	De fuentes espontáneas y solicitadas posteriores a la comercialización durante el intervalo PBRER, se recibieron 47 casos con 129 eventos con uso del medicamento por fuera de la indicación. Se recibieron cuatro casos que informaron seis	17309

Módulo	Característica/ Aspecto	Descripción	Folio
		eventos de fuentes solicitadas posteriores a la comercialización (estudio MAP-TH-8596, Tailandia), todos informando usos fuera de la indicación. Un total de 43 casos que informaron 123 eventos de fuente espontánea y en 35 de estos 43 casos, los pacientes recibieron epoetina beta para MDS (Síndrome mielodisplásico). La mayoría de los espontáneos los eventos informados (122/123) no fueron graves e incluyeron PT "Uso no indicado", "No evento adverso '(n=38 cada uno) y' Problema de uso intencional del producto '(n=36). No se identificaron nuevas preocupaciones o señales de seguridad con el uso de epoetina beta fuera de la indicación durante el intervalo de informe. *PBRER 14th Feb 2018 to 13th Feb 2019. Other relevant information. Página 27*	
	7.2.8 Riesgos identificados importantes	De fuentes espontáneas y solicitadas posteriores a la comercialización durante el intervalo PBRER, se recibieron 47 casos con 129 eventos con uso del medicamento por fuera de la indicación. Se recibieron cuatro casos que informaron seis eventos de fuentes solicitadas posteriores a la comercialización (estudio MAP-TH-8596, Tailandia), todos informando usos fuera de la indicación. Un total de 43 casos que informaron 123 eventos de fuente espontánea y en 35 de estos 43 casos, los pacientes recibieron epoetina beta para MDS (Síndrome mielodisplásico). La mayoría de los espontáneos los eventos informados (122/123) no fueron graves e incluyeron PT "Uso no indicado", "No evento adverso '(n=38 cada uno) y' Problema de uso intencional del producto '(n=36). No se identificaron nuevas preocupaciones o señales de seguridad con el uso de epoetina beta fuera de la indicación durante el intervalo de informe. *PBRER 14th Feb 2018 to 13th Feb 2019. Other relevant information. Página 27*	
	7.2.9 Riesgos potenciales importantes	1. Asunto de seguridad: **Progresión de la enfermedad en oncología y supervivencia general** Indicación: **Anemia inducida por la quimioterapia** 2. Asunto de seguridad: **Eventos**	17319

Módulo	Característica/ Aspecto	Descripción	Folio
		Tromboembólicos (TEE) Indicación: **(Anemia renal, Donación de sangre autóloga)** 3. Asunto de seguridad: **Eventos adversos CV (Cardiovasculares)** Indicación: **Anemia renal** Asunto de seguridad: **Complicaciones CV debido al aumento excesivo de la Hb en caso de un uso indebido por parte de las personas sanas** *cRMP v 1.0. Summary of safety concerns. Página 14*	
	7.2.10 Información faltante	Asunto de seguridad: **Población Pediátrica.** Indicación: **Anemia inducida por la quimioterapia** Asunto de seguridad: **Embarazo y Lactancia** Indicación: **Anemia inducida por la quimioterapia, Anemia renal, Donación de sangre autóloga** *cRMP v 1.0. Summary of safety concerns. Página 14*	17319

