

REVISTA OFICIAL de la Sociedad Andaluza de Farmacéuticos de Hospitales

S

A

F

H



REVISTA OFICIAL de la Sociedad Andaluza de Farmacéuticos de Hospitales



Directora

Dra. Esperanza Quintero Pichardo

Jefe de Redacción

Dr. Esteban Valverde Molina

Coordinadora de la sección de revisión bibliográfica

Dra. Inmaculada Sánchez Martínez

Coordinador de la sección de evaluación de medicamentos

Dr. Jorge Diaz Navarro

Coordinador de la sección de actividades de formación

Dr. José Sánchez Piñero

Comité Asesor

Dra. M.^a Teresa Gómez de Travecedo

Dra. M.^a Victoria Manzano Martín

Dr. Juan Manuel Mateo Quintero

Dr. Pablo Quintero García

Dra. M.^a Soledad Socías Manzano

Dra. M.^a José Tarín Remohí

Dr. Ignacio Ynfante Milá

Consejo de Redacción

Junta Directiva de la SAFH

® SAFH, Revista Oficial de la Sociedad Andaluza de Farmacéuticos de Hospitales. © Copyright 2006 SAFH. Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, transmitida en ninguna forma o medio alguno, electrónico o mecánico incluyendo fotocopias, grabaciones o cualquier sistema de recuperación de almacenamiento de información, sin la autorización por escrito de los titulares del Copyright.

Se distribuye a especialistas en Farmacia Hospitalaria y Sociedades Científicas Profesionales
Marca Registrada en la Oficina Española de Patentes y Marcas, con el número de expediente M2647585.

ISSN 1885-0774

Publicación trimestral · Depósito Legal: H-87-2005 · 1ª edición: Abril 2005

Impresión y maquetación: GAM Artes Gráficas · *Impreso en* Huelva, España · *Distribución:* La Cámara Onubense

Edita: Sociedad Andaluza de Farmacéuticos de Hospitales

www.safh.org

Los trabajos, cartas, editoriales, comentarios, etc., son responsabilidad de los firmantes. SAFH, Revista Oficial de la Sociedad Andaluza de Farmacéuticos de Hospitales no se hace solidaria con los mismos.

Editorial

Los profesionales de los Servicios de Farmacia Hospitalaria están continuamente haciendo un balance de sus actividades, tomando como referencia los objetivos marcados por los dirigentes de los hospitales y la administración sanitaria. Consecuencia del mismo, se realizan procesos de mejora continua de la calidad de cada área del Servicio, con objeto de adecuarlas al cumplimiento de las expectativas que de cada una de ellas esperan tanto los directivos, como los pacientes intra y extrahospitalarios. En este proceso de mejora los profesionales encuentran diariamente obstáculos, derivados de la falta de recursos tanto materiales como humanos, que impiden a veces adaptar sus Áreas de actividad a lo que establece la Ley, con sus correspondientes Reales Decretos que la desarrollan, y a la cual deben adaptarse y cumplir todos los hospitales, independientemente del nivel al que pertenezcan. Así, se contempla:

- Para acceder a los Servicios de Farmacia Hospitalaria, de manera unificada se deben reunir las condiciones determinadas en el Real Decreto 2708/1982, de 15 de Octubre, y demás disposiciones complementarias, por el que se procede a la formación a través de la vía del "residente", cuyo periodo de formación inicial eran tres años, pasando posteriormente a cuatro años, al abrirse un camino importante en el área de la intervención farmacéutica, incorporando al farmacéutico de hospital de una forma más intensa y presencial en los servicios clínicos desarrollando su actividad más cerca del facultativo médico. Este hecho de gran relevancia para la especialidad, no se ajusta a la realidad en un elevado número de hospitales, en los que gran parte del tiempo se ocupa en realizar funciones relacionadas con la gestión tanto económica como clínica de la farmacoterapéutica desde los propios servicios "a distancia", sin que ello implique cambios en la eficiencia del proceso.

- La Ley 29/2006, de 26 de Julio, de Garantías y Uso Racional de los Medicamentos y Productos Sanitarios, establece que los Servicios de Farmacia Hospitalaria estarán bajo la titularidad y responsabilidad de un farmacéutico especialista en farmacia hospitalaria, debiendo éste haber cursado los estudios de la especialidad para ejercer. Asimismo, en su capítulo sobre estructuras de soporte para el uso racional de los medicamentos en los hospitales, establece las funciones a realizar por los Servicios de Farmacia Hospitalaria, estableciendo que la Administración Sanitaria con competencia en ordenación farmacéutica realizará tal función, manteniendo entre otros criterios, la fijación de requerimientos para su buen funcionamiento, acorde con las funciones establecidas. No establece en este aspecto diferencias según los niveles.

Últimamente, tras el inicio del programa de acreditación de competencias profesionales diseñado por la Agencia de Calidad Sanitaria de Andalucía, los especialistas en Farmacia Hospitalaria reflexionan sobre las dificultades que el proceso entraña y la diferencia de posibilidades para acceder al mismo, dependiendo del tipo de hospital en el que preste sus servicios, hecho que viene a remarcar la necesidad antes reseñada.

Ante la evidencia de lo legalmente establecido, si bien el profesional es consciente de que está casi cerrado el campo para algunos cambios, es necesario reivindicar la necesidad que tienen muchos hospitales de incorporar las tecnologías más modernas, y ampliar sus recursos tanto humanos como materiales, para desarrollar las funciones con calidad, seguridad y eficacia, así como cumplir la ley en las distintas áreas de la especialidad y no incurrir en incumplimientos de la misma, aunque ello sea ajeno al propio facultativo especialista. El farmacéutico de hospital está predispuesto al progreso en cualquier campo en que puedan ser útiles sus conocimientos, pero debemos velar por el cumplimiento de lo básico en todos los hospitales.

Esperanza Quintero Pichardo

DIRECTORA



*Cada vida
es como un diamante:
única, irrepetible
y preciosa*

Por eso, desde 1856,
mantenemos un firme compromiso
de Investigación y desarrollo
para fabricar y comercializar
medicamentos que ayuden a mejorar
la calidad de vida de las personas.

INVERTIMOS EN EL VALOR MÁS PRECIADO: LA VIDA

Oncología



Cardiovascular



Antibióticos



Virología



Analéjicos



Sistema Nervioso
Central



Y como el diamante, símbolo de nuestro
laboratorio, contamos con una sólida
concentración de valores:

- Inversión en I+D del 11% de las ventas
de productos farmacéuticos.
- Ayudas externas a la Investigación.
- Presencia en 130 países.
- Investigación de vanguardia en biología molecular
y celular, genética, inmunología y toxicología.

Valores seguros de los que obtenemos el más alto interés:
mejorar la vida.



Grupo Bristol-Myers Squibb
Símbolo de compromiso con la vida

Grupo Bristol-Myers Squibb España
Alameda, 101 - 28040 Madrid
Tel. 91 456 55 00 - Fax 91 456 55 01
<http://www.bms.com>

REVISTA OFICIAL de la Sociedad Andaluza de Farmacéuticos de Hospitales

JUNTA DE GOBIERNO SOCIEDAD ANDALUZA DE FARMACÉUTICOS DE HOSPITALES

Presidente

Dr. José Sánchez Piñero

Vicepresidente

Dr. Antonio López Pastor

Secretaría

Dra. M.^a Teresa Gómez de Travededo y Calvo

Tesorero

Dr. Casimiro Bocanegra Martín

Vocales

ALMERÍA

Dra. M.^a José Tarín Remohi

CÁDIZ

Dra. M.^a Victoria Manzano Martín

CÓRDOBA

Dra. Beatriz Fuentes Caparrós

GRANADA

Dr. Marcos Camacho Romera

HUELVA

Dr. J. Ignacio Ynfante Milá

JAÉN

Dra. M.^a José Barbero Hernández

MÁLAGA

Dr. Esteban Valverde Molina

SEVILLA

Dr. Benito Dorantes Calderon

Vocal de Residentes

Dr. Juan A. Hidalgo Cabrera

En MSD, laboratorio farmacéutico líder en innovación,
sabemos que la investigación puede vencer a la enfermedad.

En cada descubrimiento, encontramos un nuevo reto;
con cada medicamento, ofrecemos una nueva esperanza

Siempre cerca de ti

 **MSD**
www.msd.es

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
el lado humano de la medicina

Visite  **univadis.es**
medicina y más

Sumario

Evaluación de medicamentos

Darunavir. Tratamiento de la infección por el VIH-1

Manejo del tratamiento de la infección crónica por el virus de la Hepatitis B

Entecavir. Tratamiento de la infección crónica por el virus de la Hepatitis B

Telbivudina. Tratamiento de la infección crónica por el virus de la Hepatitis B

Xx

Xx

Xx

Xx

Xx

Normas de publicación

Xx

Sugerencias

Xx

Becas y ayudas. Fundación Andaluza de Farmacia Hospitalaria

Xx

Convocatoria 2008

Xx

Avance del V Congreso de la SAFH. Sevilla

Xx

Evaluación de Medicamentos



DARUNAVIR

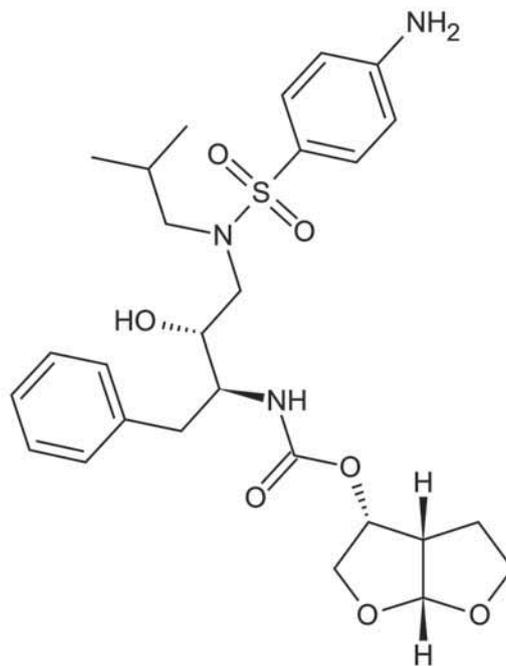
Tratamiento de la infección por el VIH-1

Informe para el Comité de Actualización de la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía

28/11/2007

1. IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME

Fármaco: DARUNAVIR [(1R,5S,6R)-2,8-dioxabicyclo[3.3.0]oct-6-il] N-[(2S,3R)-4-[(4-aminofenil)sulfonyl-(2-metilpropil)amino]-3-hidroxi-1-fenil-butano-2-il] carbamato. $C_{27}H_{37}N_3O_7S$



Indicación clínica solicitada: Está indicado para el tratamiento de la infección del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH-1), en combinación con otros medicamentos antiretrovirales, en pacientes adultos ampliamente pretratados que han fracasado a más de un tratamiento que incluía un inhibidor de la proteasa (IP).

Autores / Revisores: Laila Abdel-Kader Martín, Ramón Morillo Verdugo, Nuria Muñoz Muñoz.

*Servicio de Farmacia. Hospital de Valme (Sevilla).

Declaración Conflicto de Intereses de los autores: Ninguno.

2. SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN

Servicio: Enfermedades Infecciosas

Justificación de la solicitud: Darunavir es una alternativa eficaz en pacientes VIH-1 ampliamente pretratados, que han fracasado a las terapias antiretrovirales alternativas existentes.

Fecha recepción de la solicitud: xx

3. ÁREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO

Nombre genérico: Darunavir
 Nombre comercial: Prezista
 Laboratorio: Janssen-Cilag
 Grupo terapéutico. Denominación: Antiretrovirales. Código ATC: JO5AE10
 Vía de administración: Oral
 Tipo de dispensación: Uso Hospitalario
 Vía de registro: centralizado EMEA, 12-2-07.

Presentaciones y precio

Forma farmacéutica y dosis	Unidades por envase	Código	Coste por unidad PVL con IVA
Darunavir 300 mg	120	658581.8	5,5 €

4. ÁREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA.

4.1 Mecanismo de acción.

Darunavir es un inhibidor de la proteasa del VIH-1. Inhibe selectivamente la división de las poliproteínas Gag-Pol del VIH en las células infectadas por el virus, previniendo así la formación de partículas virales maduras e infecciosas.

4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación

EMEA-AEMyPS: Esta indicado para el tratamiento de la infección del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH-1), en combinación con otros medicamentos antiretrovirales, en pacientes adultos ampliamente pretratados que han fracasado a más de un tratamiento que incluía un inhibidor de la proteasa (IP).

FDA: Darunavir coadministrado con 100 mg de ritonavir y con otros agentes antiretrovirales está indicado para el tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VHI-1) en pacientes adultos pretratados, resistentes a más de un inhibidor de la proteasa.

4.3 Posología, forma de preparación y administración.

La posología recomendada es de 600 mg administrados dos veces al día, tomados junto con 100 mg de ritonavir dos veces al día. Debe tomarse con alimentos.

Poblaciones especiales

Niños y adolescentes: No se recomienda el empleo en niños y adolescentes debido a que no se dispone de datos sobre la seguridad y la eficacia y la farmacocinética.

Ancianos: En esta población la información disponible es limitada.

Alteración hepática: Darunavir se metaboliza por el sistema hepático. Por tanto, la insuficiencia hepática grave, podría causar un aumento de la exposición a darunavir y un empeoramiento de su perfil de seguridad. En consecuencia, se debe usar con precaución en pacientes con alteración hepática leve (Child-Pugh clase A) o moderada (Child-Pugh clase B) y no debería ser usado en pacientes con alteración hepática grave (Child-Pugh clase C).

Alteración renal: No es preciso ajustar las dosis en pacientes con alteración renal.

Embarazo: Coadministrado con 100 mg de ritonavir sólo deberá usarse en el embarazo, si el riesgo beneficio potencial justifica el posible riesgo.

No existen estudios adecuados y bien controlados sobre el uso de darunavir en mujeres embarazadas. Los estudios efectuados en animales, no han revelado efectos perjudiciales directos en el embarazo, el desarrollo embrionario/fetal, el parto o el crecimiento.

4.4 Farmacocinética.

Debe administrarse siempre por vía oral junto con 100 mg de ritonavir como potenciador farmacocinética, y en combinación con otros medicamentos antiretrovirales.

Después de su administración oral, la absorción de darunavir fue rápida. Las concentraciones plasmáticas máximas del fármaco, en presencia de ritonavir, suele alcanzarse en 2,5 a 4 horas. Cuando se administra en ayunas, la biodisponibilidad de darunavir en presencia de ritonavir es un 30% menor que cuando se administra con comida. Por tanto, los comprimidos de darunavir deben tomarse con ritonavir y con alimentos. El tipo de alimento no influye en la exposición a darunavir.

4.5 Características comparadas con otros medicamentos con la misma indicación disponibles en el Hospital.

Características comparadas con otros medicamentos similares		
Nombre	DARUNAVIR	Tipranavir
Presentación	comp 300 mg	Comp 500 mg
Posología	600 mg de darunavir + 100 mg de RTV /12 h	500 mg de darunavir + 200 mg de RTV /12 h
Características diferenciales	<p>Darunavir es un inhibidor de la proteasa del VIH-1 que inhibe selectivamente la división de las poliproteínas Gag-Pol del VIH , previniendo así la formación de partículas virales maduras e infecciosas.</p> <p>Está indicado en pacientes adultos ampliamente pretratados que han fracasado a más de un</p> <p>tratamiento que incluía un inhibidor de la proteasa (IP).</p>	<p>Tipranavir es un inhibidor de la proteasa de VIH-1 que inhibe la reproducción del virus evitando la maduración de las partículas virales.</p> <p>Está indicado en pacientes adultos con virus resistente a múltiples inhibidores de la proteasa ampliamente pretratados.</p>

5. EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.

5.1 Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada

En julio de 2007 se solicita una búsqueda bibliográfica al CADIME. Se adjuntó el informe EPAR de la EMEA, que describe dos ensayos en fase IIb randomizados, controlados y parcialmente cegados (dose-finding), el TMC-114-213 (POWER 1) y el TMC-114-202 (POWER 2) a las 24 semanas de tratamiento con darunavir/ritonavir que randomizan a los pacientes a distintas dosis. Y un ensayo abierto combinado con los pacientes de estos dos ensayos en fase IIb a las 48 semanas, tras pasar todos los pacientes en tratamiento con darunavir/ritonavir a la dosis recomendada de 600/100 mg.

Estos dos estudios pivotaes tienen un diseño similar y comparan distintas dosis de darunavir/ritonavir con otros IPs (controles) en pacientes HIV-1 con opciones limitadas de tratamiento y con un elevado perfil de resistencias.

También se adjuntó el análisis del POWER 3, que fue realizado para proporcionar un número suficiente de pacientes (>200) para la aprobación del fármaco por parte de las autoridades reguladoras, que viene a corroborar los datos del POWER 1 Y 2. Dado que el número de pacientes con dosis de 600/100 mg de darunavir/ritonavir obtenidos en el análisis combinado del POWER1 y POWER2 no fueron suficientes para alcanzar los más de 200 pacientes solicitados para la aprobación de darunavir. Además se adjuntó, un ensayo clínico en fase 2a, abierto, randomizado, multicéntrico, en 50 pacientes pretratados con múltiples regímenes que incluían IP, donde los pacientes fueron randomizados para continuar con su IP habitual o con distintas dosis de darunavir/ritonavir para evaluar actividad antiviral, tolerabilidad y seguridad a los 14 días de tratamiento. Así como un ensayo clínico en fase III (TITAN) abierto randomizado, controlado en el que se compara la eficacia y seguridad de darunavir /ritonavir versus lopinavir/ritonavir en pacientes ampliamente pretratados, lopinavir-naive a las 48 semanas.

Se han considerado a la hora de evaluar la eficacia de darunavir en el tratamiento de pacientes VIH-1 ampliamente pretratados los tres ensayos citados en el informe EPAR de la EMEA.

En los protocolos originales, el objetivo primario fue evaluar la relación dosis-respuesta de actividad antiretroviral en regímenes que incluían darunavir/ritonavir a las 24 semanas. Si bien, basándose en un análisis intermedio que presentó una alta actividad antiretroviral de darunavir/ritonavir, todos los pacientes randomizados cambiaron a la dosis recomendada de darunavir/ritonavir 600 /100 mg dos veces al día y el objetivo primario fue corregido para comparar todos los grupos de darunavir/ritonavir (TMC114-C202 + TMC114-C213) con los controles, por medio de la confirmación de respuesta virológica. A continuación se muestra la tablas de características basales en el estudio POWER 1 Y POWER2.

Tabla. Características basales de los ensayos TMC114-C202 y TMC114-C213

	TMC114-C202 N=278	TMC114-C213 N=318
Parametros		
Carga viral log ₁₀ (media ± DE)	4,66 (0,76)	4,48 (0,78)
Recuento CD4 (mediana, rango)	106 (1-1274)	179 (3-816)
Duración de la infección por VIH (media ± DE)	13,2 (3,94)	11,6 (4,20)
Tratamientos previos, n (%)		
IP: ≥ 2	271 (97,5)	307 (96,5)
NNRTI: ≥ 1	270 (97,1)	302 (95,0)
NRTI: ≥ 4	263 (94,6)	304 (95,6)
IF: 1	63 (22,7)	34 (10,7)
Genotipo y Fenotipo Basal		
≥ 1 IP susceptible, n (%)	81 (29,5)	115 (37,3)
≥ 1 NRTI susceptible, n (%)	258 (94,2)	300 (97,4)
Número de mutacion primarias de IP, mediana (rango)	3 (0-5)	3 (0-6)
Numero de mutaciones asociadas a resistencias a IP, mediana (rango)	8 (1-13)	8 (0-13)
Número de pacientes con ≥ 3 mutaciones a IP primarias, n (%)	182 (66,2)	178 (56,0)
Co-infeccion por Hepatitis B o C		
No-coinfectado	272 (97,8)	274 (86,2)
Co-infectado	6 (2,2)	44 (13,9)

5.2 Resultados de los ensayos clínicos

Se han evaluado los ensayos pivotaes en fase IIb, POWER 1 y POWER2.

Resultados

Tabla 1. Katlama C, Esposito R, Gatell JM, Goffard JC, Grinsztejn B, Pozniak A, et al. Efficacy and safety of TMC114/ritonavir in treatment-experienced HIV patients: 24-week results of POWER 1. AIDS. 2007 Feb 19;21(4):395-402.

Breve descripción del ensayo, haciendo constar los aspectos más relevantes sobre:

- **Nº de pacientes:** 318 pacientes se analizaron por intención de tratar.
- **Diseño:** Ensayo clínico en fase II b, randomizado, parcialmente cegado, (cegado en dosis pero no en posología), multicéntrico e internacional.
- **Tratamiento grupo activo, TMC114/r:** grupo 1: 400 mg/día, grupo 2: 800 mg/día, grupo 3: 400 mg/12 h, grupo 4: 600 mg/12 h y tratamiento grupo control: régimen que incluye un IP (excluyendo tipranavir y otros IPs en investigación).
- **Criterios de inclusión:** pacientes adultos infectados por el VIH, que previamente han usado dos o más ITANs durante al menos 3 meses, uno o más ITNANs en regímenes que han fracasado y uno o más IPs durante al menos 3 meses (el uso de enfurvitide previo estaba permitido), con una CV plasmática >1000 copias/mL y una o más mutaciones a IP que estaban recibiendo un régimen de tratamiento estable que contenía IPs. Los pacientes coinfectados con hepatitis B o C fueron incluidos si se encontraban clínicamente estables y no necesitaban tratamiento durante el estudio.
- **Criterios de exclusión:** pacientes con estadio de SIDA, randomización previa a TMC114, enfermedad hepática activa, disfunción hepática y hepatitis A aguda.
- **Tipo de análisis:** análisis por intención de tratar
- **Variable principal de eficacia:** una reducción de la carga viral basal ≥ 1 log₁₀ copias/mL.
- **Variables secundarias de eficacia:** proporción de pacientes que logran reducciones de la CV < 400 y < 50 copias/mL, incrementos en CD4, dosis- respuesta y seguridad y tolerabilidad.

Resultados a las 24 semanas					
Variable evaluada en el estudio	Tratamiento Darunavir/r (60 pac.)	Tratamiento Otro IP (60 pac.)	RAR (IC 95%) Diferencia Riesgo Absoluto	p	NNT (IC 95%)*
Resultado principal - CV \geq 1 log ₁₀ copias/mL	46 (77%)	15 (25%)	52% (36-67)	<0,0001	2 (2-3)
Resultados secundarios - CV<400 - CV<50 - Incremento CD4cel/mcl	40 (67%) 32 (53%) 124	15 (25%) 11 (18%) 20	52% (36-67) 28% (12 -45)	<0,0001 <0,0001 <0,05	2 (2-3) 4 (3-9)
Resultados por subgrupos Reducción CV \geq 1 log ₁₀ copias/mL -Uso de enfurvitide Naive No naive No usado - CV basal <20.000 20.000-100.000 >100.000 - N° mutaciones primarias a IP 1 2 \geq 3	16/19 (84 %) 4/7 (57%) 26/34 (77%) 20/21 (95%) 13/23 (57%) 13/16 (81%) 5/5 (100%) 19/26 (73%) 22/29 (76%)	7/18 (39%) 0/6 (0%) 8/36 (22%) 9/27 (33%) 5/18 (28%) 1/15 (7%) 3/9 (33%) 6/16 (38%) 1/35 (17%)			

Nota: No proporcionan el valor estadístico de p, porque el pequeño n° de pacientes en cada subgrupo no da suficiente poder estadístico para obtener conclusiones. La muestra de pacientes se calculó basándose en el objetivo original, cuando el endpoint principal fue corregido, el tamaño muestral necesario no fue revisado.

Tabla 2. Haubrich R, Berger D, Chiliade P, Colson A, Conant M, Gallant J, et al. Week 24 efficacy and safety of TMC114/ritonavir in treatment-experienced HIV patients. AIDS. 2007 Mar 30;21(6):11-8.

- **N° de pacientes:** 278 pacientes se analizaron por intención de tratar.
- **Diseño:** Ensayo clínico en fase II b, randomizado, parcialmente cegado (cegado en dosis pero no en posología), multicéntrico e internacional.
- **Tratamiento grupo activo, TMC114/r: grupo1:** 400 mg/día, grupo 2: 800 mg/día, grupo 3: 400 mg/12 h, grupo 4: 600 mg/12 h y tratamiento grupo control: régimen que incluye un IP (incluyendo tipranavir).
- **Criterios de inclusión:** pacientes adultos infectados por el VIH, que previamente han usado dos o más ITANs durante al menos 3 meses, uno o más ITNANs en regímenes que han fracasado y uno o más IPs durante al menos 3 meses (el uso de enfurvitide previo estaba permitido), con una CV plasmática >1000 copias/mL y una o más mutaciones a IP.
- **Criterios de exclusión:** pacientes con estadio de SIDA, que estuvieran tomando medicación en investigación, embarazadas o con lactancia materna, enfermedad hepática activa incluyendo hepatitis A, B o C, o tener medidas de laboratorio anormales..
- **Tipo de análisis:** análisis por intención de tratar.
- **Variable principal de eficacia:** una reducción de la carga viral basal \geq 1 log₁₀ copias/mL.
- **Variables secundarias de eficacia:** proporción de pacientes que logran reducciones de la CV< 400 y <50 copias/mL, incrementos en CD4, dosis- respuesta y seguridad y tolerabilidad.

Resultados a las 24 semanas					
Variable evaluada en el estudio	Tratamiento Darunavir/r (39 pac.)	Tratamiento Otro IP (42 pac.)	RAR (IC 95%) Diferencia Riesgo Absoluto	p	NNT (IC 95%)*
Resultado principal - CV \geq 1 log ₁₀ copias/mL.	24 (62%)	6 (14%)	48% (29-66)	<0,003	3 (2-4)
Resultados secundarios - CV<50 - incremento CD4 cel/mcl	15 (39%) 75	3 (7%) 12	32% (14 -49)	<0,003 <0,005	4 (3-8)
Resultados por subgrupos Reducción CV \geq 1 log ₁₀ copias/mL -Uso de enfurvitide Naive No naive No usado - CV basal > 100.000 cop/mL No Yes - N° mutaciones primarias IP \geq 3 No Yes	13/14 (93 %) 2/5 (40%) 9/20 (45%) 16/27 (59%) 8/12 (67%) 10/16 (63%) 14/23 (61%)	3/14 (21%) 1/4(25%) 2/24 (8%) 5/29 (17%) 1/13 (8%) 2/14 (14%) 4/28 (14%)			

Nota: No proporcionan el valor estadístico de p, porque el pequeño n° de pacientes en cada subgrupo no da suficiente poder estadístico para obtener conclusiones.

Otros estudios

A continuación se muestran los datos comparativos de eficacia del estudio combinado POWER 1 y POWER 2 a las 48 semanas.

Tabla 3. Modelo general de tabla de resultados de eficacia:

Referencia: Clotet B, Bellos N, Molina JM, Cooper D, Goffard JC, Lazzarin A, et al. Efficacy and safety of darunavir-ritonavir at week 48 in treatment-experienced patients with HIV-1 infection in POWER 1 and 2: a pooled subgroup analysis of data from two randomised trials. Lancet. 2007 Apr 7;369(9568):1169-78.

- **Nº de pacientes:** 255 pacientes se analizaron por intención de tratar.
- **Diseño:** Es un estudio que compara los datos combinados de eficacia y seguridad a las 48 semanas de los ensayos POWER1 Y POWER2. Tras la fecha de corte para el análisis de eficacia primario a las 24 semanas (1 de febrero de 2005), los pacientes del grupo IP de control continuaron con el tratamiento asignado, mientras que todos los pacientes tratados con darunavir/ritonavir pasaron a la posología darunavir/ritonavir 600/100 mg dos veces al día. Se compara la eficacia y seguridad de los pacientes con darunavir/ritonavir a la dosis de 600/100 mg dos veces al día.

Se estratifico a los pacientes según el número de mutaciones primarias a los IP (una o ninguna, dos, o tres o mas), el uso de enfurvitida, y la CV plasmática basal (<20.000 ≥ 20.000 cop/mL).

- **Tratamiento grupo activo, TMC114/r: grupo1:** 400 mg/día, grupo 2: 800 mg/día, grupo 3: 400 mg/12 h, grupo 4: 600 mg/12 h y tratamiento grupo control: régimen que incluye un IP (incluyendo tipranavir).
- **Criterios de inclusión:** pacientes adultos infectados por el VIH, que previamente han usado dos o más ITANs durante al menos 3 meses, uno o más ITNANs en regimenes que han fracasado y uno o más IPs durante al menos 3 meses (el uso de enfurvitide previo estaba permitido), con una CV plasmática >1000 copias/mL y una o más mutaciones a IP
- **Criterios de exclusión:** pacientes con estadio de SIDA, el uso de una pauta de interrupción del tratamiento en el examen de selección inicial, la asignación aleatoria previa a un tratamiento con Darunavir, que estuvieran tomando medicación en investigación, enfermedad hepática A activa, en el POWER 1 se incluyeron los pacientes con hepatitis B o C, pero se excluyeron del POWER2.

Se excluyeron los ITNN de la pauta de base optimizada en ambos estudios.

- **Tipo de análisis:** análisis por intención de tratar.
- **Variable principal de eficacia:** una reducción de la carga viral basal ≥ 1 log₁₀ copias/mL.
- **Variables secundarias de eficacia:** proporción de pacientes que logran reducciones de la CV <50 copias/mL, incrementos en CD4, dosis- respuesta y seguridad y tolerabilidad.

Resultados a las 24 semanas

Variable evaluada en el estudio	Tratamiento Darunavir/r (110 pac)	Tratamiento Otro IP (120 pac.)	RAR (IC 95%) Diferencia Riesgo Absoluto	p	NNT (IC 95%)*
Resultado principal - CV≥1 log ₁₀ copias/mL.	67 (61%)	18 (15%)	46% (35-57)	<0,0001	3 (2-3)
Resultados secundarios - CV<50 - incremento CD4 cel/mcl	50 (45%) 102	12 (10%) 19	35% (25 -46)	<0,0001 <0,0001	3 (3-5)
Resultados por subgrupos Reducción CV≥1 log ₁₀ copias/mL -Uso de enfurvitide o					
Naive	21/36 (58 %)	4/35 (11%)	47% (28-66)	<0,0001	3 (2-4)
No naive	2/13 (15%)	1/15(7%)	9% (15-32)	0,5	
No usado	27/61 (44%)	7/70 (10%)	34% (20-49)	<0,0001	3 (3-6)
- CV basal (cop/mL)					
<20.000	28/35 (80%)	9/46 (20%)	60% (43-78)	<0,0001	2 (2-3)
20.000-100.000	14/46 (30%)	2/38 (5%)	25% (10 -40)	0,004	4 (3-10)
>100.000	8/29 (28%)	1/36 (3%)	25% (8-42)	0,004	5 (3-13)
- Nº mutaciones primarias IP≥3					
≤1	6/9 (67%)	3/16 (19%)	48% (12-84)	0,02	3 (2-9)
2	20/46 (44%)	5/31 (17%)	27% (8-48)	0,02	4 (3-13)
≥3	24/55 (44%)	4/74 (5%)	38% (24-52)	<0,0001	3 (2-5)

Tabla comparativa de los tres estudios POWER 1, POWER 2 a las 24 semanas y el combinado del POWER 1 Y2 a las 48 semanas, que aparece publicado en el informe EPAR de la EMEA..

	Análisis primario de la eficacia (Febrero-2005)				Actualización de la eficacia (Septiembre-2005)							
	TMC114-C202		TMC114-C213		TMC114-C202- TMC114-C213		TMC114-C202		TMC114-C213		TMC114-C202- TMC114-C213	
n (%)	600/100 mg b.i.d N=39	Control N=42	600/100 mg b.i.d N=60	Control N=60	600/100 mg b.i.d N=99	Control N=102	600/100 mg b.i.d N=66	Control N=61	600/100 mg b.i.d N=65	Control N=63	600/100 mg b.i.d N=131	Control N=124
Descenso de > 1 log ₁₀ de la carga viral desde el nivel basal n (%)	24 (61,5)	6 (14,3)	46 (76,7)	15 (25,0)	70 (70,7)	21 (20,6)	42 (63,6)	8 (13,1)	50 (76,9)	18 (28,6)	92 (70,2)	26 (21,0)
Carga viral < 400 cop/mL n (%)	19 (48,7)	4 (9,5)	40 (66,7)	15 (25,0)	59 (59,6)	19 (18,6)	37 (56,1)	7 (11,5)	45 (69,2)	16 (25,4)	82 (62,6)	23 (18,5)
Carga viral < 50 cop/mL n (%)	15 (38,5)	3 (7,1)	32 (53,3)	11 (18,3)	47 (47,5)	14 (13,7)	25 (37,9)	5 (8,2)	34 (52,3)	10 (15,9)	59 (45,0)	15 (12,1)
Media (DE) de cambio en niveles de CD4 desde el nivel basal	58,9 (66,9)	11,7 (105,6)	124,1 (139,5)	20,4 (107,1)	98,4 (120,3)	16,8 (106,1)	67,3 (79,1)	9,7 (92,2)	118,0 (136,2)	24,7 (106,5)	92,4 (113,6)	17,3 (99,6)

N= numero de sujetos a la semana 24. p<0,001 para todas las comparaciones vs control.

Además, se muestran los datos publicados por Hill et al., comparativos entre los ensayos POWER y RESIST que compara la eficacia de darunavir/ritonavir y tipranavir/ritonavir vs. otros IP de control en pacientes ampliamente pretratados usando los datos de los EC POWER 1,2 y RESIST 1,2.

Nº de pacientes y diseño: En el estudio incluye a los pacientes de los ensayos POWER con dosis de 600/100 mg dos veces al día y el brazo control (n=201) y todos los datos de los EC RESIST (tipranavir/ritonavir) 500/200 mg dos veces al día y los que tomaban IP de control, n=1.159). Se compara por ITT la diferencia de eficacia en la semana 24 entre los ensayos.

Criterios de inclusión y diferencias entre unos y otros: Los cuatro ensayos reclutan pacientes ampliamente pretratados, con carga viral > 1000 copias/mL y al menos una mutación a IP. En los ensayos RESIST los pacientes con mas de dos mutaciones en las posiciones 33, 82, 84 y 90 fueron excluidos, mientras que en los ensayos POWER se incluyeron pacientes con cualquier número de mutaciones. En todos los ensayos se optimiza un régimen de tratamiento que puede o no incluir enfurvitide, en los ensayos RESIST se puede incluir también ITINN mientras que en los POWER no. En los ensayos RESIST sólo podía usarse un IP, mientras que en los ensayos POWER podían usarse dos IP.

Comparación de las características basales: Los ensayos fueron muy similares en cuanto a características basales edad, género, raza, recuento de CD4 y CV. La mediana de mutaciones fue 3 en cada ensayo. Los patrones de ARV anteriores también fueron muy similares entre ensayos.

La principal diferencia entre los ensayos fue en la elección de los antiretrovirales del régimen optimizado. En los POWER el 27% de los pacientes uso dos IP, mientras que este porcentaje fue de 0 en los ensayos RESIST. Enfurvitide se usó en el 45% de los pacientes en los ensayos POWER y en 25% de los pacientes en los ensayos RESIST.

Resultados de eficacia: A la semana 24 el 72% de los pacientes con darunavir/ ritonavir lograron una reducción de la CV ≥ a 1 log₁₀ copias/mL, comparado con el 40 % de los pacientes con tipranavir/ritonavir en los ensayos POWER y RESIST respectivamente. El beneficio del tratamiento con Darnavir/ritonavir fue mayor que el del tratamiento con tipranavir/ritonavir en comparación con los IP control a las 24 semanas para los endpoints CV<400 cop/mL y CV< 50 cop/mL, así como para el incremento de CD4. En el análisis de sensibilidad la diferencia en eficacia fue mayor para los que no usaban enfurvitide.

Table 1 Summary of baseline characteristics of the POWER and RESIST trials

Parameter	POWER trials	RESIST trials
n	201	1159
Mean age (years)	44	43
Predominant gender	Male (89%)	Male (88%)
Predominant race	Caucasian (70%)	Caucasian (73%)
Mean baseline HIV RNA (log ₁₀ copies/mL)	4.6	4.8
Median baseline CD4 count (cells/μL)	153	155
CDC class C (%)	39	56
Prior antiretroviral therapy		
Median number of NRTIs used	5	6
Median number of NNRTIs used	1	1
Median number of PIs used	4	4
Prior ENF use (%)	17	12
PI use in OBR (%)		
Lopinavir	38	50
Amprenavir	33	26
Saquinavir	35	20
Indinavir	3	4
Atazanavir	16	0
Nelfinavir	1	0
Double-boosted PI	23	0
Baseline genotypic PI resistance		
Median number of IAS-USA primary PI mutations	3	3*
Baseline phenotypic fold change (median)		
Lopinavir	≥ 79	87
Amprenavir	19	12
Saquinavir	32	20
Indinavir	36	41
Atazanavir	36	41
Tipranavir	1.7	1.8
ENF use in the OBR (%)		
Total use	45	25
Naïve (first) use	32	15
NNRTI use in the OBR (%)		
Total use	0	17

*Those with two or more mutations at positions 33, 82, 84 and 90 were excluded from the RESIST trials.
 CDC, Centers for Disease Control and Prevention; ENF, enfuvirtide; IAS, International AIDS Society; NRTI, nucleoside reverse transcriptase inhibitor; NNRTI, nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor; OBR, optimized background regimen; PI, protease inhibitor.

esta en ingles

Tabla. Comparativa de los resultados de los estudios POWER y RESIST a las 24 semanas.

Parámetros	POWER trials		TMC114/r	RESIST trials		TPV/r
	TMC114/r	IPC	Beneficio (IC 95%)	TPV/r	IPC	Beneficio (IC 95%)
Población global						
N	99	102		582	577	
- Reducción de 1 log ₁₀ Carga Viral	71	21	+50 (39-61)	41	19	+22 (17-27)
- Carga viral < 400 cop/mL n (%)	60	19	+41 (30-52)	34	15	+19 (13-23)
- Carga viral < 50 cop/mL n (%)	48	14	+34 (22-44)	24	9	+15 (10-18)
- Reducción de log ₁₀ Carga Viral (cop/mL+ DE)	-1,90 (1,25)	-0,49 (0,89)	-1,41 (-1,14,-1,68)	-0,8	-0,25	-0,55 (-0,43,-0,67)
- Elevación del Recuento de CD4 (cel/mcL + DE)	+98 (120)	17 (107)	+81 (52-110)	+34	+4	+30 (19-42)
Población naive a Enfuvirtide						
N	33	32		115	94	
-Reducción de 1 log ₁₀ Carga Viral	88	31	+57 (37-77)	70	29	+41 (28-54)
-Carga viral < 50 cop/mL n (%)	64	16	+48 (27-69)	36	14	+22 (11-33)
Población que no utilizó Enfuvirtide						
N	56	60		368	390	
-Reducción de 1 log ₁₀ Carga Viral	65	17	+46 (32-64)	40	19	+21 (15-27)
-Carga viral < 50 cop/mL n (%)	46	13	+33 (17-49)	ND	ND	

IPC: Inhibidor de la proteasa control. IC: Intervalo de confianza. ND: No disponible.

5.2.b Evaluación de la validez y de la utilidad práctica de los resultados

En general, la validez interna puede considerarse adecuada (evaluación pormenorizada en el anexo). El tratamiento sería aplicable en nuestro medio hospitalario en pacientes ampliamente pretratados y con un amplio perfil de resistencias; si bien la proporción de pacientes coinfectados en nuestro medio (aproximadamente un 50%) es muy superior a la incluida en el ensayo clínico POWER 1 (12% de pacientes coinfectados).

Los resultados son clínicamente relevantes en general, con un mayor número de pacientes con CV indetectable a las 24 semanas (39%-53%, respectivamente en el POWER1 y POWER2) que el grupo control (18%-7%) [NNT=4 (3 a 9)].

5.3 Revisiones sistemáticas publicadas y sus conclusiones

Scottish Medicines Consortium, NHS Scotland, No. (378/07)

La única revisión sistemática encontrada ha sido la publicada por la NHS Scotland, basada en los dos ensayos clínicos pivotaes randomizados en fase IIb presentados en el apartado 5.2 (POWER 1 Y POWER 2), que ha sido respaldada por otro ensayo abierto no randomizado.

5.4 Evaluación de fuentes secundarias

- Guías de Práctica clínica

Hemos realizado una búsqueda en la National Guideline Clearinghouse, comprobando que, existe una Guía de Práctica Clínica "Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents", que hace referencia a darunavir y tipranavir (en combinación con bajas dosis de ritonavir) para el tratamiento de pacientes experimentados con pocas opciones de tratamiento basándose en una actividad antiretroviral superior frente a los IP comparadores. La guía se limita a citar los fármacos como posibles alternativas terapéuticas en pacientes ampliamente pretratados con un amplio perfil de resistencias.

6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.

6.1. Descripción de los efectos secundarios más significativos (por su frecuencia o gravedad)

La seguridad de darunavir/ritonavir 600/100 mg dos veces al día, se investigó en los dos ensayos en fase IIb POWER 1, POWER 2 (C213, C202) a 24 semanas y se ha complementado con el estudio del POWER1-2 a las 48 semanas. En el ensayo POWER 1 el análisis de seguridad incluye pacientes que recibieron al menos una dosis y los datos de seguridad se recogen desde la primera ingesta hasta 2 días después de la última ingesta o hasta la fecha de cierre del estudio y el ensayo POWER 2 recoge los datos de los pacientes durante las 24 semanas de tratamiento.

En el ensayo POWER 1, los efectos adversos más frecuentes fueron en el grupo de Darunavir/ritonavir (a cualquiera de las dosis a las que se randomizó darunavir/ritonavir) y en el grupo control respectivamente: dolor de cabeza (17% vs 24%) y diarrea (16% vs 29%). Tanto un 14% de los pacientes en tratamiento con darunavir/ritonavir como un 14 % del grupo control, presentaron uno o más efectos adversos graves (EAG), el más frecuente fue la neumonía y el dolor de cabeza. Los EAG llevaron a la discontinuación del tratamiento en el 5% de los pacientes con darunavir /ritonavir y en el 6% del grupo control.

Desarrollaron grado 3-4 de hipertrigliceridemia el 7% y el 8% respectivamente, hipercolesterolemia grado 3 el 4% y 0%, ALT de grado 3-4 el 1% y el 3%.

La incidencia de efectos adversos fue similar en el grupo de coinfectados por el VHB o VHC.

El 1% (3) de los pacientes que recibieron darunavir/ ritonavir murió durante el estudio y el 2% (1) del grupo control (murió dos semanas después de la última semana de seguimiento). Ninguna de las muertes estuvo relacionada con la medicación de estudio.

En el ensayo POWER2, la incidencia de efectos adversos entre el grupo de pacientes en tratamiento con darunavir/ritonavir, también fue similar a la del grupo control. Los efectos adversos más frecuentes ocurridos en ambos grupos con frecuencias similares fueron: dolor de cabeza, fatiga, diarrea, infecciones respiratorias del tracto superior, insomnio y pirexia. Los efectos adversos llevaron a la discontinuación del tratamiento en el 8% y el 4% de los casos respectivamente. En total un 15% de los pacientes con darunavir/ritonavir y un 8% del grupo control desarrollaron efectos adversos graves. El más común fue la neumonía (2% vs 4%). Seis pacientes murieron durante el estudio y ninguna de ellas estuvo relacionada con la medicación.

En informe EPAR de la EMEA se describen los datos de seguridad analizados conjuntamente para los dos ensayos en Fase IIb (POWER 1Y POWER 2), en total se obtuvieron datos de 637 pacientes durante un periodo de seguimiento de 48 semanas.

La mayoría de los efectos adversos fueron de grado 1 o 2. Las reacciones adversas más frecuentes fueron excluyendo la reacción en el sitio de inyección asociado a enfluvitide, diarrea, dolor de cabeza, náuseas, fatiga, nasofaringitis, infecciones del tracto respiratorio superior, insomnio, resfriado, herpes simple y pirexia. El síndrome de inmunorreconstitución fue informado en 3 pacientes y fue grave en uno de ellos. Los EAG para todas las dosis de darunavir/ritonavir estudiadas y para el grupo control están descritos en la siguiente tabla:

Tabla. Datos combinados de los estudios C202 y C213.

	400/100 q.d N=129	800/100 q.d N=127	400/100 b.i.d N=126	600/100 b.i.d N=131	Total DRV N=513	Controles N=124
Media de exposición (semanas)	43,95	45,48	44,02	62,29	49,03	31,54
>1 E.A n (%)	122 (92,6)	119 (93,7)	118 (93,7)	131 (100)	490 (95,5)	117 (94,4)
>1 E.A.S n (%)	19 (14,7)	24 (18,9)	24 (19,0)	26 (19,8)	93 (18,1)	17 (13,7)
>1 E.A.M n (%)	5 (3,9)	2 (1,6)	5 (4,0)	5 (3,8)	17 (3,3)	1 (0,8)
>1 E.A.D n (%)	8 (6,2)	7 (5,5)	12 (9,5)	11 (8,4)	38 (7,4)	6 (4,8)
>1 E.A (grado 3 o 4) n (%)	34 (26,4)	39 (30,7)	37 (29,4)	48 (36,6)	158 (30,8)	36 (29,0)

E.A= Efecto adverso. E.A.S= Efecto adverso serio. E.A.M= efecto adverso que conlleva muerte. E.A.D= Efecto adverso que obligó a la discontinuación definitiva.

6.2. Seguridad. Ensayos Clínicos comparativos.

Ver apartado anterior

6.3. Fuentes secundarias sobre seguridad.

Scottish Medicines Consortium, NHS Scotland, No. (378/07)

En los tres ensayos clínicos POWER1-2 y el combinado de POWER1-2, los efectos adversos más comunes asociados a darunavir/ritonavir comparados con los otros IP del grupo control fueron diarrea (16% vs 28%), náuseas (12% vs 13%), nasofaringitis (12% vs 11%) y dolor de cabeza (11% vs 20%).

La mayoría de los efectos adversos fueron de grado 1 o grado 2, aunque un 29% de los pacientes desarrollaron grado 3 o 4 tanto en el grupo de darunavir/ritonavir como en el grupo control. Se han observado algunos casos de pancreatitis grado 3 o 4 que podrían relacionarse con darunavir.

No hay datos de la seguridad de darunavir/ritonavir en co-administración con ITINANs ya que fueron excluidos de los ensayos, ni de las posibles interacciones que podrían ocurrir. No ocurrieron eventos relacionados con la seguridad en pacientes coinfectados con hepatitis B y/o hepatitis C pero el número incluido de estos pacientes fue pequeño. Hubo una mayor incidencia de hipertrigliceridemia de grado 3-4 y de hipercolesterolemia de grado 3 en el grupo de darunavir/ritonavir comparado con el grupo control.

6.4. Precauciones de empleo en casos especiales

Ancianos: Se dispone de información limitada sobre el uso de Darunavir en pacientes de 65 años o más, por lo que la administración a pacientes ancianos debe hacerse con precaución.

Darunavir contiene una molécula sulfonamida, se debe usar con precaución en pacientes con alergia conocida a las sulfamidas.

Enfermedad hepática

No se ha establecido la seguridad y eficacia en pacientes con enfermedad hepática grave subyacente, por lo tanto, está contraindicado en pacientes con disfunción hepática grave. Se debe administrar con precaución en pacientes con alteración hepática leve o moderada.