7.3. Plan de Farmacovigilancia (Actividades de farmacovigilancia proporcionales al riesgo del medicamento)

7.3.1 Riesgo identificado o información faltante	7.3.2 Actividades de rutina y/o adicionales	7.3.3 Objetivo de la actividad de FV de rutina y/o adicional
Todos los riesgo e información faltante	1. Uso de guías cuestionarios para la notificación de eventos de especial interés y riesgos potenciales. 2. Máximos esfuerzos posibles para evitar la duplicación de notificaciones en las bases de datos internas, globales y locales. 3. Comunicación de riesgos a ente regulatorio, profesionales de la salud y pacientes. 4. Detección de señales a través del equipo global de Roche. 5. Notificaciones de errores de medicación y situaciones especiales. 6. Seguimiento de eventos adversos. 7. Monitoreo de eventos a través de la revisión de la literatura y prensa nacional.	El objetivo de las actividades anteriormente descritas como de rutina pretende garantizar que todas las acciones realizadas por la Unidad Local de Farmacovigilancia tenga como fin recolectar, notificar, seguir, monitorizar y realizar todas las acciones pertinentes a la identificación o recepción de información relacionada con eventos adversos o situaciones de especial interés con los medicamentos. Los protocolos internos garantizan la recolección, notificación y seguimiento del 100% de los eventos que son recibidos a nivel local tanto a la entidad regulatoria como a casa matriz, donde son analizados y finalmente son presentados en los informes anuales de seguridad y de riesgo beneficio.

	8. Implementación de medidas de mitigación del riesgo en caso que apliquen. 9. Continuar el monitoreo continuo del problema de seguridad incluyendo revisiones al inserto en caso de necesidad.	
Asunto de seguridad: **Eventos Tromboembólicos (TEE, por sus siglas en inglés)** Indicación: **Anemia inducida por la quimioterapia** *cRMP v 1.0. Pharmacovigilance activities for each safety concern Página 40.*	Solo PV de rutina. La PV de rutina permitirá el monitoreo continuo de cualquier evento informado.	Mantener la precisión de los documentos de etiquetado.
Asunto de seguridad: **Eventos Tromboembólicos (TEE, por sus siglas en inglés)** Indicación: **Anemia inducida por la quimioterapia** *cRMP v 1.0. Pharmacovigilance activities for each safety concern Página 40.*	Solo PV de rutina. La PV de rutina permitirá el monitoreo continuo de cualquier evento informado.	Mantener la precisión de los documentos de etiquetado.
Asunto de seguridad: **Aplasia Pura de Glóbulos Rojos mediada por el Anticuerpo Anti-Eritropoyetina (PRCA mediada por AEAB)** Indicación: **Anemia Renal** *cRMP v 1.0. Pharmacovigilance activities for each safety concern Página 40.*	Supervisión activa de PV de rutina por un GQ a partir de la experiencia posterior a la comercialización. Actividades de farmacovigilancia adicionales: • Programa de monitoreo para la PRCA mediada por AEAB, incluyido un módulo de manejo de riesgos de la base de datos global de seguridad ARISg y pruebas gratuitas para detectar anticuerpos en el suero. *Nota: Dado que la medida adicional implica manejo de material biológico o hemoderivados. En atención a las normas y códigos éticos, la industria farmacéutica no debe manipular el material biológico de pacientes. El programa de pacientes cuenta con consentimiento de manejo de datos y no de manejo asistencial o medico*	Identificación temprana de los casos de PRCA mediada por AEAB.

	(manejo de muestras biológicas).	
Asunto de seguridad: **Hipertensión, incluidas las crisis hipertensivas y los síntomas asociados.** Indicación: **Anemia renal, Anemia inducida por la quimioterapia** *cRMP v 1.0. Pharmacovigilance activities for each safety concern Página 40.*	PV de Rutina. La PV de rutina permitirá el monitoreo continuo de cualquier evento informado	Mantener la precisión de los documentos de etiquetado.
Asunto de seguridad: **Progresión de la enfermedad en oncología y supervivencia general** Indicación: **Anemia inducida por la quimioterapia** *cRMP v 1.0. Pharmacovigilance activities for each safety concern Página 40.*	PV de Rutina. La PV de rutina permitirá el monitoreo continuo de cualquier evento informado. Adicional: Informes provisionales anuales para el CHMP (Comité de Medicamentos de Uso Humano) para informar a la EMA (Agencia Europea de Medicamentos) sobre el progreso de su programa de investigación pre-clínica.	Mantener la precisión de los documentos de etiquetado.
Asunto de seguridad: **Eventos Tromboembólicos (TEE)** Indicación: **(Anemia renal, Donación de sangre autóloga)** *cRMP v 1.0. Pharmacovigilance activities for each safety concern Página 40.*	Solo PV de rutina. La PV de rutina permitirá el monitoreo continuo de cualquier evento informado.	Mantener la precisión de los documentos de etiquetado
Asunto de seguridad: **Eventos adversos CV (Cardiovasculares)** Indicación: **Anemia renal** *cRMP v 1.0. Pharmacovigilance activities for each safety concern Página 40.*	Solo PV de rutina. La PV de rutina permitirá el monitoreo continuo de cualquier evento informado.	Mantener la precisión de los documentos de etiquetado.
Asunto de seguridad: **Complicaciones CV debido**	Solo PV de rutina. La PV de rutina permitirá el monitoreo continuo de	Mantener la precisión de los documentos de etiquetado.