Los pacientes con hepatitis crónica B o C y tratados con tratamiento antirretroviral combinado, tienen mayor riesgo de reacciones adversas hepáticas graves y potencialmente mortales.

Los pacientes con disfunción hepática preexistente, incluyendo hepatitis crónica, pueden mostrar una mayor frecuencia de alteraciones de los análisis de función hepática durante la administración del tratamiento antirretroviral combinado, por lo que deben ser vigilados según la práctica estándar.

Enfermedades renales

No se requieren precauciones especiales ni ajustes de la posología para pacientes con alteración renal.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
 Pacientes con alteración hepática grave (Child-Pugh clase C).
 No se puede usar Rifampicina con darunavir, debido a que la administración conjunta, puede producir grandes disminuciones en las concentraciones de darunavir, las cuales, pueden disminuir considerablemente el efecto terapéutico de darunavir.
 Los preparados a base de plantas medicinales que contienen la hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) no se deben usar, debido al riesgo de disminución de las concentraciones plasmáticas.
 Está contraindicada la administración conjunta de darunavir con 100 mg de ritonavir junto con principios activos cuya eliminación depende en gran medida de CYP3A.

6.5. Seguridad: prevención de errores de medicación en la selección e introducción de un nuevo fármaco

No detectados

7. ÁREA ECONÓMICA

7.1-Coste tratamiento / día y coste del tratamiento completo. Coste incremental. Comparación con la terapia de referencia o alternativa a dosis usuales.

Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otra/s alternativa/s				
	Fármacos			
	Darunavir/RTV, 300/100 mg	Tipranavir/RTV 250/(100 mg)	Lopinavir/RTV 200/50 mg	Enfuvirtide
Precio unitario (PVL+IVA)	5,5 € DRV/ 0,77 € RTV	5,875 € TPV / 0,77 € RTV	3,3 €	26,4 €
Posología	2 comp/12 h DRV + 1 comp/ 12h RTV	2 comp/12 h TPV + 2comp/12 h RTV	2 comp/12h KLT	1 iny/12 H
Coste tratamiento/día	22 +1,54= 23,54 €	23,5 + 3,08= 26,58 €	13,3 €	52,8 €
Coste tratamiento completo (365 días)	8592,1 €	9701,7 €	4854,5 €	18.303,3 €
Coste incremental (diferencial) respecto a la terapia de referencia	-1.109,6€	Terapia de referencia	-4.847,2 €	+8.602 €

7.2.a-Coste Eficacia Incremental (CEI). Datos propios.

Coste Eficacia Incremental (CEI)					
Variables continuas: mediana de supervivencia global (meses)					
Referencia	VARIABLE evaluada	Diferencia de eficacia	NNT	Coste incremental (A-B)	CEI (IC95%)
POWER1	CV<1 log10 cop/mL	52% (36-67)	2 (2-3)	-1.109,6 €	-2.2192 (2.2192 -- -3.328,8)
POWER1	CV<400 cop/mL	52% (36-67)	2 (2-3)	-1.109,6 €	-2.2192 (2.2192 -- -3.328,8)
POWER1	CV<50 cop/mL	28% (12-45)	4 (3-9)	-1.109,6 €	-4.438,4 (3.328, - -9.986,4)
POWER2	CV<1 log10 cop/mL	48% (29-66)	3 (2-4)	-1.109,6 €	-3.328,8 (-2.219,2 - -4.438,4)
POWER2	CV<50 cop/mL	32 % (14-49)	4 (3-8)	-1.109,6 €	-4.438,4 (3.328,8 - -8.876,8)

Se presenta el resultado de CEI según el NNT calculado en el análisis de eficacia según el comparador del ensayo empleado en la evaluación y del coste incremental o diferencial del apartado 7.1

Cada paciente VIH adicional que lograra alcanzar CV<50 tras tratamiento con darunavir durante 24 semanas, supondría un coste adicional de 4.438,4 € (3.328€ -9.986,4€).

8. ÁREA DE CONCLUSIONES.

8.1 Resumen de los aspectos más significativos y propuesta.

- La eficacia de darunavir para el tratamiento de pacientes VIH ampliamente pretratados y con un elevado perfil de resistencias a otros antiretrovirales ha sido demostrada frente a otros IP control.
- Solo el ensayo POWER 1 permitió la inclusión de pacientes coinfectados VHB y VHC, por lo que la población de pacientes coinfectados estudiada es muy pequeña y no permite obtener conclusiones para este subgrupo de pacientes, que en nuestro medio pueden suponer hasta un 50% de la población VIH.
- Carecemos de ensayos clínicos frente a tipranavir aunque está prevista la realización de un ensayo randomizado de no inferioridad cuyo endpoint será la CV<50 copias/mL a las 48 semanas. No obstante, existe un estudio comparativo de los ensayos POWER Y RESIST que compara la eficacia entre darunavir /ritonavir y tipranavir/ritonavir vs el grupo IP control. Los datos de este estudio deben interpretarse con cautela dado que las posibles diferencias entre las características basales de los pacientes o entre los ensayos podría estar sesgando los resultados. Sin embargo, en el estudio no se observan grandes diferencias entre las características basales de los pacientes. A la semana 24 el 48% de los pacientes en tratamiento con darunavir/ritonavir había logrado una CV<50 copias/mL comparado con el 24% de los pacientes en tratamiento con tipranavir/ritonavir.
- El perfil de seguridad es similar al de otros inhibidores de la proteasa, con la excepción de una mayor incidencia de infecciones por virus del herpes simple.
- El coste es inferior al de Tipranavir.

EVALUACIÓN: Conclusiones finales

Fecha de evaluación por la CFyT: 28.11.2007

“Decisión adoptada por la CFyT” : D-1. El fármaco se incluye en la GFT con recomendaciones específicas

8.2 Lugar en terapéutica. Condiciones de uso en el hospital. Aplicación de los datos y conclusiones al hospital.

Recomendaciones de uso:

- Pacientes adultos infectados por el VIH, que previamente han usado dos o más ITANs durante al menos 3 meses, uno o más ITNANs en regímenes que han fracasado y uno o más IPs durante al menos 3 meses,
- CV plasmática >1000 copias/mL
- Resistencias previas (o intolerancia manifiesta) a todos los IP disponibles en la actualidad (salvo tipranavir).
- Realización de test genotípico que confirme la susceptibilidad al fármaco.
- En aquellos pacientes en los que el test genotípico confirme la sensibilidad del paciente a darunavir y tipranavir, se recomienda la selección de darunavir frente a tipranavir en este tipo de pacientes.
- En aquellos pacientes que además de reunir las condiciones anteriormente descritas, sean tratados con enfuvirtide y no con tipranavir (inclusive aquellos que mantengan carga viral indetectable) se recomienda la sustitución de enfuvirtide por darunavir, siempre que los pacientes manifiesten intolerancia a enfuvirtide y sea posible el cambio.

8.3 Indicaciones.

Esta indicado para el tratamiento de la infección del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH-1) junto a ritonavir y en combinación con otros medicamentos antiretrovirales, en pacientes adultos ampliamente pretratados que han fracasado previamente a más de un tratamiento que incluía un inhibidor de la proteasa (IP).

8.4 Especificar si la inclusión del fármaco va acompañada con la propuesta de retirada de algún otro fármaco.

No.

8.5 Especificar si se produce algún cambio en el PIT (Programa de Intercambio Terapéutico).

No.

9. BIBLIOGRAFÍA.

1. Katlama C, Esposito R, Gatell JM, Goffard JC, Grinsztejn B, Pozniak A, et al. Efficacy and safety of TMC114/ritonavir in treatment-experienced HIV patients: 24-week results of POWER 1. *AIDS*. 2007 Feb 19;21(4):395-402.
2. Haubrich R, Berger D, Chiliade P, Colson A, Conant M, Gallant J, et al. Week 24 efficacy and safety of TMC114/ritonavir in treatment-experienced HIV patients. *AIDS*. 2007 Mar 30;21(6):11-8.
3. Clotet B, Bellos N, Molina JM, Cooper D, Goffard JC, Lazzarin A, et al. Efficacy and safety of darunavir-ritonavir at week 48 in treatment-experienced patients with HIV-1 infection in POWER 1 and 2: a pooled subgroup analysis of data from two randomised trials. *Lancet*. 2007 Apr 7;369(9568):1169-78.
4. Molina JM, Cohen C, Katlama C, Grinsztejn B, Timmerman A, Pedro RD et al. Safety and Efficacy of Darunavir (TMC114) With Low-Dose Ritonavir in Treatment-Experienced Patients: 24-Week Results of POWER 3. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2007 ;0 :1-8.
5. Madruga JV, Berger D, McMurchie M, Suter F, Banhegyi D, Ruxrungtham K. et al. Efficacy and safety of darunavir-ritonavir compared with that of lopinavir-ritonavir at 48 weeks in treatment-experienced, HIV-infected patients in TITAN: a randomised controlled phase III trial. *Lancet*. 2007 Jul 7;370(9581):3-5.
6. Arastéh K, Clumeck N, Pozniak A, Lazzarin A, De Meyer S, Muller H, et al. TMC114/ritonavir substitution for protease inhibitor(s) in a non-suppressive antiretroviral regimen: a 14-day proof-of-principle trial. *AIDS*. 2005 Jun 10;19(9):943-7.
7. Hill A, Moyle G. Relative antiviral efficacy of ritonavir-boosted darunavir and ritonavir-boosted tipranavir vs control protease inhibitor in the POWER and RESIST trials. *HIV Medicine*. 2007; 8:259-64.
8. Llibre JM, Perez-Alvarez N, Hill A, Moyle G. Relative antiviral efficacy of ritonavir-boosted darunavir and ritoavir-boosted tipranavir vs. control protease inhibitor in the POER and RESIST trials. *HIV Med*. 2007;8:259-264. *HIV Medicine*. 2007;8:568-72.
9. NHS Scotland, Scottish Medicines Consortium. www.scottishmedicines.org.uk
10. Ficha técnica o resumen de las características del producto Prezista.
11. Canadian Agencies for drugs and technologies in Health. Cedad final recomendation, Darunavir. www.cadth.ca

ANEXO I

DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES DE LOS AUTORES/REVISORES DE LA EVALUACIÓN

Texto provisional pendiente de revisión

Laila Abdel-Kader Martin, Ramón Morillo Verdugo, Nuria Muñoz Muñoz coautor y revisor final de este informe, declara:

- No tener ningún contrato con las compañías farmacéuticas que tienen registrado el medicamento que se evalúa, ni tampoco con los laboratorios que compiten comercialmente con el mismo.
- No beneficiarse de ninguna beca o ayuda por parte de dichas compañías.
- No tener ninguna otra relación personal, comercial o profesional que pueda influir en la valoración objetiva y científica del medicamento

28.11.2007

-Se consideran contrato, becas y ayudas:

- De importe superior a 2.000 € anuales
- Vigentes en la actualidad y en el periodo de un año anterior a la fecha de la declaración.
- Contratos para actividades promocionales de los laboratorios como por ejemplo participación como ponente en mesas redondas, simposiums y presentaciones de nuevos medicamentos organizadas por las compañías farmacéuticas
- Cualquier tipo de beca o ayuda financiada por el laboratorio de forma directa.
- Cualquier otra relación que los autores consideren de interés declarar

-No se consideran para la declaración de conflicto de intereses

- Ayudas puntuales para asistencia a cursos y congresos
- Participación como ponente en actividades docentes y científicas organizadas por sociedades científicas

ANEXO II

-Estudio POWER1 (Estudio Fase IIb TMC-114-213): Kattlama C et al: AIDS. 2007 Feb 19;21(4):395-402.

a) Análisis de validez interna del ensayo

5.2.b Tabla 1 ESCALA DE VALIDACIÓN DE ENSAYOS CLÍNICOS DE SUPERIORIDAD (A. JADAD)	PUNTUACIÓN
¿Se describe el estudio como aleatorizado? (*)	SI 1
¿Se describe el estudio como doble ciego? (*)	SI 1
¿Se describen los abandonos y exclusiones del estudio? (*)	SI 1
¿Es adecuado el método de aleatorización? (**)	¿? 0
¿Es adecuado el método de doble ciego? (**)	SI 1
TOTAL	4
(*) SÍ= 1 / NO= 0 (**) SÍ= 1 / NO= -1 Rango de puntuación: 0-5 Estudio de baja calidad: Puntuación < 3	

b) Analisis de Aplicabilidad

5.2.b Tabla 3 CUESTIONARIO SOBRE LA APLICABILIDAD DE UN ENSAYO CLÍNICO	SI/NO	JUSTIFICAR
¿Considera adecuado el comparador? ¿Es el tratamiento control adecuado en nuestro medio?	SI	El comparador ideal hubiese sido TIPRANAVIR
¿Son importantes clínicamente los resultados?	SI	Mejora la proporción de pacientes con CV indetectable, e incrementa la mediana de CD4, con respecto al momento basal.
¿Considera adecuada la variable de medida utilizada?	SI	Son los estándares habituales
¿Considera adecuados los criterios de inclusión y/o exclusión de los pacientes?	SI	
¿Cree que los resultados pueden ser aplicados directamente a la práctica clínica?	SI	
Otros sesgos o limitaciones encontradas en el estudio		No recalcular el tamaño muestral tras las modificaciones efectuadas al protocolo, por lo que la muestra de pacientes es insuficiente para valorar el análisis por subgrupos.

-Estudio POWER 2 (Estudio en Fase IIb TMC-114-202): Haubrich R et al: AIDS.2007 Mar 30;21(6):11-8.AIDS. 2007 Mar 30;21(6):11-8.

a) Análisis de validez interna del ensayo

5.2.b Tabla 1 ESCALA DE VALIDACIÓN DE ENSAYOS CLÍNICOS DE SUPERIORIDAD (A. JADAD)	PUNTUACIÓN
¿Se describe el estudio como aleatorizado? (*)	SI 1
¿Se describe el estudio como doble ciego? (*)	SI 1
¿Se describen los abandonos y exclusiones del estudio? (*)	SI 1
¿Es adecuado el método de aleatorización? (**)	¿? 0
¿Es adecuado el método de doble ciego? (**)	SI 1
TOTAL	4
(*) SÍ= 1 / NO= 0 (**) SÍ= 1 / NO= -1 Rango de puntuación: 0-5 Estudio de baja calidad: Puntuación < 3	

El ciego es parcial, porque se ciega por dosis pero no por posología
 No hay diagrama abandonos
 No se describe en detalle el metodo de aleatorización

b) Análisis de Aplicabilidad

5.2.b Tabla 3 CUESTIONARIO SOBRE LA APLICABILIDAD DE UN ENSAYO CLÍNICO		
	SI/NO	JUSTIFICAR
¿Considera adecuado el comparador? ¿Es el tratamiento control adecuado en nuestro medio?	SI	El comparador ideal hubiese sido TIPRANAVIR
¿Son importantes clínicamente los resultados?	Si	Mejora la proporción de pacientes con CV indetectable, e incrementa la mediana de CD4, con respecto al momento basal.
¿Considera adecuada la variable de medida utilizada?	SI	Son los estándares habituales
¿Considera adecuados los criterios de inclusión y/o exclusión de los pacientes?	NO	No debería haber sido un criterio de exclusión los pacientes coinfectados por el VHC o VHB, ya que la proporción de pacientes VIH coinfectados es muy alta y especialmente en nuestro medio.
¿Cree que los resultados pueden ser aplicados directamente a la práctica clínica?	SI	
Otros sesgos o limitaciones encontradas en el estudio		No recalculamos el tamaño muestral tras las modificaciones efectuadas al protocolo, por lo que la muestra de pacientes es insuficiente para valorar el análisis por subgrupos.

MANEJO DEL TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN CRÓNICA POR EL VIRUS DE LA HEPATITIS B

Informe para el Comité de Actualización de la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía

28/11/2007

1. IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES

Fármacos: Lamivudina, Adefovir, Entecavir, Telbivudina, Peg-Interferon

Indicación clínica solicitada: Tratamiento de la hepatitis B crónica

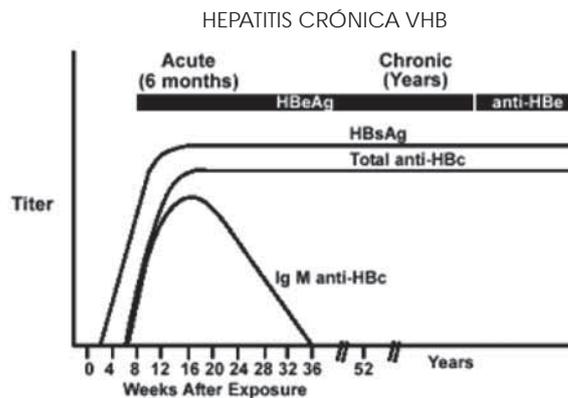
Autores: Manuel J. Cárdenas Aranzana y Beatriz Isla Tejera (UGC Farmacia H.Reina Sofía)

Revisores: El presente anexo ha sido revisado por el comité de Actualización de la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía, por lo que no corresponde en su totalidad al documento inicialmente presentado por los autores.

Declaración Conflicto de Intereses de los autores: Ver en anexo al final del informe.

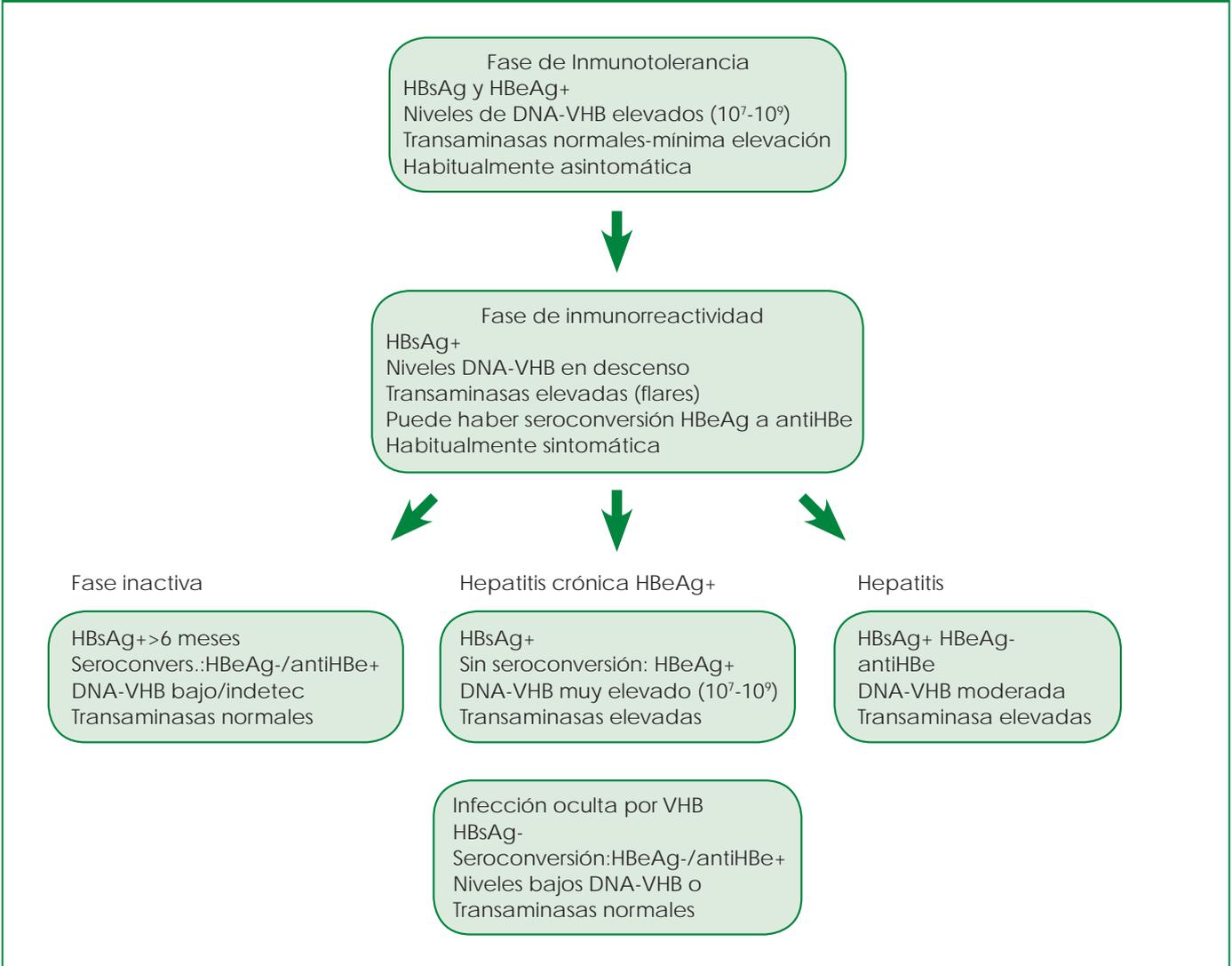
2. DEFINICIONES

HbsAg:	Portador de virus B.
HbsAc:	Inmunidad frente a VHB.
anti-HBc IgM:	Marcador de infección aguda.
anti-HBc IgG:	Exposición al virus.
HBeAg:	Indica replicación viral activa.
Anti-Hbe:	Puede significar cese de replicación pero no la descarta (mutación precore VHB HBeAg-)
HBV-DNA**:	Indica replicación viral. Marcador más específico



esta en ingles

3. FASES DE LA INFECCIÓN CRÓNICA VHB. TERMINOLOGIA VHB



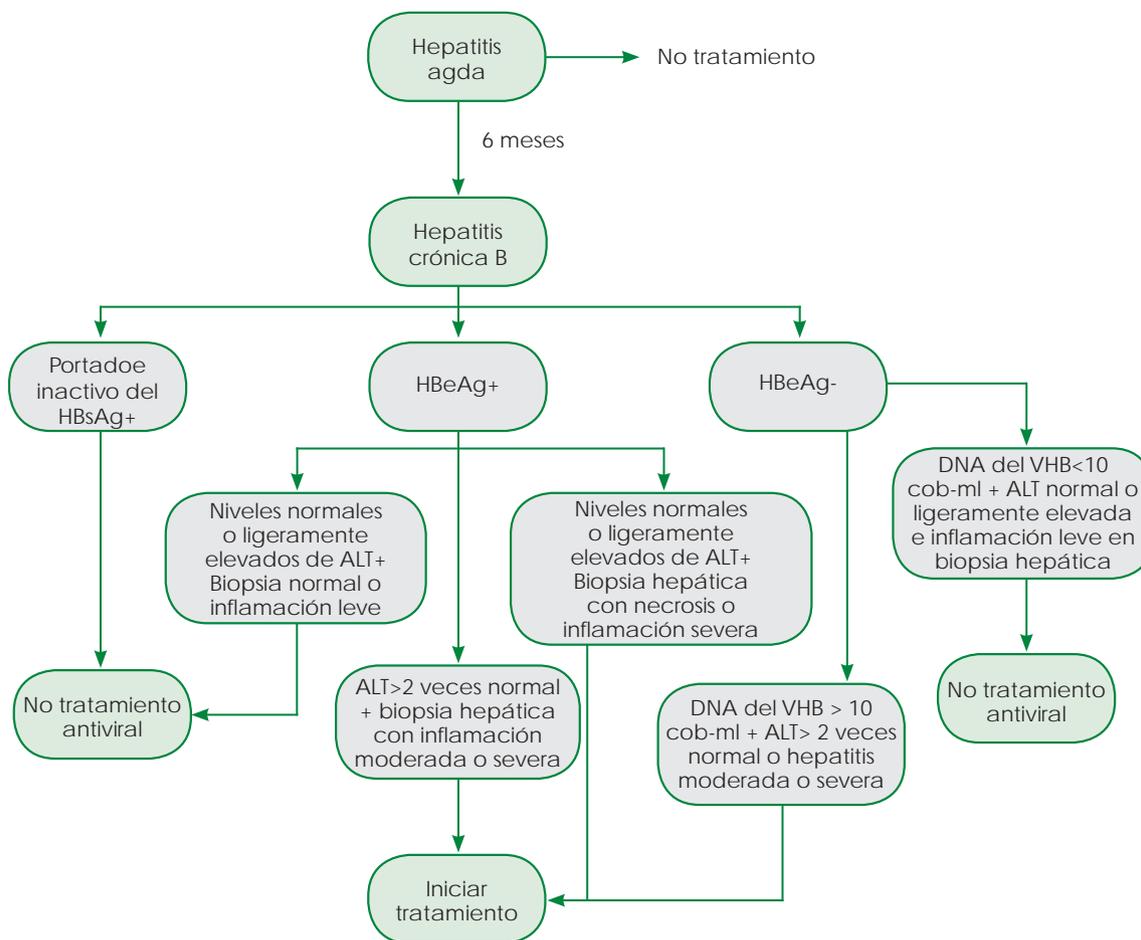
4. OBJETIVOS DEL TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS B

- Detener la progresión de la enfermedad inflamatoria hepática.
- Eliminar la infectividad del paciente y con ello prevenir el contagio a otras personas.
- Mejorar la supervivencia y la calidad de vida de los pacientes.

5. CRITERIOS DE RESPUESTA TERAPÉUTICA

- Respuesta bioquímica
 - Normalización de ALT
 - Respuesta virológica:
 - DNA VHB (-)/ < 10E5 cop/ml
 - Seroconversión: HbeAg-/HbeAc +
 - Seroconversión: Hbs Ag-/Hbs Ac +
 - Eliminación del DNA en tej hepático
- } Respuesta completa
- Respuesta histológica
 - Respuesta sostenida: se mantiene > 12 meses tras suspender tto

6. ALGORITMO DE DECISION DE TRATAMIENTO



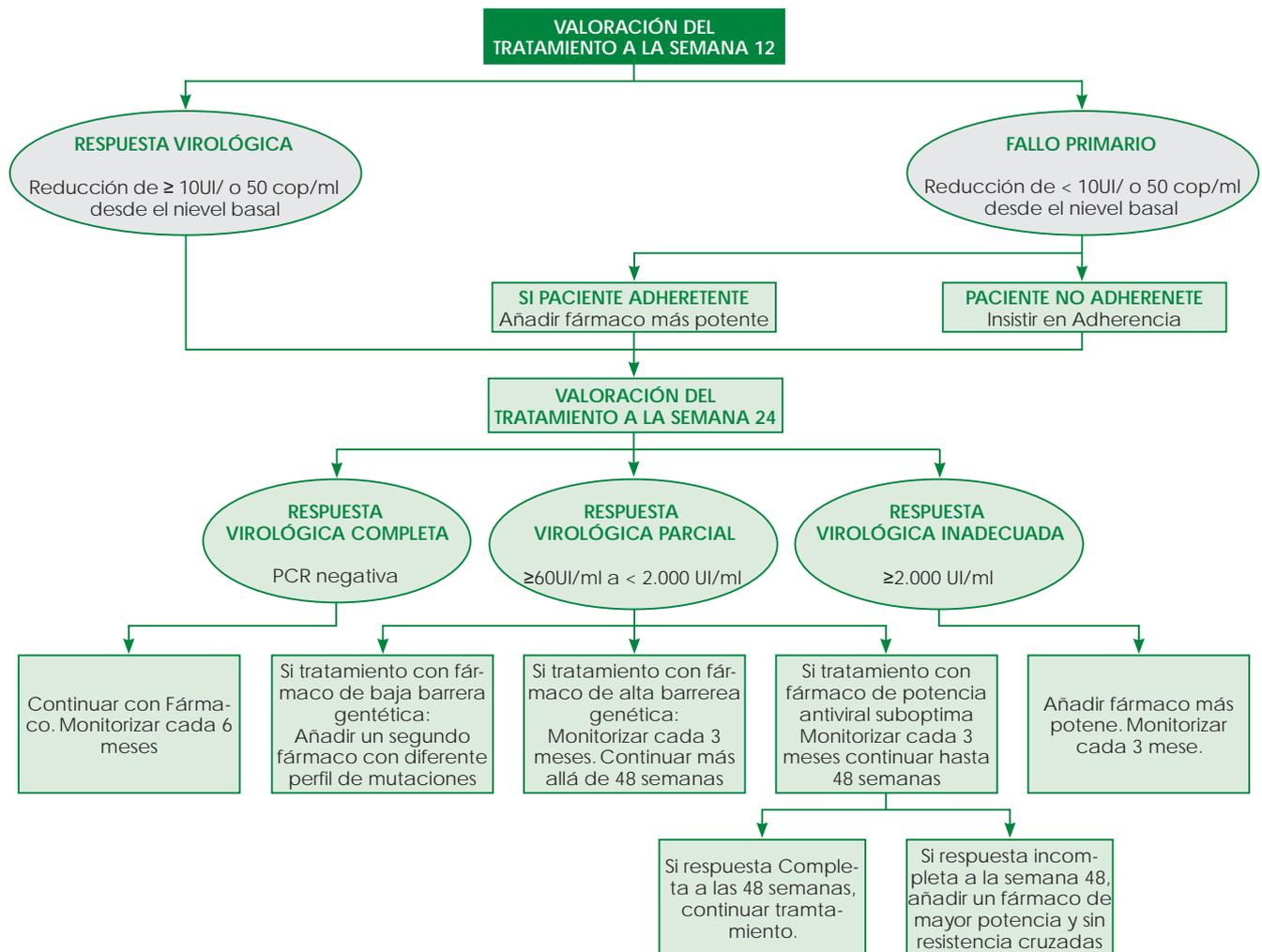
7. DESCRIPCIÓN DE LOS FÁRMACOS CON INDICACIÓN APROBADA

Fármaco	Ventajas	Inconvenientes
Interferon pegilado alfa	Tiempo de uso definido Efecto sostenido	Mayor Coste Numerosos Efectos secundarios Administración subcutánea
Lamivudina	Potencia Rapidez de acción Seguridad Coste	Facilidad aparición Resistencias Poco uso >2 años
Adefovir	Bajo nivel de resistencias	Menor rapidez de acción No útil si DNA-VHB alto
Entecavir	Potencia y rapidez Bajo nivel de resistencias	Teóricas Resistencias cruzadas con lamivudina Desconocimiento seguridad a largo plazo
Telbivudina	-Superior a LMV en HBeAg+	Similar a Lamivudina en HBeAg- Mayor aparición de resistencias que entecavir o adefovir- Desconocimiento eficacia y seguridad a largo plazo

8. PROPUESTA DE TRATAMIENTO *.

PACIENTES	FARMACO INICIO RECOMENDADO	RESCATE ANTE PRIMER FRACASO DE TRATAMIENTO
Pacientes con HbeAg+ . Si: ALT>2 x LSN HBV-DNA> 20.000 UI/mL Si: ≤ 2 x LSN y biopsia indicativa de inflamación moderada o severa o fibrosis significativa HBV-DNA> 20.000 UI/mL	Entecavir	Cambiar a / o añadir Adefovir
Pacientes con HbeAg- . Si: ALT>2 LSN HBV-DNA> 20.000 UI/mL Si: ALT 1-2 x LSN y biopsia indicativa de inflamación moderada o severa o fibrosis significativa HBV-DNA >2.000 UI/mL	Lamivudina	Añadir Adefovir
Cirrosis hepática compensada	Entecavir	Adefovir+lamivudina
Cirrosis hepática descompensada	Lamivudina+adefovir	Entecavir
Enfermo en lista de trasplante	Entecavir	Adefovir
Post-trasplante hepático	Lamivudina+ IgHB	
Embarazo	Lamivudina (3^{er} trimestre)	
Quimioterapia/Radioterapia	Lamivudina	

*Valorar siempre la "hoja de ruta" para la utilización de análogos de nucleósidos de Keeffe et al.

ANEXO I**HOJA DE RUTA DE KEEFFE*****ANEXO II****DECLARACIÓN DEL CONFLICTO DE INTERESES****DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES DE LOS AUTORES/REVISORES DE LA EVALUACIÓN**

Los autores/revisores de este informe, Manuel Cárdenas Aranzana y Beatriz Isla Tejera, declaran:

- No tener ningún contrato con las compañías farmacéuticas que tienen registrado el medicamento que se evalúa, ni tampoco con los laboratorios que compiten comercialmente con el mismo.
- No beneficiarse de ninguna beca o ayuda por parte de dichas compañías.
- No tener ninguna otra relación personal, comercial o profesional que pueda influir en la valoración objetiva y científica del medicamento

Nombre, fecha y firma:

- Hacer constar en caso de no cumplir alguno de estos requisitos anteriores
- Hacer constar si se participa como investigador en un ensayo clínico cuyo promotor es el laboratorio cuyo medicamento que se evalúa.

Instrucciones "Declaración de conflicto de intereses":

- Se consideran contrato, becas y ayudas:
 - De importe superior a 2.000 € anuales
 - Vigentes en la actualidad y en el periodo de un año anterior a la fecha de la declaración.
 - Contratos para actividades promocionales de los laboratorios como por ejemplo participación como ponente en mesas redondas, simposiums y presentaciones de nuevos medicamentos organizadas por las compañías farmacéuticas
 - Cualquier tipo de beca o ayuda financiada por el laboratorio de forma directa.
 - Cualquier otra relación que los autores consideren de interés declarar
- No se consideran para la declaración de conflicto de intereses
 - Ayudas puntuales para asistencia a cursos y congresos
 - Participación como ponente en actividades docentes y científicas organizadas por sociedades científicas

11. BIBLIOGRAFÍA

1. Ficha Técnica de Sebivo®. Agencia Española del Medicamento 2007. Consultado 5/9/2007.
2. Ficha Técnica de Pegasys®. Agencia Española del Medicamento 2007. Consultado 18/8/2007.
3. Ficha Técnica de Zeffix®. Agencia Española del Medicamento 2007. Consultado 18/8/2007.
4. Ficha Técnica de Hepsera®. Agencia Española del Medicamento 2007. Consultado 18/8/2007.
5. Ficha Técnica de Baraclude®. EMEA 2007. Consultado 18/8/2007.
6. Ficha Técnica de Viread®. Agencia Española del Medicamento 2007. Consultado 18/8/2007.
7. Zoulim F. Mechanism of viral persistence and resistance to nucleoside and nucleotide analogs in chronic hepatitis B virus infection. *Antiviral Res.* 2004 Oct;64(1):1-15
8. Entecavir. Informe para la Comisión de Farmacia y Terapéutica. Hospital Reina Sofia. Córdoba 2007.
9. Lok AS and McMahon BJ. Chronic Hepatitis B. *AASLD Practice Guidelines. Hepatology* 2007; 45 (2):507-539.
10. Telbivudine (Tyzeka™). National PBM Drug Monograph 2007; (May). Disponible en URL: <http://www.pbm.va.gov/monograph/Telbivudine.pdf> (consultado en septiembre 2007).
11. Jones R et al. Novel anti-hepatitis B agents: a focus on telbivudine. *Int J Clin Pract* 2006; 60(10): 1295-9. (564.793).
12. Heathcote E, Chan H, Cho M et al. A randomized trial of telbivudine (LdT) vs. Adefovir for HBeAg-positive chronic hepatitis B: results of the primary week 24 analysis [Abstract]. *Gastroenterology* 2006; 130 (Suppl.2):A765
13. Telbivudine (Tyzeka) for chronic hepatitis B. *Med Lett Drugs Ther* 2007; 49(1253): 11-2.
14. Chang TT, et al. A comparison of Entecavir and Lamivudine for HbeAg-Positive Chronic Hepatitis B. *N Engl J Med* 2006; 354 (10): 1001-10
15. Lai CL et al. Entecavir versus Lamivudine for patients with HBeAg- Chronic Hepatitis B. *N Engl J Med* 2006; 354:1011-20
16. Sherman M et al. Entecavir for treatment of Lamivudine-Refractory, HBeAg-positive Chronic Hepatitis B. *Gastroenterology* 2006, 130: 2039-2049.
17. M. Sherman. Personal view: the management of chronic hepatitis B infection *Aliment Pharmacol Ther* 23, 857-869
18. Lok AS et al. *AASLD Practice Guidelines Chronic Hepatitis B. Hepatology* 2007; 45 (2): 507-39.
19. Sims KA and Woodland AM. Entecavir: a new nucleoside analog for the treatment of chronic hepatitis B infection. *Pharmacotherapy* 2006;26 (12):1745-1757.
20. Hoofnagle JH, Doo E, Liang TJ, Fleischer R and Lok AS. Management of Hepatitis B: Summary of a Clinical Research Workshop. *Hepatology* 2007; 45 (4):1056-1075.
21. Entécavir. Hépatite B chronique: en dernière ligne. *Rev Presc* 2007; 27 (283):336-1/4.
22. Keeffe EB et al. A treatment algorithm for the management of Chronic Hepatitis B Virus Infection in the United States: An update. *Clinical Gastroenterol Hepatol* 2007 4 (8): 936-962
23. Matthews SJ. Entecavir for the treatment of chronic hepatitis B virus infection. *Clin Ther* 2006; 28 (2): 184-203.
24. Cada J et al. Entecavir. *Hosp Pharm* 2005; 40 798-810
25. Lai CL et al. Entecavir is superior to lamivudine in reducing hepatitis B virus DNA in patients with chronic hepatitis B infection. *Gastroenterology* 2002; 123 (6):1831-8.
26. Kanwal F et al. Treatment alternatives for hepatitis B cirrhosis: a cost-effectiveness analysis. *Am J Gastroenterol* 2006; 101 (9): 2076-89
27. Fraga E, Barrera P y de la Mata M. Hepatitis crónica por virus B. Indicaciones de tratamiento. Algoritmos. Documento de consenso de Ginebra. Cuadernos de Hepatitis B.
28. Keeffe EB et al. Report of an international workshop : roadmap for management of patients receiving oral therapy for chronic hepatitis B. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:890-7.

Entecavir

En el tratamiento de la infección crónica por el virus de la Hepatitis B

Informe para el Comité de Actualización de la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía

28/11/2007

1. IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME

Fármaco: Entecavir

Indicación clínica solicitada: Tratamiento de la infección crónica por el virus de la hepatitis B en adultos con enfermedad hepática compensada y evidencia de replicación vírica activa, niveles de alanina aminotransferasa sérica persistentemente elevados y pruebas histológicas de inflamación activa y/o fibrosis.

Autores/Revisores: Manuel Cárdenas Aranzana y Beatriz Isla Tejera (UGC Farmacia H. Reina Sofía) y Ramón Morillo Verdugo (UGC Farmacia H.Valme)

Declaración Conflicto de Intereses de los autores: Ver declaración en anexo al final del informe.

2. SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN

Servicio: Digestivo

Justificación de la solicitud:

Fecha recepción de la solicitud: xx

3. ÁREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO

Nombre genérico: Entecavir¹

Nombre comercial: Baraclude®

Laboratorio: Bristol Myers Squibb

Grupo terapéutico: Nucleósidos y nucleótidos inhibidores de la transcriptasa inversa

Código ATC: J05AF

Vía de administración: Vía oral

Tipo de dispensación: Uso Hospitalario

Vía de registro: Centralizado

Presentaciones y precio			
Forma farmacéutica y dosis	Envase de x unidades	Código	Coste por unidad PVL con IVA (1)
Comprimidos 0,5 mg	30	654637	13,38 €
Comprimidos 1 mg	30	654638	13,80 €

4. ÁREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA.

4.1 Mecanismo de acción.

Entecavir es un nucleósido análogo de guanósina con actividad sobre a la polimerasa del VHB, se fosforila efizcamente a la forma activa trifosfato (TP), la cual tiene una semivida intracelular de 15 horas. Al competir con su sustrato natural desoxiguanosina-TP, entecavir-TP inhibe funcionalmente las 3 actividades de la polimerasa viral: (1) cebado (priming) de la polimerasa del VHB, (2) transcripción inversa de la cadena (-) del ADN a partir del ARN mensajero pregenómico y (3) síntesis de la cadena (+) del ADN del VHB. La Ki de entecavir-TP para la ADNpolimerasa del VHB es de 0,0012 μ M. Entecavir TP es un inhibidor débil de las ADN-poli-merasas mu, beta y gamma celulares con valores de la Ki entre 18 y 40 μ M. Además, una exposición elevada a entecavir no tuvo efectos adversos relevantes sobre la polimerasa delta ni sobre la síntesis del ADN mitocondrial en células HepG2 (Ki > 160 μ M).

4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación: (AEMyPS, FDA y EMEA)

- Tratamiento de la infección crónica por el virus de la hepatitis B en adultos con enfermedad hepática compensada y evidencia de replicación vírica activa, niveles de alanina aminotransferasa sérica persistentemente elevados y pruebas histológicas de inflamación activa y/o fibrosis.

4.3 Posología, forma de preparación y administración.

Entecavir debe tomarse por vía oral, una vez al día.

- Pacientes sin tratamiento previo con nucleósidos: la dosis recomendada es de 0,5 mg una vez al día, con o sin alimentos.
- Pacientes resistentes a lamivudina (es decir, con indicios de viremia durante el tratamiento con lamivudina o con mutaciones que confieren resistencia a la lamivudina): la dosis recomendada es de 1 mg una vez al día en ayunas (más de 2 horas antes o más de 2 horas después de una comida)

Duración del tratamiento: se desconoce la duración óptima del tratamiento. Para la interrupción del tratamiento se debe tener en cuenta lo siguiente:

- **En pacientes HBeAg positivos**, debe administrarse el tratamiento **al menos hasta que se produzca la seroconversión HBe** (pérdida de HBeAg y del ADN del VHB junto con detección de anticuerpos HBe en dos muestras consecutivas de suero separadas por lo menos por 3 - 6 meses) o hasta la seroconversión HBs o hasta que haya pruebas de pérdida de eficacia
- **En pacientes HBeAg negativos**, el tratamiento debe administrarse **al menos hasta que se produzca la seroconversión HBs** o hasta que haya pruebas de pérdida de eficacia. Con tratamientos prolongados durante más de dos años, se recomienda una reevaluación periódica para asegurar que continuar el tratamiento sigue siendo apropiado para el paciente.

Niños y adolescentes: Entecavir no está recomendado para uso en niños menores de 18 años debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia.

4.4 Farmacocinética.

- **Absorción:** entecavir se absorbe rápidamente, alcanzando concentraciones plasmáticas máximas a las 0,5 - 1,5 horas. La biodisponibilidad absoluta no se ha determinado. Basándose en la excreción urinaria del fármaco inalterado se ha estimado que la biodisponibilidad es al menos un 70%. Se observa un incremento proporcional a la dosis en los valores de $C_{máx}$ y AUC tras la administración repetida de dosis en el rango 0,1 - 1 mg. El estado estacionario se alcanza entre 6 - 10 días con la administración una vez al día y una acumulación aproximada al doble. La disminución de $C_{máx}$ y AUC cuando el medicamento se administra con alimentos no se consideró clínicamente relevante en el caso de pacientes sin tratamiento previo con nucleósidos, pero podría afectar a la eficacia en pacientes resistentes a lamivudina.
- **Distribución:** el volumen de distribución estimado para entecavir excede del agua corporal total. La unión a proteínas séricas humanas in vitro es \approx 13%.
- **Metabolismo:** entecavir no actúa como sustrato, inhibidor o inductor del sistema enzimático CYP450. Tras la administración de entecavir marcado con C14, no se observaron metabolitos oxidativos o acetilados pero sí cantidades menores de los metabolitos conjugados de fase II, glucurónidos y sulfatados.
- **Eliminación:** entecavir se elimina predominantemente por el riñón con una recuperación del fármaco inalterado en orina que en estado de equilibrio alcanza aproximadamente el 75% de la dosis.
- **Insuficiencia hepática:** los parámetros farmacocinéticos en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave fueron similares a los de los pacientes con función hepática normal.
- **Insuficiencia renal:** el aclaramiento de entecavir disminuye al disminuir el aclaramiento de creatinina.

4.5 Características comparadas con otros medicamentos con la misma indicación disponibles en el Hospital.

Características comparadas con otros medicamentos similares					
Nombre	Interferon alfa ² 2 ^a	Lamivudina ³	Adefovir ⁴	Telvibudina ⁵	Tenofovir ⁶
Presentación	Jer. Precargada 180 mcg	Comp. 100 mg	Comp 10 mg	Comp 600 mg	Comp. 245 mg
Posología ciclo	180 mcg/semana	100 mg/24 h	10 mg/24 h	600 mg/24 h	245 mg/24 h
Indicaciones	Tratamiento de la hepatitis B crónica con antígeno HBe positivo o antígeno HBe negativo en pacientes adultos con enfermedad hepática compensada y evidencia de replicación viral, ALT aumentada e inflamación del hígado comprobada histológicamente y/o fibrosis NO INCLUIDO EN GFT PARA ESTA INDICACIÓN	Tratamiento de la hepatitis B crónica en adultos con: -enfermedad hepática compensada con evidencia de replicación viral activa, niveles de alanina aminotransferasa elevados persistentemente y evidencia histológica de inflamación hepática activa y fibrosis - enfermedad hepática descompensada.	Tratamiento de la hepatitis B crónica en adultos con: -enfermedad hepática compensada con evidencia de replicación viral activa, niveles de alanina aminotransferasa elevados persistentemente y evidencia histológica de inflamación hepática activa y fibrosis - enfermedad hepática descompensada.	Tratamiento de la hepatitis B crónica en pacientes adultos con enfermedad hepática compensada y signos de replicación viral, niveles séricos de alanina aminotransferasa persistentemente elevados y signos histológicos de inflamación activa y/o fibrosis. NO COMERCIALIZADO AÚN ESPAÑA	NO RECOGIDA LA INDICACIÓN DEL TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS B EN SU FICHA TÉCNICA (APROBACIÓN POR LA VIA DE USO COMPASIVO)
Ventajas	-Duración limitada (48 semanas)	-Indicado en descompensados -Buena tolerancia -Bajo coste	-Indicado en descompensados -Menor resistencias	-Menor resistencias	-Menor resistencias
Desventajas	-Administración subcutánea -Mala tolerancia -Alto coste -No en descompensados	-Alta tasa de resistencias (70% a los 5 años)	-Se le atribuye toxicidad renal -Respuesta lenta, lo que supone una limitación en pacientes descompensados	-Insuficiente experiencia	-No indicación aprobada

*Se ha observado que emtricitabina también tiene actividad frente al VHB pero No se incluirá en la evaluación por no tener la indicación recogida en ficha técnica.

5.1. Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada

5.2. a. Resultados de los ensayos clínicos

5.A- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.

1- Hepatitis B.

Tabla 1. Resultados de eficacia:
Referencia: Chang Ttet al⁷, 2006

Diseño: Fase III, aleatorizado, doble ciego, multicéntrico, paralelo.
Población: Pacientes con hepatitis B crónica, compensada probada con biopsia, HbeAg+ sin tratamiento previo, concentración plasmática de al menos 3 mEq/L y ALT elevada. Se excluyeron pacientes co-infectados con VHC, VHD o VIH o tratamiento previo con LMV o INF
Variables evaluadas: 1. **Variable principal:** Pacientes con mejora histológica
2. **Variables secundarias:** ver tabla.