al aumento excesivo de la Hb en caso de un uso indebido por parte de las personas sanas *cRMP v 1.0. Pharmacovigilance activities for each safety concern Página 40.*	cualquier evento informado.	
Asunto de seguridad: **blación Pediátrica.** dicación: **Anemia inducida or la quimioterapia** *cRMP v 1.0. Pharmacovigilance activities for each safety concern Página 40.*	Solo PV de rutina. La PV de rutina permitirá el monitoreo continuo de cualquier evento informado.	Mantener la precisión de los documentos de etiquetado
Asunto de seguridad: **Embarazo y Lactancia** Indicación: **Anemia inducida por la quimioterapia, Anemia renal, Donación de sangre autóloga** *cRMP v 1.0. Pharmacovigilance activities for each safety concern Página 40.*	Solo PV de rutina. La PV de rutina permitirá el monitoreo continuo de cualquier evento informado.	Mantener la precisión de los documentos de etiquetado

7.4. Planes para estudios de eficacia pos-autorización

Módulo	Característica/ Aspecto	Descripción	Folio
7.4.1 Estudios de eficacia pos-autorización	Descripción de los planes o estudios realizados	No se registran estudios planeados para esta molécula post autorización. *euRMP v 3.2. Table of On-going and planned studies in the post authorization pharmacovigilance plan Página 176.*	

7.5. Medidas de minimización de riesgos (MMR)

7.5.1 Riesgo identificado o potencial	7.5.2 Actividades de MR de rutina.	7.5.3 Actividades de MR adicionales.	7.5.4 Objetivo de la actividad de MR	7.5.5 Acciones a tomar para analizar la eficacia de las MMR
Eventos Tromboembólicos (TEE, por sus siglas en inglés)	Consignar en la IPP sección 2.3 Contraindicacciones:	Ninguna	- Conocimiento de los riesgos - No fomentar el uso del	Farmacovigilancia de rutina

	En la indicación *aumentar el rendimiento de la sangre autóloga, Recormon no debe utilizarse en pacientes que hayan sufrido un infarto de miocardio o un accidente cerebrovascular en el mes anterior al tratamiento, que presenten angina de pecho inestable o en pacientes con riesgo aumentado de trombosis venosa profunda, como los que tengan antecedentes de enfermedad tromboembólica venosa.* *cRMP v 1.0. Risk minimization measures by safety concern. Página 46*		medicamento una población especifica de pacientes.	
Aplasia Pura de Glóbulos Rojos mediada por el Anticuerpo Anti-Eritropoyetina (PRCA mediada por AEAB)	Consignar en la IPP sección 2.4 Advertencias y precauciones: *Se ha descrito aplasia eritrocitaria pura causada por anticuerpos neutralizantes antieritropoyetina en asociación con el tratamiento con eritropoyetina, incluido Recormon. Se ha observado que estos anticuerpos presentan una reacción cruzada con todas las proteínas eritropoyéticas, por lo que en los pacientes con sospecha o presencia confirmada de anticuerpos neutralizantes contra la eritropoyetina no debe cambiarse el tratamiento a Recormon (v. 2.6 Reacciones adversas).* Consignar en la IPP sección 4.1 Almacenamiento *Consérvese en un refrigerador (2-8°C). Las*	Para mejorar el diagnóstico temprano y correcto de PRAC en casos sospechosos, ofreciendo a los profesionales de la salud una prueba de anticuerpos para los casos sospechosos de PRCA mediada por anticuerpos. *Nota: Dado que la medida adicional implica manejo de material biológico o hemoderivados. En atención a las normas y códigos éticos, la industria farmacéutica no debe manipular el material biológico de pacientes. El programa de pacientes cuenta con consentimiento de manejo de datos y no de manejo asistencial o medico (manejo de muestras biológicas).*	- Conocimiento de los riesgos - Reducir potencial inmunogénico, asegurando que el producto sea almacenado de forma correcta. - Asistir en el correcto diagnóstico y el manejo de PRCA en casos sospechosos.	Farmacovigilancia de rutina

	jeringas precargadas deben mantenerse en el envase externo para protegerlas de la luz. Solución inyectable en jeringas precargadas: A efectos del uso ambulatorio, el paciente puede sacar el producto del refrigerador y conservarlo a temperatura ambiente (no superior a 25 °C) durante un período único de hasta 3 días. *cRMP v 1.0. Risk minimization measures by safety concern. Página 46*			
Hipertensión, incluidas las crisis hipertensivas y los síntomas asociados.	Consignar en la IPP sección 2.3 Contraindicacciones: Recormon está contraindicado en pacientes con: *- Hipersensibilidad conocida al principio activo o a cualquiera de los excipientes. - hipertensión arterial mal controlada.*	Ninguna	- Conocimiento de los riesgos - Promover las precauciones de uso en pacientes con condiciones pre-existentes. - No alentar el uso en pacientes con hipertensión no controlada.v	Farmacovigilancia de rutina
Progresión de la enfermedad en oncología y supervivencia general	Consignar en la IPP sección 2.4 Advertencias y precauciones 2.4.1 *Las epoetinas son factores de crecimiento que estimulan fundamentalmente la producción de eritrocitos. Los receptores de la eritropoyetina pueden expresarse sobre la superficie de diversas células tumorales. Como con todos los factores de crecimiento, existe la preocupación de que las epoetinas puedan estimular el crecimiento de cualquier tipo de neoplasia maligna. Un estudio clínico controlado, en el que se*	Ninguna	- Conocimiento de los riesgos	Farmacovigilancia de rutina

	administró epoetina beta a pacientes con cáncer de cabeza y cuello, ha puesto de manifiesto una supervivencia sin progresión locorregional inferior en pacientes tratados con epoetina beta. Otro estudio clínico en el cáncer de mama, diseñado para identificar un posible efecto positivo de la epoetina beta sobre la supervivencia global en comparación con los controles no tratados, no mostró efectos estadísticamente significativos en la supervivencia global ni en la progresión tumoral. Además, un metaanálisis de los datos de estudios clínicos controlados y aleatorizados con epoetina beta en el tratamiento de la anemia en pacientes con cáncer (12 estudios, 2.301 pacientes, incluidos los dos estudios antes mencionados) no reveló ningún efecto negativo estadísticamente significativo sobre la supervivencia o la progresión tumoral. *cRMP v 1.0. Risk minimization measures by safety concern. Página 46*			
Eventos adversos CV (Cardiovasculares)	*Consignar en la IPP sección 2.7 Sobredosis.* *El intervalo terapéutico de NeoRecormon es amplio, y se debe considerar la respuesta individual al tratamiento cuando se inicie su administración. La sobredosis puede dar lugar a manifestaciones de un efecto farmacodinámico exagerado, como una excesiva eritropoyesis,*	Ninguna	- Conocimiento de los riesgos - No promover el uso del medicamento en ciertos grupos de pacientes, definidos por sus niveles de hemoglobina.	Farmacovigilancia de rutina