Resultados = Datos a las 48 semanas

Parámetro de eficacia	N (% de eficacia)		Significación (p)	Diferencia absoluta (IC95%)	NNT (IC95%)
	Entecavir	Lamivudina			
Primarios:	357	358			
-% pacientes con mejora histológica*	72%	62%	0,009	9,9% (2.6-17.2)	10 (6-38)
Secundarios:					
-HBV DNA < 300 cop/mL a las 48 semanas	67%	36%	<0,001	30.3% (23.3-37.3)	3 (3-4)
-Normalización ALT	68%	60%	0,02	8% (1.3-15.4)	12 (6-77)
-Seroconversión HbeAg a las 48 semanas	21%	18%	0,33	NA	NA
-Respuesta sostenida tras 24 semanas	82%	73%			
-Resistencia fenotípica	No resistencias 2% rebote en la CVP	71% resistencias 18% rebote en la CVP			

*Definida como reducción 2 puntos en la escala de necroinflamación de Knodell sin empeoramiento de la fibrosis a la semana 48

Tabla 2. Resultados de eficacia:
Referencia: Lai et al⁸, 2006

Diseño: Fase III, aleatorizado, doble ciego, multicéntrico, paralelo
Población: Pacientes con hepatitis B crónica, compensada probada con biopsia, HbeAg-, antiHBe+, HbsAg+ sin tratamiento previo, concentración plasmática de al menos 3 mEq/L y ALT elevada. Se excluyeron pacientes co-infectados con VHC, VHD o VIH o tratamiento previo con LMV o INF.
Variables evaluadas: 1. **Variable principal:** ver tabla
2. **Variables secundarias:** ver tabla.

Resultados = Datos a las 48 semanas

Parámetro de eficacia	N (% de eficacia)		Signif. (p)	Diferencia absoluta (IC95%)	NNT (IC95%)
	Entecavir	Lamivudina			
Primarios:	325	313			
-% pacientes con mejora histológica*	70%	61%	0,001	9% (2.0-17.3)	11(6-50)
Secundarios:					
-HBV DNA < 300 cop/mL a las 48 semanas	90%	72%	<0,001	18% (12.3-24.2)	6 (4-8)
-Normalización ALT	78%	71%	0,045	7% (0.2-13.7)	14 (7-500)
-Respuesta sostenida tras 24 semanas sin tto	48%	35%			
-Resistencia fenotípica	No resistencias. 2% rebote en la CVP	80% resistencias. 8% rebote en la CVP			

*Definida como reducción 2 puntos en la escala de necroinflamación de Knodell sin empeoramiento de la fibrosis a la semana 48

Tabla 2. Resultados de eficacia:
Referencia: Sherman et al⁹, 2006

Diseño: Fase III, aleatorizado, doble ciego, multicentrico, paralelo

Población: Pacientes con hepatitis B crónica, HBeAg+, refractario a lamivudina, concentración plasmática de al menos 3 mEq/L y ALT 3-10 LSN. Se excluyeron pacientes co-infectados con VHC, VHD o VIH o tratamiento previo con LMV o INF.

Variables evaluadas: 1. **Variable principal:** ver tabla.

2. **Variables secundarias:** ver tabla.

Resultados =

Parámetro de eficacia	N (% de eficacia)		Signific. (p)	Diferencia absoluta (IC95%)	NNT (IC95%)
	Entecavir	Lamivudina			
Primarios:	124	116			
-% pacientes con mejora histológica*	55%	28%	0,001	27% (13.6-40.9)	4 (2-28)
Secundarios:					
-HBV DNA < 300 cop/mL a las 48 semanas	19%	1%	<0,001	18% (11.0-24.5)	6 (4-9)
-Normalización ALT	61%	15%	0,045	46% (35.9-55.8)	2 (2-3)
-Seroconversión HbeAg	8%	3%	0,06	NA	
-Respuesta sostenida tras 24 semanas sin tto	5/13% (38%)	1/1 (100%)			
-VHB < 0,7 mEq/ml y pérdida del HBeAg	13/141% (9%)	1/145 (0,06%)			

*Definida como reducción 2 puntos en la escala de necroinflamación de Knodell sin empeoramiento de la fibrosis a la semana 48

5.2. b. Evaluación de la validez y de la utilidad práctica de los resultados

El comparador del estudio de Sherman no es el adecuado, porque los pacientes en fracaso con lamivudina se cambian a adefovir+lamivudina o a adefovir.

A continuación se expone una estimación de las respuestas conseguidas lamivudina o entecavir a los 2 años desde el inicio de la terapia, tomando los datos de los ensayos clínicos y del informe EPAR de la EMEA¹⁰.

• Entecavir en Pacientes con Ag e+:

1er año de tratamiento	ETV (n=354)	LMV (n=355)
Respuesta completa	21% (74)	19% (67)
Respuesta Viroológica sólo	70% (247)	46% (165)
No respuesta	5% (19)	26% (94)
2º año de tratamiento	ETV (n=243)	LMV (n=164)
Respuesta completa al 2º año	15% (37)	16% (26)
Respuesta Viroológica sólo 2 año	81% (198)	52% (85)
No respuesta	3%	32%
Total respondedores tras 2 años	31%	26%
Respuesta acumulada tras 2 años		
VHB DNA < 0.7mEq/ml	97%	68%
VHB DNA < 300 copias/ml	80%	39%
Pérdida AgE	33%	28%
Seroconversión	31%	25%
ALT < 1.25 LSN	86%	70%

• Entecavir en Pacientes con Ag e-:

1er año de tratamiento	ETV (n=325)	LMV (n=313)
Respuesta compuesta*	85% (275)	78% (245)
Respuesta Viroológica sólo (RV)	10% (34)	11% (34)
No respuesta	<1% (3)	6% (18)
2º año de tratamiento (RV)	ETV (n=26)	LMV (n=28)
Respuesta completa al 2º año	42% (11)	29% (8)
Respuesta Viroológica sólo 2 año	58% (15)	54% (15)
No respuesta	0	18% (5)
Total respondedores tras 2 años	88% (286/325)	81% (253/313)
Respuesta acumulada tras 2 años		
VHB DNA<300 copias/ml	92%	72%
Pérdida HBsAg	<1% (1)	<1% (2)
ALT<1.0 LSN	89%	84%

*Respuesta compuesta=VHB DNA<0.7mEq/ml y ALT<1.25xLSN

Los aspectos clinicos más importantes son la negativización del virus (VHB DNA<300 copias/ml) y la normalización del hígado (ALT). En ambos casos, ETV es superior a LMV

Datos comparativos sobre resistencias

La presencia de mutaciones que confieren resistencias a lamivudina es un requisito previo para desarrollar resistencia a entecavir.

Las mutaciones que se han relacionado con entecavir son I169T, T184G, S202G y M250V. Estas mutaciones aisladas carecen de importancia, pero cuando aparecen en un paciente resistente a lamivudina, disminuyen 1.000 veces la susceptibilidad a entecavir. Estas resistencias, a diferencia de lo que ocurría con lamivudina y adefovir, aparecen también cuando se utiliza terapia combinada de lamivudina y entecavir.

La mayor parte de las mutaciones que confieren resistencia a adefovir son sensibles in vitro al tratamiento con lamivudina y entecavir, aunque la duración de esta eficacia es desconocida.

La estrategia de tratamiento con lamivudina seguida de adefovir ha demostrado que selecciona cepas multiresistentes. Por el contrario, no se han observado resistencias en los pacientes que reciben terapia combinada de adefovir y lamivudina durante más de 3 años. El tratamiento combinado es la terapia de elección para prevenir o tratar la resistencia a adefovir.

Dominios de la polimerasa	I (G)	II (F)	A	B	C	D	E
---------------------------	-------	--------	---	---	---	---	---

Mutaciones y Resistencias genotípicas según cada antiviral		DOMINIO A	DOMINIO B	DOMINIO C	DOMINIO D
	Lamivudina	L801/V	V173L L180M	M204V/I	
	Emtricitabina		L180M	M204V/I	
	Adefovir		A181V/T		N236T I233V
	Entecavir		T184A/G/I/S L180M	S202G/I M204V/I	M250V
	Telbivudina			M204I	
	Tenofovir		A194T		

Esquema de Zoulim F¹¹

Tabla. Porcentaje de pacientes resistentes con el tiempo¹³

	1 año	2 años	3 años	4 años	5 años
Lamivudina	24%	42%	53%	66%	69%
Adefovir	0% 11%*	3% 34%*	11%	18%	29%
Entecavir	0% 6%*	0% 8%*	1%		
Telvivudina		21%			

*Pacientes previamente resistentes a lamivudina

5.3 Revisiones sistemáticas publicadas y sus conclusiones

Ver apartado 5.4

5.4 Evaluación de fuentes secundarias

Dada la abundante bibliografía existente y el número de fármacos disponibles para la indicación solicitada, a continuación se expone un resumen de algunas revisiones recientes destacadas.

Lok¹⁴ AS and McMahon BJ. Chronic Hepatitis B. AASLD Practice Guidelines. Hepatology 2007; 45 (2):507-539.

Revisión general de la hepatitis B: Definición, terminología, factores de riesgo, prevención, etc. En las recomendaciones de inicio de tratamiento para pacientes tanto HBeAg + como -, establece cualquiera de los fármacos como posibles, si bien desaconseja el empleo de lamivudina y telvivudina por su mayor aparición de resistencias. En pacientes cirróticos descompensados, asociar lamivudina con adefovir o bien emplear entecavir.

HBeAg	HBV-DNA (PCR)	ALT	Estrategia de tratamiento
+	>20.000 UI/mL	≤2 X LSN	Baja eficacia con los tratamientos actuales. Observar, considerar tratamiento cuando ALT se eleve. Considerar biopsia en pacientes >40 años, ALT persistente alta (>2 LSN) o con antecedentes históricos de hepatocarcinoma. Considerar tratamiento si HBV-DNA > 20.000 UI/ml y biopsia muestra inflamación moderada/severa o fibrosis significativa.
+	>20.000 UI/mL	>2 X LSN	Observar durante 3-6 meses y tratar si no hay pérdida espontánea del HBeAg. Considerar biopsia hepática previo al tratamiento si paciente compensado. Tratamiento inmediato si ictericia o descompensación clínica. IFNα/pegIFNα, LAM, ADV, ETV o LdT pueden utilizarse en primera línea. LAM y LdT No son preferidos debido a su alta tasa de resistencia. End-point del tratamiento: Seroconversión de HBeAg a anti-Hbe Duración de la terapia: IFNα: 16 semanas. pegIFNα: 48 semanas LAM/ADV/ETV/LdT: mínimo 1 año, continuar durante al menos 6 meses después de la seroconversión HBeAg. IFNα no respondedores/contraindicado: ADV/ETV
-	>20.000 UI/mL	>2 X LSN	IFNα/pegIFNα, LAM, ADV, ETV o LdT pueden utilizarse en primera línea. LAM y LdT No son preferidos debido a su alta tasa de resistencia. End-point del tratamiento: No definido. Duración de la terapia: IFNα: 1 año. pegIFNα: 1 año. LAM/ADV/ETV/LdT: > 1 año. IFNα no respondedores/contraindicado: ADV/ETV
-	>2.000 UI/mL	1-2 x LSN	Considerar biopsia hepática y tratar si la biopsia muestra necroinflamación moderada/severa o fibrosis significativa
-	>2.000 UI/mL	<LSN	Observar, tratar si HBV-DNA o ALT comienza a elevarse.
+/-	Detectable	Cirrosis	Compensada: HBV-DNA > 2.000 UI/ml. Tratar LAM/ADV/ETV/LdT pueden ser usados como terapia inicial. LAM y LdT NO son preferidos debido a su alta tasa de resistencia. HBV-DNA < 2.000 UI/ml. Considerar tratamiento si se eleva ALT. Descompensada: Coordinar tratamiento con centro de trasplante, LAM (o LdT)+ ADF o ETV son los preferidos. Remitir a trasplante hepático.
+/-	Indetectable	Cirrosis	Compensada : Observar. Descompensada: Remitir a trasplante hepático.

ALT: Alanino transferasa. LSN: limite superior de la normalidad. IFN: Interferon alfa. pegIFN: Peginteferon alfa. LAM: lamivudina. ADV: Adefovir. ETV: Entecavir. LdT: Telvivudina.

Ante la aparición de resistencias, sugiere como estrategias, las siguientes:

TABLA. MANEJO DE LAS RESISTENCIAS ANTIVIRALES

Prevención.	
-	Evitar tratamientos innecesarios.
-	Iniciar tratamiento con antivirales potentes que tengan baja tasa de resistencia o con combinaciones de fármacos.
-	Cambiar a terapia alternativa en pacientes que no obtengan respuesta primaria
Monitorización	
-	Test de HBV-DNA sérica (PCR assay) cada 3-6 meses durante el tratamiento
-	Valorar adherencia a la medicación en pacientes con breakthrough virológico
-	Confirmar resistencia antiviral con test genotípico
Tratamiento	
Resistencia a lamivudina:	Añadir adefovir o tenofovir Stop lamivudina, cambiar a tenofovir/emtricitabina Stop lamivudina, cambiar a entecavir (mutaciones previa que inducen resistencia a lamivudina predisponen a aparición de resistencias a entecavir)
Resistencia a adefovir:	Añadir lamivudina Stop adefovir, cambiar a tenofovir/emtricitabina Cambiar o añadir entecavir
Resistencia a entecavir:	Cambiar o añadir adefovir o tenofovir
Resistencia a telbivudina:	Añadir adefovir o tenofovir Stop telbivudina, cambiar a tenofovir/emtricitabina Stop telbivudina, cambiar a entecavir (mutaciones previa que inducen a telbivudina predisponen a aparición de resistencias a entecavir)

Sims¹⁵ KA and Woodland AM. Entecavir: a new nucleoside analog for the treatment of chronic hepatitis B infection. *Pharmacotherapy* 2006;26 (12):1745-1757.

Las autoras (farmacéuticas) analizan los posibles tratamientos iniciales para pacientes con hepatitis B, concluyendo a la vista de los resultados de entecavir, con superior eficacia a lamivudina tanto en HBeAg+ como -, similar seguridad y menor número de resistencias, que éste se convierte en opción preferida para pacientes naive, si bien considera que adefovir podría ser otra opción a considerar. Los peores resultados de lamivudina frente a entecavir, y el mayor desarrollo de resistencias son en opinión de las autoras causa de no considerarla como de elección, añadiendo que el ahorro de costes se pierde pronto al desarrollar resistencias.

Hoofnagle¹⁶ JH, Doo E, Liang TJ, Fleischer R and Lok AS. Management of Hepatitis B: Summay of a Clinical Research Workshop. *Hepatology* 2007; 45 (4):1056-1075.

En su revisión, destaca de entecavir sus mejores resultados de eficacia y perfil de resistencias, si bien señala que su seguridad y eficacia a más largo plazo está aún por establecer. Al final del documento indica una serie de puntos que aún no están claros al 100%:

- Qué pacientes deberían tratarse, y bajo qué criterios: elevación de ALT, HBV DNA, histología hepática, combinaciones de estos...
- Tratamiento en monoterapia o en combinación
- Papel del interferon pegilado.
- Cuáles son los objetivos del tratamiento: HBV DNA por debajo de un nivel, normalización de los valores de ALT, mejoría histológica...
- Criterios para cambiar de terapia

Entécavir¹⁷. Hépatite B chronique: en dernière ligne. *Rev Presc* 2007; 27 (283):336-1/4

Entecavir es calificado como eventualmente útil, debido fundamentalmente a aspectos de seguridad aparecidos en roedores sometidos a altas dosis de entecavir (cáncer de hígado, de pulmón y gliomas). Dado que aún presenta actividad ante fracaso con lamivudina o adefovir, lo sitúan en segunda línea.

No obstante, existe un el riesgo de susceptibilidad disminuida a entecavir en pacientes resistentes a lamivudina. Por otra parte, este mismo documento indica que no parece haber riesgo de mayor desarrollo de cáncer en humanos con entecavir, si bien la seguridad a largo plazo es todavía una incertidumbre

Existen más revisiones¹⁸⁻²¹, pero no aportan nuevos datos sobre lo ya comentado.

6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.

6.1. Descripción de los efectos adversos más significativos (por su frecuencia o gravedad)

Los efectos adversos más frecuentemente recogidos en los ensayos clínicos han sido: cefalea, infección del tracto respiratorio superior, dolor abdominal, nasofaringitis, dispepsia, fatiga, artralgias, diarrea.

6.2. Seguridad. Ensayos Clínicos comparativos.

A continuación se incluye una tabla comparativa con los datos de los ensayos de referencia.

	Chang T et al ⁷		Lai et al ⁸		Sherman et al ⁹	
	Entecavir	lamivudina	Entecavir	lamivudina	Entecavir	lamivudina
Sin efectos adversos	86%	84%	76%	79%	85%	81%
Efectos adversos graves	8%	8%	6%	8%	10%	8%
ALT>10 LSN	3%	6%	<1%	2%	-	-
ALT>5 LSN	10%	17%	2%	3%	-	-
Muertes	0%	<1%	<1%	0%	<1%	1%

6.3. Fuentes secundarias sobre seguridad.

Ver apartado 6.1

6.4. Precauciones de empleo en casos especiales

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o alguno de los excipientes.

Advertencias de empleo: Debido a que entecavir se elimina predominantemente por el riñón, la administración simultánea de fármacos que reducen la función renal podría aumentar la concentración sérica de ambos fármacos.

7. ÁREA ECONÓMICA

7.1-Coste tratamiento / día y coste del tratamiento completo. Coste incremental. Comparación con la terapia de referencia o alternativa a dosis usuales.

Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otra/s alternativa/s						
	Fármacos					
	Entecavir 0,5 mg	Entecavir 1 mg	Lamivudina	Adefovir	Interferon alfa2 ^a	Tenofovir
Precio unitario (PVL+IVA)	13,38 €	13,80 €	1,93 €	13,94 €	146,48 €	9,80 €
Posología	1 comp/24 h	1 comp/24 h	1 comp/24 h	1 comp/24 h	1 jer/sem	1 comp/24 h
Coste tratamiento/día	13,38 €	13,80 €	1,93 €	13,94 €	20,92 €	9,80 €
Coste tratamiento completo (365 días)	4.884 €	5.037 €	704 €	5.088 €	7.617 €	3.577 €
Coste incremental (diferencial) respecto a la terapia de referencia	4.180 €	4.333 €	Terapia de referencia	4.384 €	6.913 €	2.873 €

7.2.a-Coste Eficacia Incremental (CEI). Datos propios

Coste Eficacia Incremental (CEI)					
Variables continuas: mediana de supervivencia global (meses)					
Referencia	VARIABLE evaluada	Diferencia de eficacia	NNT	Coste incremental (A-B)	CEI (IC95%)
7	% Mejoría histológica	9.9% (2.6-17.2)	10 (6-38)	4.180	41.800 (25.080-158.840)
7	HBV DNA<300cop/ml	30.3 (23.3-37.3)	3 (3-4)	4.180	12.540 (12.540-16.720)
8	% Mejoría histológica	9% (2.0-17.3)	11 (6-50)	4.180	45.980 (25.080-209.000)
8	HBV DNA<300cop/ml	18% (12.3-24.2)	6 (4-8)	4.180	25.080 (16.720-33.440)

Se presenta el resultado de CEI según el NNT calculado en el análisis de eficacia según el comparador del ensayo empleado en la evaluación y del coste incremental o diferencial del apartado 7.1

Cada paciente adicional HBeAg+ que lograrse alcanzar mejoría histológica tras tratamiento con entecavir durante 48 semanas, supondría un coste adicional de 41.800 € (25.080€ - 158.840€). Lograr obtener 1 paciente más con carga viral <300copias/ml costaría 12.540 € (12.540€ - 16.720€).

Cada paciente adicional HBeAg- que lograrse alcanzar mejoría histológica tras tratamiento con entecavir durante 48 semanas, supondría un coste adicional de 45.980 € (25.080€ - 209.000€). Lograr obtener 1 paciente más con carga viral <300copias/ml costaría 25.080 € (16.720€ - 33.440 €).

7.2.b-Coste eficacia incremental estudios publicados

Kanwal²² F et Al realizan un estudio de coste-efectividad con 6 estrategias en pacientes VHB cirróticos: No hacer nada, LMV monoterapia, ADV monoterapia, ETV monoterapia, LMV con cambio a ADV en caso de resistencia y LMV con cambio a ETV en caso de resistencia. Este es el único estudio que compara en estos términos todos los antivirales aprobados hasta la fecha, aunque no incluye el tratamiento con interferon. El estudio aplica diversos factores a considerar, como la heterogeneidad de la enfermedad hepática, teniendo en cuenta la variabilidad del curso de la enfermedad, pronóstico, respuesta al tratamiento según sean pacientes descompensados o compensados, cumplimiento y efectos adversos de la medicación, etc. Para su aplicación directa habría que hacer el análisis de sensibilidad correspondiente, aplicándolo sobre varios factores, como por ejemplo, el coste de los medicamentos (En USA entecavir tiene un precio superior a adefovir)

Los resultados de este estudio señalan que las estrategias más costo-efectivas serían el tratamiento en pacientes naive con entecavir o con adefovir, preferibles a lamivudina. El rescate a resistencia con lamivudina sería preferible con adefovir vs entecavir.

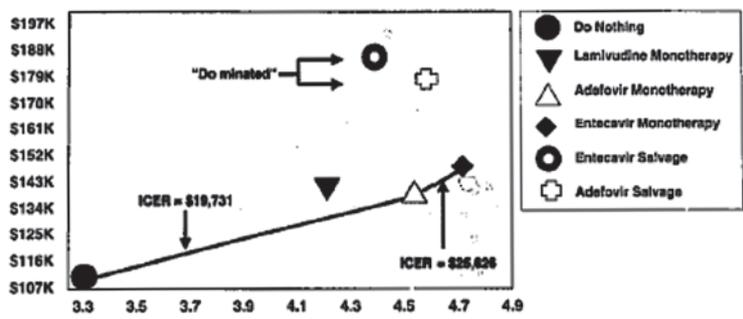


Figure 2. Base-case cost-utility results. The base-case analysis assumes that half of the patients have decompensated cirrhosis and half have compensated cirrhosis. The vertical axis below displays the lifetime cumulative cost, and the horizontal axis displays the QALYs gained. The “do nothing” strategy is located at the origin and is the least effective yet least expensive of the six competing strategies. Each diagonal line represents the incremental cost-effectiveness ratio (ICER) between the connected strategies. The ICER between strategies represents the additional cost that must be expended to gain one additional QALY when adopting the more expensive of the two compared strategies. For example, the use of entecavir monotherapy instead of adefovir monotherapy cost an additional \$26,626 to gain one additional QALY. The “adefovir salvage,” “entecavir salvage,” and lamivudine monotherapy strategies are “dominated” (i.e., more expensive yet less effective than alternatives) because they fall above and to the left of the border that outlines the other three strategies that compose the “cost-effectiveness frontier.”

8.- ÁREA DE CONCLUSIONES.

8.1 Resumen de los aspectos más significativos y propuesta.

Entecavir se ha comparado en ensayos clínicos frente a lamivudina, en pacientes Ag e+ y Ag e-, con mejores resultados que ésta en cuanto a respuestas completas sobre todo en Ag e+.
Su tolerancia es similar a la de lamivudina, aunque aún está por definirla a largo plazo.
Su coste es más elevado que lamivudina y similar a adefovir.

8.2 Lugar en terapéutica. Condiciones de uso en el hospital. Aplicación de los datos y conclusiones al hospital.

Lugar en terapéutica:

Se propone su inclusión en GFT como tratamiento de primera línea en el tratamiento de la infección crónica por el virus de la hepatitis B en pacientes HBeAg+.

Sin embargo, no todos los pacientes necesitarían ser tratados con entecavir, por lo que, dada la heterogeneidad existente de pacientes susceptibles de recibir tratamiento, es necesario definir el papel que cada antiviral puede ocupar en la terapéutica, en función del tipo de pacientes y objetivos previstos, duración de tratamiento, etc.

Se considera relevante la valoración de la "Hoja de ruta" de Keeffe et al.²³ para el manejo de los análogos de nucleósidos en pacientes diagnosticados de hepatitis B.