	que puede asociarse a complicaciones relacionadas con el sistema cardiovascular potencialmente mortales. Si la concentración de Hb sea excesiva, se suspenderá temporalmente el tratamiento con NeoRecormon (v. 2.2 Posología y forma de administración). Si está indicado desde el punto de vista clínico, se puede hacer una flebotomía. *cRMP v 1.0. Risk minimization measures by safety concern. Página 46*			
Complicaciones CV debido al aumento excesivo de la Hb en caso de un uso indebido por parte de las personas sanas	Consignar en la IPP sección 2.4.2 Dependencia y abuso del medicamento. *El uso inapropiado por personas sin anemia puede provocar un aumento excesivo de la Hb, que puede asociarse a complicaciones potencialmente mortales relacionadas con el sistema cardiovascular. No se han notificado casos de dependencia cuando se utiliza la epoetina beta.* *cRMP v 1.0. Risk minimization measures by safety concern. Página 46*	Ninguna	- Conocimiento de los riesgos - No promover el uso del medicamento pacientes sanos.	Farmacovigilancia de rutina
Población Pediátrica.	Consignar en la IPP sección 2.5.4 Uso en población pediátrica: *Se han realizado ensayos clinicos de registro farmacéutico en niños y adolescentes con anemia debida a insuficiencia renal crónica y en neonatos para la prevención de la anemia debida a la*	Ninguna	- No promover el uso del medicamento en población pediátrica en oncología, dada la falta de datos de estudios clínicos en este grupo de pacientes, se realiza describiendo en	Farmacovigilancia de rutina

	prematuridad. En la indicación de la anemia por insuficiencia renal crónica, NeoRecormon no debe usarse en lactantes (es decir, antes de los 2 años de edad) (v. 2.2.1 Pautas posológicas especiales y 2.4.1 Advertencias y precauciones generales). En las indicaciones de la anemia en pacientes con cáncer que reciben quimioterapia y tratamiento para aumentar la cantidad de sangre autóloga, NeoRecormon no está indicado en la población pediátrica. *cRMP v 1.0. Risk minimization measures by safety concern. Página 46*		la indicación para oncología para los adultos.	
Embarazo y Lactancia	Consignar en la IPP sección 2.5.1 Embarazo *Los estudios en animales no indican que se produzcan efectos nocivos directos o indirectos en lo que respecta al embarazo, el desarrollo embrionario o fetal, el parto o el desarrollo posnatal (v. 3.3 Datos no clinicos sobre seguridad). En cuanto a la epoetina beta, toda la información sobre seguridad con respecto a la exposición a NeoRecormon durante el embarazo procede de la experiencia poscomercialización. En una revisión de los datos de poscomercialización disponibles, no se evidenció ninguna asociación causal entre el tratamiento con NeoRecormon y efectos nocivos en el embarazo, el desarrollo embrionario o fetal o el desarrollo posnatal. Sin embargo, al no haber datos de*	*Ninguna*	- Conocimiento del riesgo.	Farmacovigilancia de rutina

	estudios clínicos, se debe actuar con precaución cuando se prescriba a mujeres embarazadas. Consignar en la IPP sección 2.5.1 Lactancia. *La experiencia en la lactancia humana es solo limitada. La eritropoyetina endógena se excreta en la leche materna y se absorbe fácilmente en el tubo digestivo del recién nacido. La decisión de continuar o interrumpir la lactancia materna o de proseguir o retirar el tratamiento con epoetina beta debe tomarse teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia materna para el niño y el beneficio del tratamiento con epoetina beta para la madre.* *cRMP v 1.0. Risk minimization measures by safety concern. Página 46*			

ETIQUETADO, INSERTO, INFORMACIÓN PARA EL PRESCRIPTOR O SIMILARES

Documento	No. Versión	Folio
Copia o boceto a escala del proyecto de etiquetas del envase y empaque indicando pantones. Artículo 31 (incluir cajas plegadizas, etiquetas del producto y solvente, sticker). Textos ampliados de ser necesario.	N.A	17355-17358
Inserto	CDS 30 de mayo de 2018	17359-17377
IPP	CDS 30 de mayo de 2018	17359-17377
Declaración sucinta	N.A	N.A.
Instructivo de uso	N.A.	N.A.