8.3 Indicaciones y servicios aprobados.

Tratamiento de la infección crónica por el virus de la hepatitis B en adultos con enfermedad hepática compensada y evidencia de replicación vírica activa, niveles de alanina aminotransferasa sérica persistentemente elevados y pruebas histológicas de inflamación activa y/o fibrosis.

Servicio de Digestivo.

Unidad de Enfermedades Infecciosas.

8.4 Especificar si la inclusión del fármaco va acompañada con la propuesta de retirada de algún otro fármaco.

-No procede

8.5 Especificar si se produce algún cambio en el PIT (Programa de Intercambio Terapéutico).

EVALUACIÓN: Conclusiones finales

Fecha de evaluación: 28/11/2007

"Decisión adoptada por la CFYT" : **D-1. El fármaco se incluye en la GFT con recomendaciones específicas**

En caso de condiciones de uso o restricciones, indicar:

-Se recomienda de primera elección en pacientes naive Ag e+.

-Se recomienda de tercera elección en pacientes resistentes o intolerantes a lamivudina o la combinación lamivudina+adefovir en pacientes HbAge-.

9.- BIBLIOGRAFÍA

1. Ficha Técnica de Baraclude®. Agencia Española del Medicamento 2007. Consultado 18/8/2007.
2. Ficha Técnica de Pegasys®. Agencia Española del Medicamento 2007. Consultado 18/8/2007.
3. Ficha Técnica de Zeffix®. Agencia Española del Medicamento 2007. Consultado 18/8/2007.
4. Ficha Técnica de Hepsera®. Agencia Española del Medicamento 2007. Consultado 18/8/2007.
5. Ficha Técnica de Sebivo®. EMEA 2007. Consultado 18/8/2007.
6. Ficha Técnica de Viread®. Agencia Española del Medicamento 2007. Consultado 18/8/2007.

7. Chang TT, et al. A comparison of Entecavir and Lamivudine for HBeAg-Positive Chronic Hepatitis B. N Engl J Med 2006; 354 (10): 1001-10
8. Lai CL et al. Entecavir versus Lamivudine for patients with HBeAg- Chronic Hepatitis B. N Engl J Med 2006; 354:1011-20
9. Sherman M et al. Entecavir for treatment of Lamivudine-Refractory, HBeAg-positive Chronic Hepatitis B. Gastroenterology 2006, 130: 2039-2049.
10. Informe Epar de Entecavir. Disponible en <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/baraclude/BaracludeEPARScientificD-en.pdf>. Consultado 04/09/07.
11. Zoulim F. Mechanism of viral persistence and resistance to nucleoside and nucleotide analogs in chronic hepatitis B virus infection. Antiviral Res. 2004 Oct;64(1):1-15
12. M. Sherman. Personal view: the management of chronic hepatitis B infection Aliment Pharmacol Ther 2007;23, 857-869.
13. Entecavir. Informe para la Comisión de Farmacia y Terapéutica. Hospital Reina Sofía. Córdoba 2007.
14. Lok A et al. AASLD Practice Guidelines Chronic Hepatitis B. Hepatology 2007; 45 (2): 507-39.
15. Sims KA and Woodland AM. Entecavir: a new nucleoside analog for the treatment of chronic hepatitis B infection. Pharmacotherapy 2006;26 (12):1745-1757.
16. Hoofnagle JH, Doo E, Liang TJ, Fleischer R and Lok AS. Management of Hepatitis B: Summay of a Clinical Research Workshop. Hepatology 2007; 45 (4):1056-1075.
17. Entécavir. Hépatite B chronique: en dernière ligne. Rev Presc 2007; 27 (283):336-1/4.
18. Keeffe EB et al. A treatment algorithm for the management of Chronic Hepatitis B Virus Infection in the United States: An update. Clinical Gastroenterol Hepatol 2007 4 (8): 936-962
19. Matthews SJ. Entecavir for the treatment of chronic hepatitis B virus infection. Clin Ther 2006; 28 (2): 184-203.
20. Cada J et al. Entecavir. Hosp Pharm 2005; 40 798-810
21. Lai CL et al. Entecavir is superior to lamivudine in reducing hepatitis B virus DNA in patients with chronic hepatitis B infection. Gastroenterology 2002; 123 (6):1831-8.
22. Kanwal F et al. Treatment alternatives for hepetic B cirrhosis: a cost-effectiveness analysis. Am J Gastroenterol 2006; 101 (9): 2076-89
23. Keeffe EB et al. Report of an international workshop : roadpmap for management of patients receiving oral therapy for chronic hepatitis B. Clin Gastroenterol Hepatol 2007;5:890-7.

ANEXO

APARTADO 1 del informe modelo base

DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES DE LOS AUTORES/REVISORES DE LA EVALUACIÓN

Los autores/revisores de este informe, Manuel Jesús Cárdenas Aranzana y Ramón Morillo Verdugo , declaran:

- No tener ningún contrato con las compañías farmacéuticas que tienen registrado el medicamento que se evalúa, ni tampoco con los laboratorios que compiten comercialmente con el mismo.
- No beneficiarse de ninguna beca o ayuda por parte de dichas compañías.
- No tener ninguna otra relación personal, comercial o profesional que pueda influir en la valoración objetiva y científica del medicamento

Nombre, fecha y firma:

- Hacer constar en caso de no cumplir alguno de estos requisitos anteriores
- Hacer constar si se participa como investigador en un ensayo clínico cuyo promotor es el laboratorio cuyo medicamento que se evalúa.

Instrucciones "Declaración de conflicto de intereses":

- Se consideran contrato, becas y ayudas:
 - De importe superior a 2.000 € anuales
 - Vigentes en la actualidad y en el periodo de un año anterior a la fecha de la declaración.
 - Contratos para actividades promocionales de los laboratorios como por ejemplo participación como ponente en mesas redondas, simposiums y presentaciones de nuevos medicamentos organizadas por las compañías farmacéuticas
 - Cualquier tipo de beca o ayuda financiada por el laboratorio de forma directa.
 - Cualquier otra relación que los autores consideren de interés declarar
- No se consideran para la declaración de conflicto de intereses
 - Ayudas puntuales para asistencia a cursos y congresos
 - Participación como ponente en actividades docentes y científicas organizadas por sociedades científicas

TELBIVUDINA

Tratamiento de la infección crónica por el virus de la Hepatitis B

Informe para el Comité de Actualización de la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía

28/11/2007

1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME

Fármaco: Telbivudina

Indicación clínica solicitada: Tratamiento de la hepatitis B crónica en pacientes adultos con enfermedad hepática compensada y signos de replicación viral, niveles séricos de alanina aminotransferasa (ALT) persistentemente elevados y signos histológicos de inflamación activa y/o fibrosis.

Autores/Revisores: Manuel Jesús Cárdenas Aranzana y Beatriz Isla Tejera (UGC Farmacia H.Reina Sofia)

Declaración Conflicto de Intereses de los autores: Ver declaración en anexo al final del informe.

2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN

Servicio: Digestivo

Justificación de la solicitud:

Fecha recepción de la solicitud: xxx

3.- ÁREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO

Nombre genérico: Telbivudina¹

Nombre comercial: Sebivo®

Laboratorio: Novartis

Grupo terapéutico: Antivirales de uso sistémico

Código ATC: J05AF11

Vía de administración: Vía oral

Tipo de dispensación: Uso Hospitalario

Vía de registro: Centralizado

Presentaciones y precio

Forma farmacéutica y dosis	Envase de x unidades	Código	Coste por unidad PVL + IVA (1)
Comprimidos 600 mg recub pelicular	28	659051	Sin fijar aún

4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA¹.

4.1 Mecanismo de acción.

La telbivudina es un análogo nucleósido sintético de la timidina, con actividad contra la ADN polimerasa del virus de la hepatitis B (VHB). Tras ser fosforilada eficientemente por cinasas celulares se convierte en el trifosfato activo, cuya semivida intracelular es de 14 horas. La telbivudina-5'-trifosfato inhibe la ADN polimerasa (transcriptasa inversa) del VHB al competir con el sustrato natural, timidina 5'-trifosfato. La incorporación de la telbivudina-5'-trifosfato en el ADN vírico causa la finalización de la cadena de ADN, dando como resultado la inhibición de la replicación del VHB. La telbivudina es un inhibidor de la síntesis de ambas cadenas del VHB, la primera (CI50 = 0,4-1,3 µM) y la segunda (CI50 = 0,12-0,24 µM) y muestra una preferencia distintiva por la inhibición de la producción de la segunda cadena. Por el contrario, la telbivudina-5'-trifosfato, a concentraciones de hasta 100 µM, no inhibe las ADN polimerasas celulares α, β o γ.

4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación: (AEMyPS, FDA y EMEA)

Tratamiento de la hepatitis B crónica en pacientes adultos con enfermedad hepática compensada y signos de replicación viral, niveles séricos de alanina aminotransferasa (ALT) persistentemente elevados y signos histológicos de inflamación activa y/o fibrosis.

4.3 Posología, forma de preparación y administración.

La dosis recomendada es de 600mg una vez al día, por vía oral.

Duración del tratamiento: Se desconoce la duración óptima del tratamiento. Para la interrupción del tratamiento se debe tener en cuenta lo siguiente:

- **En pacientes HBeAg positivos**, debe administrarse el tratamiento **al menos hasta que se produzca la seroconversión HBe** (pérdida de HBeAg y del ADN del VHB junto con detección de anticuerpos HBe en dos muestras consecutivas de suero separadas por lo menos por 3 - 6 meses) o hasta la seroconversión HBs o hasta que haya pruebas de pérdida de eficacia
- **En pacientes HBeAg negativos**, el tratamiento debe administrarse **al menos hasta que se produzca la seroconversión HBs** o hasta que haya pruebas de pérdida de eficacia.

Niños y adolescentes: Entecavir no está recomendado para uso en niños menores de 16 años debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia.

No es necesario ajustar la dosis recomendada de telbivudina en pacientes con un aclaramiento de creatinina > 50 ml/min. Se requiere un ajuste del intervalo de tiempo entre dosis en pacientes que presenten un aclaramiento de creatinina <50ml/min, incluyendo los pacientes con enfermedad renal terminal (ERT) en hemodiálisis, como se indica a continuación:

Ajuste del intervalo de tiempo entre dosis de Telbivudina en pacientes con insuficiencia renal	
Aclaramiento de creatinina	Dosis de Telbivudina
>50 ml/min	600mg una vez al día
30-49 ml/min	600 mg una vez cada 48h
<30 ml/min (no requiere diálisis)	600mg una vez cada 72h
ERT (Enfermedad renal terminal)	600mg una vez cada 96h

4.4 Farmacocinética.

- **Absorción:** Telbivudina se absorbe rápidamente, alcanzando concentraciones plasmáticas máximas a las 3.0 horas. En las determinaciones de exposición sistémica (C_{max}, AUC), la variabilidad interindividual fue del 30%. No se afecta por la exposición a alimentos.
- **Distribución:** La unión a proteínas séricas humanas in vitro está en torno al 3%.
- **Metabolismo:** Telbivudina no actúa como sustrato, inhibidor o inductor del sistema enzimático CYP450. Tras la administración de entecavir marcado con C14, no se observaron metabolitos.
- **Eliminación:** Tras alcanzar la concentración máxima, la disposición plasmática de telbivudina disminuye de forma biexponencial con una semivida de eliminación terminal (t_{1/2}) de 41,8 ± 11,8 horas. La telbivudina se elimina principalmente por excreción urinaria como fármaco inalterado. El aclaramiento renal de telbivudina se aproxima a la tasa de filtración glomerular normal, lo que sugiere que el principal mecanismo de excreción es la filtración.
- **Insuficiencia renal:** Ver tabla anterior.
- **Insuficiencia hepática:** No requiere ajuste de dosis.

4.5 Características comparadas con otros medicamentos con la misma indicación disponibles en el Hospital.

Características comparadas con otros medicamentos similares					
Nombre	Interferon alfa ² 2 ^a	Lamivudina ³	Adefovir ⁴	Entecavir ⁵	Tenofovir ⁶
Presentación	Jer. Precargada 180 mcg	Comp. 100 mg	Comp 10 mg	Comp 0.5/1mg	Comp. 245 mg
Posología ciclo	180 mcg/semana	100 mg/24 h	10 mg/24 h	0.5/1 mg/24 h	245 mg/24 h
Indicaciones	Tratamiento de la hepatitis B crónica con antígeno HBe positivo o antígeno HBe negativo en pacientes adultos con enfermedad hepática compensada y evidencia de replicación viral, ALT aumentada e inflamación del hígado comprobada histológicamente y/o fibrosis NO INCLUIDO EN GFT PARA ESTA INDICACION	Tratamiento de la hepatitis B crónica en adultos con: -enfermedad hepática compensada con evidencia de replicación viral activa, niveles de alanina aminotransferasa elevados persistentemente y evidencia histológica de inflamación hepática activa y fibrosis - enfermedad hepática descompensada.	Tratamiento de la hepatitis B crónica en adultos con: -enfermedad hepática compensada con evidencia de replicación viral activa, niveles de alanina aminotransferasa elevados persistentemente y evidencia histológica de inflamación hepática activa y fibrosis - enfermedad hepática descompensada.	Tratamiento de la hepatitis B crónica en pacientes adultos con enfermedad hepática compensada y signos de replicación viral, niveles séricos de alanina aminotransferasa persistentemente elevados y signos histológicos de inflamación activa y/o fibrosis.	NO RECOGIDA LA INDICACIÓN DEL TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS B EN SU FICHA TÉCNICA (APROBACIÓN POR LA VIA DE USO COMPASIVO)
Ventajas	-Duración limitada (48 semanas)	-Indicado en descompensados -Buena tolerancia -Bajo coste	-Indicado en descompensados -Menor resistencias	-Menor resistencias -Respuesta rápida	-Menor resistencias
Desventajas	-Administración subcutánea -Mala tolerancia -Alto coste -No en descompensados	-Alta tasa de resistencias (70% a los 5 años)	-Se le atribuye toxicidad renal -Respuesta lenta, lo que supone una limitación en pacientes descompensados	-Insuficiente experiencia -Susceptibilidad disminuida en pacientes resistentes a lamivudina	-No indicación aprobada

*Se ha observado que emtricitabina también tiene actividad frente al VHB pero No se incluirá en la evaluación por no tener la indicación recogida en ficha técnica.

5.1. Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada

5.2. a. Resultados de los ensayos clínicos

5.A- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.

Tabla 1. Resultados de eficacia:
Referencia: ESTUDIO GLOBE 007¹

Diseño: Fase III, aleatorizado, doble ciego, multicéntrico, paralelo.

Población: Pacientes con hepatitis B crónica, compensada probada con biopsia, tanto HbeAg+ como Ag-, sin tratamiento previo, concentración plasmática de al menos 3 mEq/L y ALT elevada (1.3-10xLSN). Se excluyeron pacientes co-infectados con VHC, VHD o VIH o tratamiento previo con LMV o INF, historial de pancreatitis, carcinoma hepatocelular

Variables evaluadas:

- Variable principal:** Variable compuesta: supresión ADN del VHB hasta <5 log copias/ml junto con la pérdida de HBeAg sérico o normalización de ALT.
- Variables secundarias:** Respuesta histológica, virológica, bioquímica y varias mediciones de la eficacia antivírica.

RESULTADOS A LAS 52 semanas EN PACIENTES HBeAg POSITIVO

Parámetro de eficacia	N (% de eficacia)		Significación (p)	Diferencia absoluto (IC95%)	NNT (IC95%)
	Telbivudina 600mg	Lamivudina 100mg			
Principal ITT/EE	n=458	n=463			
-% pacientes con respuesta terapéutica ITT	75.3%	67%	0,0047	8.3% (2.4-14.2)	12 (7-42)
-% pacientes con resp. Terap. EE (Efica. Evaluable)	77% (334/434)	67.1% (299/445)	0,0007	9.9% (4.0-15.9)	10 (6-25)
Secundarios:					
-% pacientes ITT con mejoría histológica*	64.7%	56.3%	0.0105	8.4% (2.4-14.7)	12 (7-42)
-% pacientes EE con mejoría histológica	71.5%	61.3%	0.0024	10.2% (3.6-16.8)	10 (6-28)
-% pacientes ITT HBV DNA indetectable 52 sem	60%	40.4%	<0,0001	19.6%	5
-Normalización ALT	77.2%	74.9%	0.417	NA	NA
-Seroconversión HbeAg a las 52 semanas	22.5%	21.5%	0.72	NA	NA
-Pérdida HBeAg a las 52 semanas	25.7%	23.3%	0.40	NA	NA

*Definida como reducción 2 puntos en la escala de necroinflamación de Knodell sin empeoramiento de la fibrosis a la semana 52

RESULTADOS A LAS 52 semanas EN PACIENTES HBeAg NEGATIVO

Parámetro de eficacia	N (% de eficacia)		Significación (p)	Diferencia absoluto (IC95%)	NNT (IC95%)
	Telbivudina 600mg	Lamivudina 100mg			
Principal ITT/EE	n=222	n=224			
-% pacientes con respuesta terapéutica ITT	75.2	77.7%	0.61	NA	NA
-% pacientes con resp. Terap. EE (Efica. Evaluable)	76.3% (174/228)	80.8% (180/223)	0.24	NA	NA
Secundarios:					
-% pacientes ITT con mejoría histológica*	66.6%	66%	0.899	NA	NA
-% pacientes EE con mejoría histológica	70.8%	69.7%	0.79	NA	NA
-% pacientes ITT HBV DNA indetectable 52 sem	88.3%	71.4%	<0,0001	16.9%	6
-Normalización ALT	74.4%	79.3%	0.23	NA	NA

*Definida como reducción 2 puntos en la escala de necroinflamación de Knodell sin empeoramiento de la fibrosis a la semana 52

RESULTADOS DE EFICACIA SOSTENIDA A SEMANA 104, EN PACIENTES ITT

Respuesta eficacia mantenida	HBeAg Positivo		HBeAg Negativo	
	Telbivudina (n=458)	Lamivudina (n=463)	Telbivudina (n=222)	Lamivudina (n=224)
Respuesta Terapéutica	58.7%	45.4%	70.7%	56.7%
HBV DNA indetectable	50.2%	36.1%	77.5%	50.0%
Normalización ALT	63.9%	56.5%	70.9%	58.0%

5.2. b. Evaluación de la validez y de la utilidad práctica de los resultados¹**Evaluación del efecto raza**

De los 1367 pacientes incluidos en el estudio principal, sólo 98 eran caucásicos, siendo la mayoría asiáticos. No obstante, los resultados del estudio de farmacocinética con 363 pacientes de diferentes razas demostraba no influencia por ésta.

El estudio fase III principal, a pesar de su tamaño muestral, no tenía potencia para detectar diferentes efectos en subgrupos de pacientes con diferentes etnias. Curiosamente, en los 98 pacientes caucásicos, la relación beneficio/riesgo favorecía a lamivudina, especialmente los pacientes HBeAg-.

Respuesta terapéutica	Telbivudina	Lamivudina	P
HBeAg-	63.0%	78.7%	0.08
HBeAg+	59.5%	55.5%	0.067

En el análisis preliminar de resultados a las 104 semanas, se reportaron los resultados obtenidos, que vienen ahora a situarse en la línea de los datos generales del estudio, aunque se observaba que la respuesta terapéutica tanto para Telbivudina como Lamivudina era menor en caucásicos que en asiáticos.

RESULTADO	Telbivudina		Lamivudina	
	Semana 52 (n=46)	Semana 104 (n=46)	Semana 52 (n=56)	Semana 104 (n=56)
TR%	63	69	79	61
PCR neg (%)	82	69	65	46
ALT norm (%)	61	71	81	66

Evaluación del efecto genotipo

Los genotipos B y C son predominantes en Asia, mientras en Europa predomina el A. En el análisis realizado se evaluaron la respuesta del genotipo B, C y otros (donde se incluía el A).

La comparación de respuesta histológica y terapéutica fue similar o superior numéricamente con telbivudina en todos los genotipos de los pacientes HBeAg+, pero no en los HBeAg-.

Sólo el % de pacientes que alcanzaban HBV DNA indetectable era superior con telbivudina en ambos casos.

Table 17: Proportion of patients with results by genotype- ITT Population Week 52

Outcome	HBeAg-positive		HBeAg-negative	
	Lamivudine n/N (%)	Telbivudine n/N (%)	Lamivudine n/N (%)	Telbivudine n/N (%)
Therapeutic Response				
Genotype B	81/113 (71.4)	99/129 (77.1)	48/59 (81.4)	47/59 (79.8)
Genotype C	180/258 (70.0)	205/259 (79.0)	67/86 (78.1)	72/89 (80.8)
Other	49/92 (52.6)	41/70 (58.8)	58/79 (73.5)	48/73 (65.7)
Histological Response				
Genotype B	56/105 (53.1)	72/124 (58.2)	35/59 (59.3)	36/56 (64.3)
Genotype C	143/243 (59.1)	177/248 (71.2)	63/84 (75.0)	61/84 (72.6)
Other	45/85 (52.4)	35/67 (52.8)	46/75 (61.4)	44/71 (62.4)
Undetectable HBV DNA				
Genotype B	46/113 (40.5)	72/129 (56.3)	47/59 (79.7)	53/59 (89.9)
Genotype C	109/258 (42.5)	170/259 (65.4)	63/86 (73.5)	84/89 (94.3)
Other	32/92 (34.5)	33/70 (47.6)	50/79 (62.9)	59/73 (80.8)
ALT normalisation				
Genotype B	88/109 (80.7)	100/124 (81.3)	41/50 (82.0)	39/50 (78.0)
Genotype C	194/248 (78.5)	198/249 (79.5)	65/82 (79.5)	69/86 (80.1)
Other	52/89 (58.1)	42/67 (62.8)	58/75 (77.3)	43/66 (65.2)

esta en ingles

Evaluación de los resultados según una variable de eficacia combinada

Finalmente es importante conocer, de cara a la utilidad práctica de los resultados, la solicitud que hizo el CHMP, de solicitar los resultados de ambos tratamientos en función de una variable compuesta. Esta variable, basada en las recomendaciones de la propia Guía de la Agencia para el tratamiento de la hepatitis B, agrupa: normalización de ALT, pérdida de HBeAg (en pacientes HBeAg+) o disminución de HBV DNA a <5log copias/ml, y mejoría histológica.

El reanálisis confirma la superioridad sobre lamivudina en los pacientes HBeAg+, y la no inferioridad en los HBeAg-.

Table 18: Combined Response Rates in MITT and MEE populations by HBe antigen status and Treatment

Population	HBeAg-positive			HBeAg-negative		
	LAM	LdT	P values	LAM	LdT	P value
mITT	187/433 (43.2%)	233/439 (53.1%)	0.0028	122/218 (55.9%)	112/212 (52.9%)	0.5324
mEE	180/386 (46.4%)	227/384 (59.2%)	0.0003	124/207 (60.0%)	112/199 (56.3%)	0.4388

*Combined response rate is defined as ALT normalization and Histologic Response with either HBeAg loss or suppression of HBV DNA <5 log10 copies/ml

**missing data treated as failure

Datos sobre resistencias

Los datos in vitro y del estudio principal identifican la mutación M204I como la determinante para el desarrollo de resistencia.

Dominios de la polimerasa	I (G)	II (F)	A	B	C	D	E
---------------------------	-------	--------	---	---	---	---	---

Mutaciones y Resistencias genotípicas según cada antiviral		DOMINIO A	DOMINIO B	DOMINIO C	DOMINIO D
	Lamivudina	L801/V	V173L L180M	M204V/I	
	Emtricitabina		L180M	M204V/I	
	Adefovir		A181V/T		N236T I233V
	Entecavir		T184A/G/I/S L180M	S202G/I M204V/I	M250V
	Telbivudina			M204I	
	Tenofovir		A194T		

Esquema de Zoulim F⁷

A las 48 semanas, aparecía resistencia en un 5% de los pacientes HBeAg+ tratados con telbivudina frente a un 11% con lamivudina, y de un 2.3% frente a 11.2% en los HBeAg- respectivamente.

% de pacientes resistentes con el tiempo⁸

	1 año	2 años	3 años	4 años	5 años
Lamivudina	24%	42%	53%	66%	69%
Adefovir	0% 11%*	3% 34%*	11%	18%	29%
Entecavir	0% 6%*	0% 8%*	1%		
Telbivudina		21%			

*Pacientes previamente resistentes a lamivudina

esta en ingles

5.3 Revisiones sistemáticas publicadas y sus conclusiones

Ver apartado 5.4

5.4 Evaluación de fuentes secundarias

Lok[®] AS and McMahon BJ. Chronic Hepatitis B. AASLD Practice Guidelines. Hepatology 2007; 45 (2):507-539.

Revisión general de la hepatitis B: Definición, terminología, factores de riesgo, prevención, etc. En las recomendaciones de inicio de tratamiento para pacientes tanto HBeAg + como -, establece cualquiera de los fármacos como posibles, si bien desaconseja el empleo de lamivudina y telbivudina por su mayor aparición de resistencias. En pacientes cirróticos descompensados, asociar lamivudina con adefovir o bien emplear entecavir.

Table 12. Recommendations for Treatment of Chronic Hepatitis B

HBeAg	HBV DNA (PCR)	ALT	Treatment strategy
+	>20,000 IU/ml	≤2 × ULN	Low efficacy with current treatment. Observe; consider treatment when ALT becomes elevated. Consider biopsy in persons > 40 years, ALT persistently high normal-2x ULN, or with family history of HCC. Consider treatment if HBV DNA >20,000 IU/ml and biopsy shows moderate/severe inflammation or significant fibrosis
+	>20,000 IU/ml	>2 × ULN	Observe for 3-6 months and treat if no spontaneous HBeAg loss. Consider liver biopsy prior to treatment if compensated. Immediate treatment if icteric or clinical decompensation. FNα/pegFNα, LAM, ADV, ETV or Ldt may be used as initial therapy. LAM and Ldt not preferred due to high rate of drug resistance. End-point of treatment - Seroconversion from HBeAg to anti-HBe. Duration of therapy: <ul style="list-style-type: none"> ● FN-α: 16 weeks ● PegFN-α: 48 weeks ● LAM/ADV/ETV/Ldt: minimum 1 year, continue for at least 6 months after HBeAg seroconversion FNα non-responders / contraindications to FNα → ADV/ETV
-	>20,000 IU/ml	> 2 x ULN	FNα/peg FNα, LAM, ADV, ETV or Ldt may be used as initial therapy. LAM and Ldt not preferred due to high rate of drug resistance. End-point of treatment - not defined. Duration of therapy: <ul style="list-style-type: none"> ● FN-α/pegFN-α: 1 year ● LAM/ADV/ETV/Ldt: > 1 year FNα non-responders / contraindications to FN-α → ADV/ETV. Consider liver biopsy and treat if liver biopsy shows moderate/severe necroinflammation or significant fibrosis.
-	>2,000 IU/ml	1->2 x ULN	Observe, treat if HBV DNA or ALT becomes higher.
-	≤2,000 IU/ml	≤ULN	Observe, treat if HBV DNA or ALT becomes higher.
+/-	detectable	Orhosis	Compensated: HBV DNA >2,000 IU/ml—Treat, LAM/ADV/ETV/Ldt may be used as initial therapy. LAM and Ldt not preferred due to high rate of drug resistance. HBV DNA <2,000 IU/ml—Consider treatment if ALT elevated. Decompensated: Coordinate treatment with transplant center, LAM [or Ldt] +ADV or ETV preferred. Refer for liver transplant.
+/-	undetectable	Orhosis	Compensated: Observe. Decompensated: Refer for liver transplant.

Abbreviations: ALT, alanine aminotransferase; ULN, upper limit of normal; FNα, interferon alpha; pegFN-α, pegylated IFN-alpha; LAM, lamivudine; ADV, adefovir; ETV, entecavir; Ldt, telbivudine.

esta
en
ingles
igual
pag
39?

Ante la aparición de resistencias, sugiere como estrategias, las siguientes:

Table 13. Management of Antiviral-Resistant HBV

Prevention	
<ul style="list-style-type: none"> ● Avoid unnecessary treatment ● Initiate treatment with potent antiviral that has low rate of drug resistance or with combination therapy ● Switch to alternative therapy in patients with primary non-response 	
Monitoring	
<ul style="list-style-type: none"> ● Test for serum HBV DNA (PCR assay) every 3-6 months during treatment ● Check for medication compliance in patients with virologic breakthrough ● Confirm antiviral resistance with genotypic testing 	
Treatment	
Lamivudine-resistance →	Add adefovir or tenofovir Stop lamivudine, switch to Truvada* [^] Stop lamivudine, switch to entecavir (preexisting lamivudine-resistant mutation predisposes to entecavir resistance) [‡]
Adefovir-resistance →	Add lamivudine [‡] Stop adefovir, switch to Truvada* [^] Switch to or add entecavir [‡]
Entecavir-resistance →	Switch to or add adefovir or tenofovir [‡]
Telbivudine-resistance [†] →	Add adefovir or tenofovir Stop telbivudine, switch to Truvada Stop telbivudine, switch to entecavir (pre-existing telbivudine-resistant mutation predisposes to entecavir resistance)
*Truvada = combination pill with emtricitabine 200 mg and tenofovir 300 mg [‡] Durability of viral suppression unknown, especially in patients with prior lamivudine resistance [^] In HIV coinfecting persons; scanty in vivo data in non HIV infected persons [†] Clinical data not available	

esta igual
en pag
ingles pag
40?

Telbivudine¹⁰ (TyzekaTM). National PBM Drug Monograph 2007; (May). Disponible en URL:<http://www.pbm.va.gov/monograph/Telbivudine.pdf> (consultado en septiembre 2007).

Esta monografía reconoce los resultados de no al menos no inferioridad de telbivudina frente a lamivudina, y considera que al inicio de los estudios lamivudina era un comprador adecuado. Sin embargo, consideran que lamivudina no debe ser ya escogido como tratamiento de elección debido a sus problemas de resistencias, que si bien no se ha enfrentado a adefovir o entecavir, parecen ser superiores, quedando además por ver qué eficacia mantiene más allá de los 2 años de tratamiento. En consecuencia recomienda utilizar como tratamiento de primera línea a entecavir o adefovir para minimizar el desarrollo de resistencias. Telbivudina quedaría para tratamiento de segunda línea según qué casos y podría tener, como lamivudina, un papel en ciertos escenarios como los tratamientos de corta duración.

Jones¹¹ R et al. Novel anti-hepatitis B agents: a focus on telbivudine. *Int J Clin Pract* 2006; 60(10): 1295-9. (564.793).

Breve revisión que se hace eco de los principales estudios, incluyendo un ensayo en fase III frente a adefovir publicado en forma de abstract¹² que le confiere mejores resultados a telbivudina en eficacia a un año de tratamiento, pero con mayor tasa de resistencias.

Es importante señalar que es bien conocido que la mayor eficacia con adefovir se consigue a más tiempo de tratamiento.

Telbivudine¹³ (Tyzeka) for chronic hepatitis B. *Med Lett Drugs Ther* 2007; 49(1253): 11-2.

Telbivudina es tan eficaz como lamivudina en el tratamiento de pacientes naive, y consigue una mayor supresión viral que adefovir tras un año de tratamiento.

Sus efectos adversos son similares a lamivudina, con una mayor incidencia de elevación de la creatininfosfoquinasa.

Las tasas de resistencia son inferiores a lamivudina pero superiores a adefovir y entecavir, a priori. En pacientes resistentes a lamivudina se encuentra un alto porcentaje de resistencia cruzada con telbivudina, y susceptibilidad reducida a entecavir, siendo en general sensibles a adefovir.

Queda por establecer un estudio comparativo con entecavir.

6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD1.

6.1. Descripción de los efectos adversos más significativos (por su frecuencia o gravedad)

Las reacciones adversas más frecuentes (1-10%) en pacientes con hepatitis B crónica, tratados con 600 mg de telbivudina, notificadas durante 52 semanas en el estudio GLOBE 007 fueron:

- Trastornos del sistema nervioso: Mareos, cefaleas.
- Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: tos.
- Trastornos gastrointestinales: aumento de amilasa sanguínea, diarrea, aumento de lipasa sanguínea, náuseas, dolor abdominal.
- Trastornos de la piel: erupción.

- Trastornos musculoesqueléticos y tejido conjuntivo: aumento de creatinfosfoquinasa sanguínea.
- Trastornos generales: fatiga
- Trastornos hepatobiliares: aumento de la alaninaminotransferasa sanguínea.

Se observaron elevaciones de creatinquinasa de grado 3/4 ($> 7 \times$ LSN) en el 7,5% de los pacientes tratados con telbivudina y en el 3,1% de los pacientes tratados con lamivudina al cabo de 52 semanas de tratamiento. La mayoría de las elevaciones de creatinquinasa fueron asintomáticas y por lo general, los valores de creatinquinasa disminuyeron en la siguiente visita con el tratamiento continuado. En el estudio pivotal, tanto la raza caucásica como valores de creatinquinasa pretratamiento más elevados se identificaron en ambos grupos de tratamiento, como factores predictivos para las elevaciones grado 3/4 durante el primer año de tratamiento.

En general, la incidencia de aumentos transitorios de ALT de grado 3/4 sobre el valor basal a la semana 52 fue del 2,6% en los pacientes tratados con telbivudina y del 4,6% en los pacientes tratados con lamivudina.

6.2. Seguridad. Ensayos Clínicos comparativos.

A continuación se incluye una tabla comparativa con los datos del estudio GLOBE007

	Lamivudina		Telbivudina	
	N	%	N	%
Pacientes con algún EA	132	19.2	161	23.7
Elevación Creatinfosfoquinasa sanguínea	18	2.6	34	5.0
Fatiga	18	2.6	29	4.3
Dolor de cabeza	27	3.9	22	3.2
Náuseas	15	2.2	19	2.8
Mareos/Vértigos	5	0.7	10	1.5
Diarrea	4	0.6	10	1.5
Rash	7	1.0	9	1.3
Elevación ALT	6	0.9	7	1.0
Elevación AST	2	0.3	4	0.6
Elevación amilasa sanguínea	6	0.9	7	1.0
Elevación lipasa sanguínea	7	1.0	7	1.0

	Lamivudina N=687		Telbivudina N=680	
	Desde inicio hasta semana 52			
	N	%	N	%
Algún EA	473	68.9	496	72.9
EA relacionado con el medicam	132	19.2	161	23.7
EA grave grado 3-4	41	6	31	4.6
Muerte	1	0.001	0	0
EA serio	33	4.8	18	2.6
	Desde inicio hasta semana 76			
Algún EA	513	74.7	536	78.8
EA relacionado con el medicam	152	22.1	183	26.9
EA grave grado 3-4	53	7.7	44	6.5
Muerte	1	0.001	0	0
EA serio	42	6.1	26	3.8
	Desde semana 52 a 104			
Algún EA	273	39.7	280	41.2
EA relacionado con el medicam	61	8.9	64	9.4
EA grave grado 3-4	18	2.6	20	2.9
Muerte	1	0.001	0	0
EA serio	9	1.3	14	2.1

6.3. Fuentes secundarias sobre seguridad.

Ver apartado 6.1

6.4. Precauciones de empleo¹

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o alguno de los excipientes.

Advertencias de empleo: Debido a que telbivudina se elimina predominantemente por el riñón, en caso de $ClCr < 50ml/min$, se recomienda un ajuste del intervalo de dosis según lo indicado en el apartado de posología. La administración simultánea de fármacos que reducen la función renal podría aumentar la concentración sérica de ambos fármacos.

7. AREA ECONÓMICA

7.1-Coste tratamiento / día y coste del tratamiento completo. Coste incremental. Comparación con la terapia de referencia o alternativa a dosis usuales.

Puesto que no se conoce el precio todavía, no es posible hacer este análisis.

Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otra/s alternativa/s							
	Fármacos						
	Entecavir 0,5 mg	Entecavir 1 mg	Telbivudina 600mg	Lamivudina	Adefovir	Interferon alfa 2 ^a	Tenofovir
Precio unitario (PVL+IVA)	13,38 €	13,80 €		1,93 €	13,94 €	146,48 €	9,80 €
Posología	1 comp/24 h	1 comp/24 h		1 comp/24 h	1 comp/24 h	1 jer/sem	1 comp/24 h
Coste tratamiento/día	13,38 €	13,80 €		1,93 €	13,94 €	20,92 €	9,80 €
Coste tratamiento completo (1 año)	4.884 €	5.037 €		704 €	5.088 €	7.617 €	3.577 €
Coste incremental respecto a terapia de referencia	4.180 €	4.333 €		Terapia de referencia	4.384 €	6.913 €	2.873 €

8.- AREA DE CONCLUSIONES.

8.1 Resumen de los aspectos más significativos y propuesta.

- Telbivudina se ha comparado en ensayos clínicos frente a lamivudina, en pacientes HBeAg+ y -, Los estudios muestran una superioridad sobre lamivudina en los pacientes HBeAg+, y una no inferioridad en los HBeAg-.
- Su tolerancia es en general similar a la de lamivudina, aunque aún está por definirla a largo plazo.
- Las tasas de resistencia son inferiores a lamivudina pero superiores a adefovir y entecavir, a priori.
- En pacientes resistentes a lamivudina se encuentra un alto porcentaje de resistencia cruzada con telbivudina, y susceptibilidad reducida a entecavir, siendo en general sensibles a adefovir.
- Queda por establecer un estudio comparativo con entecavir y la fijación del precio.

8.2 Lugar en terapéutica. Condiciones de uso en el hospital. Aplicación de los datos y conclusiones al hospital.

Lugar en terapéutica:

Hasta la publicación de resultados de estudios comparativos con entecavir y el establecimiento del precio, se propone su no inclusión en GFT como tratamiento de primera línea en el tratamiento de la infección crónica por el virus de la hepatitis B, tanto en pacientes HBeAg+ como Ag-, por los siguientes motivos:

- En pacientes HBeAg- no es superior a lamivudina.
- En pacientes HBeAg+ es superior, pero no se ha comparado a entecavir, que se posiciona actualmente como tratamiento de elección en estos pacientes.
- Aunque no se ha comparado directamente, la tasa de resistencias que consigue es superior a entecavir y también a adefovir.
- Su papel en algunas situaciones de tratamientos de corta duración puede ser asumido por lamivudina.

8.3 Indicaciones y servicios aprobados.

8.4 Especificar si la inclusión del fármaco va acompañada con la propuesta de retirada de algún otro fármaco.

-No procede

8.5 Especificar si se produce algún cambio en el PIT (Programa de Intercambio Terapéutico).

EVALUACIÓN: Conclusiones finales

Fecha de evaluación: 28/11/2007

"Decisión adoptada por la CFYT" : C-1 El fármaco no se incluye en la guía porque es de una eficacia y seguridad comparable a las alternativas existentes para las indicaciones propuestas. Además no aporta ninguna mejora en el perfil de coste-efectividad, ni en la organización o gestión de los servicios.

9.- BIBLIOGRAFÍA

1. Ficha Técnica de Sebivo®. Agencia Española del Medicamento 2007. Consultado 5/9/2007.
2. Ficha Técnica de Pegasys®. Agencia Española del Medicamento 2007. Consultado 18/8/2007.
3. Ficha Técnica de Zeffix®. Agencia Española del Medicamento 2007. Consultado 18/8/2007.
4. Ficha Técnica de Hepsera®. Agencia Española del Medicamento 2007. Consultado 18/8/2007.
5. Ficha Técnica de Baraclude®. EMEA 2007. Consultado 18/8/2007.
6. Ficha Técnica de Viread®. Agencia Española del Medicamento 2007. Consultado 18/8/2007.
7. Zoulim F. Mechanism of viral persistence and resistance to nucleoside and nucleotide analogs in chronic hepatitis B virus infection. Antiviral Res. 2004 Oct;64(1):1-15
8. Entecavir. Informe para la Comisión de Farmacia y Terapéutica. Hospital Reina Sofía. Córdoba 2007.
9. Lok AS and McMahon BJ. Chronic Hepatitis B. AASLD Practice Guidelines. Hepatology 2007; 45 (2):507-539.
10. Telbivudine (Tyzeka™). National PBM Drug Monograph 2007; (May). Disponible en URL:<http://www.pbm.va.gov/monograph/Telbivudine.pdf> (consultado en septiembre 2007).
11. Jones R et al. Novel anti-hepatitis B agents: a focus on telbivudine. Int J Clin Pract 2006; 60(10): 1295-9. (564.793).
12. Heathcote E, Chan H, Cho M et al. A randomized trial of telbivudine (LdT) vs. Adefovir for HBeAg-positive chronic hepatitis B: results of the primary week 24 analysis [Abstract]. Gastroenterology 2006; 130 (Suppl.2):A765
13. Telbivudine (Tyzeka) for chronic hepatitis B. Med Lett Drugs Ther 2007; 49(1253): 11-2.

ANEXO**APARTADO 1 del informe modelo base****DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES DE LOS AUTORES/REVISORES DE LA EVALUACIÓN**

Los autores/revisores de este informe, Manuel Jesús Cárdenas Aranzana y Beatriz Isla Tejera, declaran:

- No tener ningún contrato con las compañías farmacéuticas que tienen registrado el medicamento que se evalúa, ni tampoco con los laboratorios que compiten comercialmente con el mismo.
- No beneficiarse de ninguna beca o ayuda por parte de dichas compañías.
- No tener ninguna otra relación personal, comercial o profesional que pueda influir en la valoración objetiva y científica del medicamento

Nombre, fecha y firma:

- Hacer constar en caso de no cumplir alguno de estos requisitos anteriores
- Hacer constar si se participa como investigador en un ensayo clínico cuyo promotor es el laboratorio cuyo medicamento que se evalúa.

Instrucciones "Declaración de conflicto de intereses":

- Se consideran contrato, becas y ayudas:
 - De importe superior a 2.000 € anuales
 - Vigentes en la actualidad y en el periodo de un año anterior a la fecha de la declaración.
 - Contratos para actividades promocionales de los laboratorios como por ejemplo participación como ponente en mesas redondas, simposiums y presentaciones de nuevos medicamentos organizadas por las compañías farmacéuticas
 - Cualquier tipo de beca o ayuda financiada por el laboratorio de forma directa.
 - Cualquier otra relación que los autores consideren de interés declarar
- No se consideran para la declaración de conflicto de intereses
 - Ayudas puntuales para asistencia a cursos y congresos
 - Participación como ponente en actividades docentes y científicas organizadas por sociedades científicas

Normas de Publicación

Formación Continuada

Sugerencias



Normas de publicación de trabajos en la Revista Oficial de la SAFH

- 1** La revista de la SAFH es una publicación periódica de carácter multidisciplinario. Se considerarán para su publicación los trabajos de investigación, revisión y cartas al director. Todo ello relacionado con lo que compete a la profesión farmacéutica y profesionales de la salud. Todos los artículos deberán ser originales y no haber sido previamente publicados. Se someterán los trabajos recibidos a su examen por expertos anónimos. Como consecuencia del informe recibido, los trabajos serán admitidos para su publicación intactos, con modificaciones propuestas o, en su caso, rechazados. En ningún caso, la revista se solidariza con las opiniones emitidas por los autores.
- 2** Los trabajos, en español, inglés o francés, se enviarán atendiéndose a las siguientes normas:
- 2.1** Presentación: se enviarán tres copias del trabajo en papel. El autor deberá guardar una copia del mismo. Los manuscritos deberán estar mecanografiados en una cara de papel y a espacio y medio, en tipo de letra Arial de 12 caracteres por pulgada, en papel DIN A4 y con márgenes de 2,5 cm. Junto a las tres copias manuscritas se debe adjuntar una copia en formato electrónico en diskette de 3 ½ pulgadas con los editores de texto Word Perfect o Microsoft Word versión 2 o superior indicando en el diskette el nombre del archivo, o bien por correo electrónico. En caso de enviar por correo electrónico a través de Internet, remitir a la dirección que se relaciona en el epígrafe "Recepción de originales".
- 2.2** Tablas y Figuras: deberán aparecer al final del texto del artículo, cada una en una hoja, numeradas de forma consecutiva y con un pie explicativo.
- 3** Estructuración de los artículos
- 3.1** Trabajo de investigación: deberá presentarse debidamente estructurado en los apartados siguientes: Introducción, material y métodos, resultados y discusión/conclusiones.
- 3.1.1** La extensión del trabajo no rebasará los 10 folios a espacio y medio.
- 3.1.2** Título: será lo más breve y conciso posible (máx. 50 caracteres), reflejando lo esencial de su contenido. Se presentará en español y en inglés.
- 3.1.3** Servicio o Institución donde se realizó el trabajo, indicando su dirección postal y correo electrónico si se tiene (e-mail).
- 3.1.4** Autores: se citarán con los apellidos, seguidos de las iniciales del nombre, indicando titulación académica, lugar de trabajo y puesto.
- 3.1.5** Fuentes de financiación del trabajo: becas, subvenciones, equipos, fármacos, etc.
- 3.1.6** Resumen: debe ser una exposición breve y concreta de la parte fundamental del trabajo. Se redactará en español e inglés y no excederá de 150 palabras. Ha de ser apto para ser reproducido por revistas de "abstracts".
- 3.1.7** A continuación del resumen, se indicarán por orden alfabético de tres a diez palabras clave y key words en español y en inglés que permitan identificar el contenido.
- 3.1.8** Introducción: se expondrá la hipótesis del trabajo basado en la experiencia previa y los objetivos del estudio. Se aconseja referirse exclusivamente a los trabajos más importantes.
- 3.1.9** Material y métodos: se expondrá el procedimiento seguido con el detalle suficiente para permitir a otros investigadores reproducir el estudio, prescindiendo de detalles de métodos publicados, de los que basta su referencia bibliográfica.
- 3.1.10** Resultados: se presentarán en forma de secuencia lógica en el texto. Deben evitarse protocolos innecesarios y repeticiones de datos en tablas y figuras.
- 3.1.11** Discusión/Conclusiones: se recomienda estructurar la misma en: sinopsis breve de los hallazgos, posibles mecanismos implicados, comparación con otros hallazgos de otros estudios publicados y limitaciones del estudio.
- 3.1.12** Agradecimientos: se podrán citar aquellas personas que hayan hecho una aportación importante al trabajo.
- 3.1.13** Referencias bibliográficas: se incluirá la bibliografía en el orden que se cite en el trabajo, con números arábigos en supraíndice. Sólo se incluirán las referencias que aporten algo al texto, evitando las relaciones exhaustivas. Se seguirán las normas de citación de Vancouver. Ejemplo:
Hepler CD, Strand LM. Oportunidades y responsabilidades de la Atención Farmacéutica. Pharm Care Esp 1999; 1: 35-47.
Citar todos los autores cuando sean menos o igual a seis. Cuando sean siete o más se listarán los seis primeros y se añadirá et al.
- 3.2** Trabajos de revisión
- 3.2.1** La extensión del artículo no excederá de 4.500 palabras a espacio y medio. Aquellas revisiones que a juicio del Comité Editorial se consideran de criterios relevantes podrán exceder dicha extensión.
- 3.2.2** Serán trabajos de recopilación bibliográfica que tengan como objetivo exponer el estado actual de conocimientos sobre aspectos en desarrollo en el campo de las Ciencias Farmacéuticas.
- 3.2.3** Los artículos, deberán ajustarse a los apartados 3.1.2; 3.1.3; 3.1.4; 3.1.7 y 3.1.13.
- 3.3** Cartas al Director
Expresión de opinión breve, limitada a 300 palabras, una tabla y/o figura y hasta un máximo de 5 referencias bibliográficas.
Existirán dos tipos de cartas enviadas al Director: Cualquier comunicación, bien sobre experiencia realizada que por su interés y relevancia aconseje su rápida publicación.
Cartas de opinión en aspectos relacionados con la profesión y ciencias farmacéuticas.
- 4** Recepción de originales
Dra. Esperanza Quintero Pichardo
Directora de la Revista SAFH
Jefe de Servicio de Farmacia
Hospital de Riotinto, Huelva,
C/ La Esquila, 5 · 21660 Riotinto
esperanza.quintero.sspa@juntadeandalucia.es