FIRMA DEL REPRESENTANTE LEGAL O APODERADO: _____

No. DOCUMENTO DE IDENTIDAD: C.C. 19.462.216

NOMBRE LEGIBLE DEL REPRESENTANTE LEGAL O APODERADO: PEDRO JOSÉ GALVIS CASTILLO

"El solicitante autoriza expresamente al INVIMA, para tomar los datos personales aportados en este formulario - incluido el correo electrónico -, como direcciones de envío de comunicaciones de requerimientos o notificación de actos administrativos; en concordancia con lo previsto por los artículos 53 y 67 s.s. del C.P.A.C.A."
Declaro bajo la gravedad de juramento que la información aportada es veridica, se encuentra actualizada a la fecha, es fiel copia de los documentos que circulan en las instalaciones y reflejan los procesos llevados a cabo en los laboratorios referidos.

Espacio para ser diligenciado exclusivamente por Invima

VoBo. Legal: _____ **Código:** _____ **Fecha:** _____

VoBo. Técnico: _____ **Código:** _____ **Fecha:** _____

Notas de la radicación:

Respetado Usuario:

La Notificación es el medio a través del cual se ponen en conocimiento del interesado los actos de carácter particular. Tiene como finalidad garantizar el conocimiento de las actuaciones administrativas y de su desarrollo de tal forma que se garanticen los principios de publicidad y contradicción

La ley 1437 de 2011 "Por la cual se expide el Código de Procedimiento Administrativo y de lo Contencioso Administrativo", en su artículo 56 señala que las autoridades podrán notificar sus actos a través de medios electrónicos, siempre que el administrado haya aceptado este medio de notificación, agregando, que la notificación quedará surtida a partir de la fecha y hora en que el administrado acceda al acto administrativo, fecha y hora que deberá certificar la administración.

Por otra parte, a través del Decreto 2693 de 2012 "Por el cual se establecen los lineamientos generales de la estrategia de Gobierno en línea de la República de Colombia, se reglamentan parcialmente las Leyes 1341 de 2009 y 1450 de 2011, y se dictan otras disposiciones" se busca el máximo aprovechamiento de las Tecnologías de la Información y las Comunicaciones, con el fin de contribuir con la construcción de un Estado más eficiente, más transparente y participativo y que preste mejores servicios con la colaboración de toda la sociedad.

Con el propósito de efectivizar este mandato legal y dar cumplimiento a las normativas señaladas, el Invima viene implementando el sistema de notificación electrónica de los actos administrativos, a través del cual se pretende agilizar el trámite de las actuaciones administrativas, prestando de esta manera un mejor y más eficiente servicio a los usuarios, en la medida que no tienen que desplazarse hasta la entidad a conocer las decisiones que se adelantan dentro del trámite.

Términos y condiciones de uso de la notificación electrónica:

Si usted en calidad de usuario suscribe el presente documento aceptando ser notificado a través de correo electrónico, conoce y acepta además las siguientes condiciones de uso:

- Usted suministra a la administración una dirección de correo electrónico (a la cual desea le sean remitidos los correos de notificación), la cual se presume propia y utilizada directamente por usted, por lo que en ningún caso podrá alegar con posterioridad el desconocimiento de los actos notificados por operaciones en el buzón delegadas a terceros.
- El Invima envía a la dirección electrónica suministrada una comunicación mediante la cual remite el acto administrativo adjuntando el documento en formato PDF.
- Los términos de interposición de recursos y de ejecutoria del acto administrativo se empezarán a contar a partir del día siguiente en que el mensaje electrónico haya sido dispuesto en la bandeja de entrada del correo del usuario.

Obligaciones del usuario:

- Revisar continuamente y de manera directa su correo electrónico.
- Informar a la Entidad de forma escrita o por el correo electrónico correccionemail@invima.gov.co del INVIMA, cuando decida cambiar la dirección electrónica registrada, debe indicar el número del radicado y el nuevo correo electrónico. Este requerimiento lo debe solicitar el representante legal o apoderado del mismo.
- Informar de manera inmediata al Instituto cualquier inconveniente relacionado con la recepción o apertura del correo o documento mediante el cual se realiza la notificación electrónica. En tal caso el error o defecto deberá reportarse al correo ayudavirtual@invima.gov.co indicando el inconveniente y reenviando el mensaje de datos remitido por la entidad.

CONSIGNACIÓN TARIFA 1004-1