Normas de publicación de abstracts en la Revista Oficial de la SAFH

- 1** Los resúmenes deberán estar escritos en español, en formato DIN A4 con márgenes de 2,5 cm a cada lado, tamaño de letra de 11p y un máximo de 250 palabras a doble espacio sin líneas en blanco (solo una página por resumen).
- 2** Como título, el resumen tendrá el mismo y en el mismo idioma que el artículo del cual se extraiga, seguido de los autores y revista de procedencia según las normas de citación de Vancouver.
Ejemplo: (artículo con seis o menos número de autores)
Hepler CD, Strand LM. Oportunidades y responsabilidades de la Atención Farmacéutica. Pharm Care Esp 1998;1: 35-47.
(Cuando el número de autores sea siete o más se citarán los seis primeros seguidos de *et al*).
- 3** El resumen deberá ir firmado por el nombre y apellidos del residente/s que lo realice seguido de su hospital de trabajo.
- 4** Deberá mencionar los puntos esenciales del artículo:
 - 3.1** Objetivo.
 - 3.2** Material y métodos.
 - 3.3** Resultados.
 - 3.4** Conclusiones.
- 5** Se redactará teniendo en cuenta que las conclusiones se deben extraer exclusivamente de los resultados y éstos responder a los objetivos planteados. Además, deberá ir acompañado de aquellos comentarios que a juicio del revisor, merecen el artículo y/o su metodología.
Si el resumen procede de una revisión se deberá hacer especial mención al tipo de búsqueda realizada, criterios de selección y de rechazo de la bibliografía.
Recepción.
Los resúmenes deberán ser enviados mediante correo electrónico a la siguiente dirección:
sanchez_inma@hotmail.com

Sociedad Andaluza de
Farmacéuticos de Hospitales

SOLICITUD DE INSCRIPCIÓN

SECRETARÍA SAFH

Servicio de Farmacia. Hospital de Especialidades de Jerez
Ctra. de Circunvalación s/n - 11407 Jerez de La Frontera (Cádiz)

DATOS PERSONALES

1^{er} apellido:

2^o apellido:

Nombre:

D.N.I.:

Fecha de nacimiento:

Domicilio Particular:

Actual, a efectos de correspondencia

Código Postal: Ciudad:

Provincia: Teléfono:

Email:

DATOS PROFESIONALES

Centro de Trabajo:

Dirección:

Código Postal: Ciudad:

Provincia: Teléfono:

Fax: Cargo actual:

Si es residente, indicar de qué año: 1^o, 2^o, 3^o, 4^o

Deseo recibir la correspondencia:

Domicilio particular

Lugar de Trabajo

Fecha:

Esta solicitud, la puedes encontrar en la página web: www.safh.org

Para completar la inscripción, se debe solicitar la domiciliación bancaria al Dr. D. Casimiro Bocanegra Martín. Servicio de Farmacia del Hospital Juan Ramón Jiménez de Huelva. Teléfono: **959016071** Fax: **959016071**.

Para agilizar los trámites de inscripción, puedes descargar el impreso de orden de pago de la página web, rellenarlo y enviarlo por fax a la atención del Dr. D. Casimiro Bocanegra Martín.

Los socios de la SAFH, reciben de forma gratuita la Revista Oficial de la Sociedad Andaluza de Farmacéuticos de Hospitales.

Publicaciones FAHF



Distribuido por: Librería Inter-Otero

Avda. Sánchez Pizjuán, N° 2
41009 - Sevilla

Tlf.: 954 37 34 58 - 954 37 36 63
www.interotero.com

1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO: Piperacilina/Tazobactam MILD 2/0,25 g polvo y disolvente para solución inyectable EFG. Piperacilina/Tazobactam MILD 4/ 0,5 g polvo para solución inyectable EFG. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA:** Cada vial contiene: Piperacilina (en forma de Piperacilina sódica): 2/0,25 g; 2 g; 4/0,5 g; 4 g; Tazobactam (en forma de Tazobactam sódico): 2/0,25 g; 0,25 g; 4/0,5 g; 0,50 g. Excipientes: Ver el apartado 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA:** Piperacilina/Tazobactam 2/0,25 g; polvo y disolvente para solución inyectable. Piv-pacilina /Tazobactam 4/0,5 g; polvo para solución inyectable. Polvo de color blanco o blanquecino. **4. DATOS CLÍNICOS: 4.1 Indicaciones terapéuticas:** Piperacilina/Tazobactam está indicado en el tratamiento de las siguientes infecciones producidas por microorganismos sensibles (ver apartado 5.1): 1. Infecciones graves de las vías respiratorias bajas. 2. Infecciones del tracto urinario (complicadas y no complicadas). 3. Infecciones intrabdominales. 4. Infecciones de piel y tejidos blandos. 5. Septicemia bacteriana. 6. Tratamiento empírico inicial en pacientes con episodios de neutropenia febril*. 7. Infecciones ginecológicas. 8. Infecciones polimicrobianas producidas por microorganismos aerobios y anaerobios. Deberán tenerse en cuenta las directrices nacionales referentes a resistencias bacterianas y al uso y prescripción adecuada de antibióticos. *Para el tratamiento de los episodios de neutropenia febril, piperacilina/Tazobactam debe utilizarse en combinación con otro antibiótico de espectro adecuado, preferentemente un aminoglucósido. El tratamiento debe iniciarse de forma empírica, ante la aparición de fiebre en pacientes neutropénicos. **4.2 Posología y forma de administración:** Adultos y niños mayores de 12 años: La dosis total diaria depende de la gravedad y localización de la infección y puede variar desde 2/0,25 g hasta 4/0,5 g de piperacilina/tazobactam administrados cada seis u ocho horas. La dosis habitual es de 4 g de piperacilina/0,5 g de tazobactam administrados cada ocho horas. En los pacientes con neutropenia febril la dosis recomendada es 4 g de piperacilina/0,5 g de tazobactam administrada cada 6 horas en combinación con un aminoglucósido. Niños de edad inferior a 12 años: *Infecciones intrabdominales. Las dosis recomendadas para esta indicación son las siguientes: Para niños entre 2 y 12 años, con un peso 40 kg, y con una función renal normal, la posología recomendada es de 100 mg de piperacilina/12,5 mg tazobactam por kilo de peso cada 8 horas. Para niños entre 2 y 12 años, con un peso superior a 40 kg y con una función renal normal, la posología recomendada es la misma que para los adultos, es decir, 4 g piperacilina/0,5 g tazobactam cada 8 horas. *Episodios de neutropenia febril. En niños que pesen menos de 50 kg se debe ajustar la dosis a 80 mg/Kg de piperacilina/10 mg/kg de tazobactam, administrada cada 6 horas en combinación con un aminoglucósido. Hasta que se disponga de una mayor experiencia, piperacilina/Tazobactam no debe emplearse en niños de edad inferior a 2 años. Duración del tratamiento: La duración del tratamiento dependerá de la gravedad de la infección y de la respuesta bacteriológica y clínica del paciente. Se recomienda una duración mínima de 5 días y una máxima de 14 días, considerando que el cese de la administración deberá realizarse al menos 48 horas después de la desaparición de los síntomas y signos clínicos. En infecciones agudas, el tratamiento con piperacilina/Tazobactam deberá durar un mínimo de siete días. En general, deberá proseguirse durante cuarenta y ocho horas después de que los síntomas y la fiebre hayan desaparecido. Pacientes de edad avanzada: No se requiere un ajuste de dosis únicamente por motivo de la edad. No obstante, en esta población deberán ajustarse las dosis en presencia de insuficiencia renal. Pacientes con insuficiencia renal: En pacientes con insuficiencia renal, es necesario el ajuste de dosis. - **Adultos y niños mayores de 12 años.** Las dosis diarias aconsejadas son las siguientes:

Aclareamiento de creatinina (ml/min)	Dosis recomendadas de piperacilina/tazobactam
20 - 30	No es necesario el ajuste de dosis.
< 20	8/1 g/día en dosis divididas de 4/0,5 g cada 12 horas

Para pacientes en hemodiálisis, la dosis diaria máxima es de 8/1 g de piperacilina/tazobactam. Además, dado que la hemodiálisis elimina el 30% - 50% de la piperacilina en un plazo de 4 horas, deberá administrarse una dosis adicional de 2/0,25 g de piperacilina/tazobactam a continuación de cada período de diálisis. - **Niños entre 2 y 12 años.** No se ha evaluado la farmacocinética de piperacilina/Tazobactam en niños entre 2 y 12 años con trastorno renal. No obstante, en estos casos se recomienda el siguiente ajuste en la posología: * Niños con infecciones abdominales:

Aclareamiento de creatinina (ml/min)	Dosis recomendadas de piperacilina/tazobactam
> 50 ml/min	No es necesario el ajuste de dosis
≤ 50 ml/min	70/9,75 mg/kg de piperacilina/tazobactam cada 8 h

Este ajuste es únicamente una aproximación. Cada paciente debe ser observado cuidadosamente para poder detectar la aparición de signos de toxicidad debidos a la administración del fármaco y por consiguiente ajustar convenientemente la posología. No hay datos del ajuste de dosis en pacientes neutropénicos con insuficiencia renal. Pacientes con insuficiencia hepática: No se requiere un ajuste de dosis de piperacilina/tazobactam en pacientes con insuficiencia hepática. Forma de administración: Piperacilina/Tazobactam MILD 2/0,25 g y Piperacilina/Tazobactam MILD 4/0,5 g pueden administrarse mediante inyección intravenosa lenta (3-5 minutos) o mediante perfusión (20-30 minutos), (ver apartado 6.6). **4.3 Contraindicaciones:** Piperacilina/Tazobactam está contraindicado en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a alguna de las penicilinas y/o a las cefalosporinas o a los inhibidores de beta-lactamasas. **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo:** Existen informes de pacientes con historial de hipersensibilidad a penicilina que han sufrido reacciones graves al ser tratados con una cefalosporina. Antes de iniciar el tratamiento con Piperacilina/Tazobactam, debería hacerse una cuidadosa investigación sobre la existencia de reacciones previas de hipersensibilidad a penicilinas, cefalosporinas y otros alérgenos. Se han notificado reacciones de hipersensibilidad graves y

ocasionalmente mortales (reacciones anafilácticas/anafilactoides incluyendo shock), en pacientes en tratamiento con penicilinas incluyendo piperacilina/tazobactam (ver apartado 4.8). Estas reacciones tienen mayor probabilidad de aparecer en personas con un historial de sensibilidad a múltiples alérgenos. Si se produjera una reacción alérgica grave durante el tratamiento con Piperacilina/Tazobactam, el antibiótico deberá ser retirado. Las reacciones graves de hipersensibilidad pueden requerir la administración de epinefrina y otras medidas de urgencia. Con la mayoría de los agentes antibacterianos se ha notificado colitis pseudomembranosa de leve a muy grave, que se manifiesta con diarreas persistentes que pueden resultar amenazantes para la vida. Es importante considerar esta posibilidad si durante el tratamiento con piperacilina o con posterioridad al mismo se produce diarrea o colitis. Los casos leves responden normalmente al suspender el tratamiento; sin embargo, en casos moderados o severos, debería considerarse, además de las medidas de reposición electrolítica, la necesidad de tratamiento con un antibacteriano eficaz frente a Clostridium difficile (ver apartado 4.8). Las preparaciones que inhiben el peristaltismo están contraindicadas. Aunque piperacilina/tazobactam tiene la baja toxicidad característica del grupo de las penicilinas, puede aparecer neutropenia y leucopenia, especialmente durante el tratamiento prolongado, por lo que es aconsejable una evaluación periódica de la función renal, hepática y hematopoyética durante el tratamiento prolongado. Se han descrito manifestaciones hemorrágicas en algunos pacientes tratados con antibióticos beta-lactámicos. Estas reacciones se han asociado en algunas ocasiones con anomalías en los tests de coagulación, como en el tiempo de formación del coágulo, en la agregación plaquetaria y en el tiempo de protrombina y son más probables en pacientes con insuficiencia renal. Si se producen manifestaciones hemorrágicas el antibiótico deberá ser retirado y se instaurará un tratamiento apropiado (ver apartado 4.8). Este producto contiene 54 mg (2,35 mmol) de sodio por gramo de piperacilina que puede aumentar la ingesta total de sodio del paciente. En pacientes con bajas reservas de potasio, o que estén recibiendo de forma concomitante medicamentos que disminuyan el nivel de potasio, se puede producir hipocalcemia. Se recomienda realizar determinaciones electrolíticas periódicas en este tipo de pacientes. La posibilidad de aparición de microorganismos resistentes que puedan originar superinfecciones debe ser tenida en cuenta, particularmente durante tratamientos prolongados. Si esto ocurre, deberán tomarse las medidas apropiadas. Al igual que con otras penicilinas, los pacientes pueden experimentar excitabilidad neuromuscular o convulsiones si se administran intravenosamente dosis superiores a las recomendadas (ver apartado 4.8). El empleo de antimicrobianos en dosis altas durante cortos períodos para tratar la gonorrea puede enmascarar o retrasar los síntomas de una sífilis en incubación. Por tanto, antes de ser tratados, los pacientes con gonorrea deberían ser también evaluados de sífilis. Las muestras para su examen en campo oscuro deben obtenerse de aquellos pacientes sin sospecha de lesión primaria y las pruebas serológicas deberán realizarse durante un mínimo de cuatro meses. **4.5 Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción:** La administración concurrente de probenecid y piperacilina/tazobactam prolonga la semivida de eliminación y reduce el aclaramiento renal de la piperacilina y el tazobactam, aunque las concentraciones máximas en plasma de ambos no se ven afectadas. Durante la administración simultánea de dosis altas de heparina, anticoagulantes orales y otros fármacos que pueden afectar al sistema de coagulación sanguínea y/o a la formación trombocítica, los parámetros de coagulación deberán ser evaluados más frecuentemente, y monitorizados regularmente. Cuando la piperacilina se usa concomitantemente con vecuronio prolonga el bloqueo neuromuscular del mismo. Debido a su similar mecanismo de acción, resulta previsible que el bloqueo neuromuscular producido por cualquiera de los relajantes musculares no despolarizantes, resulte prolongado en presencia de piperacilina. La piperacilina puede reducir la excreción de metotrexato, por ello se deben monitorizar los niveles séricos de metotrexato para evitar toxicidad. Pruebas de laboratorio. Al igual que otras penicilinas, la administración de piperacilina/tazobactam puede originar falsos positivos en la determinación de glucosa en orina mediante el método de reducción de Copper. Se recomienda por ello utilizar test de glucosa basados en reacciones enzimáticas oxidación de glucosa. En pacientes que estaban recibiendo tratamiento con piperacilina/tazobactam se han comunicado falsos positivos en el test de detección de Aspergillus (PLATELIA Aspergillus EIA) de los laboratorios Bio-Rad. Se confirmó posteriormente que estos pacientes no tenían infección por Aspergillus. Se ha encontrado que existe reacción cruzada entre polisacáridos y polifuranos no provenientes de Aspergillus y el test PLATELIA Aspergillus EIA de Bio-Rad. Por ello, el resultado positivo en el test de Platelia realizado a pacientes en tratamiento con piperacilina/tazobactam deberá interpretarse con cautela y ser confirmado con otras pruebas diagnósticas. **4.6 Embarazo y lactancia:** No se dispone de estudios adecuados sobre el uso de piperacilina/tazobactam durante el embarazo y el período de lactancia. La piperacilina y el tazobactam atraviesan la placenta. La piperacilina se secreta en bajas concentraciones en la leche materna; no se han estudiado las concentraciones de tazobactam en la misma. Las mujeres gestantes o en período de lactancia deberán ser tratadas solamente cuando los beneficios terapéuticos esperados superen los riesgos para el feto. **4.7 Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas:** No hay evidencias de efectos negativos sobre la capacidad para conducir vehículos o para la utilización de máquinas al administrar este producto. **4.8 Reacciones adversas:** Las reacciones adversas se enumeran de acuerdo con la siguiente clasificación: Muy frecuentes: ≥10%. Frecuentes: ≥1% y <10%. Poco frecuentes: ≥0,1% y <1%. Raras: ≥0,01% y <0,1%. Muy raras: <0,01%. Infecciones e infecciones: Poco frecuentes: Candidiasis (superinfección por levaduras del género Cándida). Trastornos de la sangre y del sistema linfático: Poco frecuentes: Leucopenia, neutropenia, trombocitopenia. Raras: Anemia, sangrados (incluyendo púrpura, epistaxis, sangrados de larga duración), eosinofilia, anemia hemolítica. Muy raras:

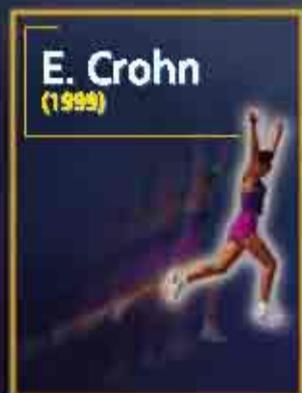
Agranulocitosis, test de Coombs positivo, pancitopenia, aumento del tiempo parcial de tromboplastina, aumento del tiempo de protrombina, trombocitosis. Trastornos del sistema inmunológico: Poco frecuentes: Reacciones de hipersensibilidad. Raras: Reacciones anafilácticas/anafilactoides (incluyendo shock). Trastornos del metabolismo y de la nutrición: Muy raras: Descenso de albúmina en sangre, hipoglucemia, descenso total de proteínas sanguíneas, hipocalcemia. Trastornos del sistema nervioso: Poco frecuentes: Dolor de cabeza, insomnio. Trastornos del sistema vascular: Poco frecuentes: Hipotensión, fiebtilis, tromboflebitis. Raras: Enrojecimiento. Trastornos gastrointestinales: Frecuentes: Diarrea, náuseas, vómitos. Poco frecuentes: Estreñimiento, dispepsia, ictericia, estomatitis. Raras: Dolor abdominal, colitis pseudomembranosa. Trastornos hepatobiliares: Poco frecuentes: Incremento de alanina aminotransferasa (ALT), incremento de aspartato aminotransferasa (AST). Raras: Aumento de bilirrubina, aumento de fosfatasa alcalina en sangre, aumento de gamma-glutamilttransferasa hepática. Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo: Frecuentes: Rash cutáneo. Poco frecuentes: Prurito, urticaria. Raras: Dermatitis bullosa, eritema multiforme. Muy raras: Síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis tóxica epidemial. Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Raras: Artralgia, dolor muscular. Trastornos renales y urinarios: Poco frecuentes: Aumento de creatinina en sangre. Raras: Nefritis intersticial, insuficiencia renal. Muy raras: Aumento de los niveles de los parámetros séricos de la función renal (urea, creatinina). Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: Poco frecuentes: Fiebre, reacción en el lugar de administración. Raras: Rigidez. El tratamiento con piperacilina se ha asociado con aumento de fiebre y rash, en pacientes con fibrosis quística. **4.9 Sobredosis:** Se han notificado casos de sobredosis post-comercialización con piperacilina/Tazobactam MILD. En la mayor parte de los casos incluían náuseas, vómitos y diarrea, que también se han notificado a las dosis usuales recomendadas. Los pacientes pueden experimentar excitabilidad neuromuscular o convulsiones, si se administran dosis intravenosas más altas de las recomendadas (especialmente en casos de insuficiencia renal). Si se produjeran excitabilidad motora o convulsiones, pueden estar indicados fármacos anticonvulsivos (p. ej. diazepam o barbitúricos). El tratamiento será sintomático y acorde con el estado clínico del paciente. Las concentraciones excesivas de piperacilina o de tazobactam en sangre, se pueden reducir por hemodiálisis. **6. DATOS FARMACÉUTICOS: 6.1 Lista de excipientes:** Piperacilina/Tazobactam MILD 2/0,25 g polvo y disolvente para solución inyectable: Agua para inyección. **6.2 Incompatibilidades:** Piperacilina/Tazobactam no debe mezclarse con otros fármacos en jeringa o frasco de infusión cuya compatibilidad no haya sido establecida. En el caso de que piperacilina/tazobactam sea utilizado concurrentemente con otro antibiótico, un especial con un aminoglucósido, los fármacos deberán administrarse por separado; no deben ser mezclados en soluciones intravenosas o ser administrados al mismo tiempo debido a incompatibilidad física. Por causas de inestabilidad química, piperacilina/Tazobactam no debe utilizarse con soluciones que solo contengan bicarbonato sódico. Piperacilina/tazobactam no es compatible con la solución de lactato Ringer. Piperacilina/Tazobactam no debe añadirse a productos sanguíneos o a hidrolizados de albúmina. **6.3 Período de validez:** Polvo para solución inyectable: 2 años. Reconstitución y dilución: Las soluciones reconstituidas y/o diluidas preparadas para su uso intravenoso, en bolsas i.v. o jeringas, tienen un período de validez de 48 horas en refrigeración (2-8 °C), de 24 horas a 25°C. **6.4 Precauciones especiales de conservación:** No se precisan condiciones especiales de conservación. Para las condiciones de conservación del medicamento reconstituido ver el apartado 6.3. Cualquier solución que no se utilice debe desecharse. **6.5 Naturaleza y contenido del recipiente:** Piperacilina/Tazobactam MILD se presenta como polvo para solución inyectable en vial de vidrio transparente tipo II con tapón de clorobutilo y cápsulas de slip-off. Los viales de Piperacilina/Tazobactam MILD 2/0,25 g tienen 20 ml de capacidad. Los viales de Piperacilina/Tazobactam MILD 4/0,5 g tienen 50 ml de capacidad. Los envases de Piperacilina/Tazobactam MILD 2/0,25 g contienen una ampolla de 10 ml de agua estéril para inyección. **6.6 Precauciones especiales de eliminación (e instrucciones para la preparación antes de la utilización):** Instrucciones de reconstitución. Inyección intravenosa: Para favorecer la reconstitución del vial, invertirlo y agitarlo para desprender el polvo adherido a las paredes. Añadir el disolvente y agitar hasta completa disolución. Cada g de producto se debe diluir en al menos 5 ml de agua estéril para inyección. Esto supone 10 ml para el vial de Piperacilina/Tazobactam MILD 2/0,25 g y 20 ml para el vial de Piperacilina/Tazobactam MILD 4/0,5 g. Otros diluyentes que pueden emplearse para la reconstitución son: agua bacteriológica para inyección y suero fisiológico (cloruro sódico al 0,9% en agua). Agitar hasta que se verifique la disolución. La inyección intravenosa debe administrarse durante 3-5 minutos. Antes de la administración de la solución reconstituida, debe comprobarse que la solución no presenta partículas en suspensión. Perfusion intravenosa: La solución reconstituida tal como se ha indicado previamente puede a su vez ser diluida hasta el volumen deseado con: - Agua estéril para inyección. - Solución fisiológica (cloruro sódico al 0,9% en agua). - Solución glucosada (Dextrosa al 5% en agua). - Solución (Dextrosa al 5% y cloruro sódico al 0,9% en agua). Se administrará mediante perfusión durante 20 - 30 minutos. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:** LABORATORIOS MILD, S.A. Comercializado por Tera Genéricos Española, S.L. **8. NÚMERO(S) DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:** Piperacilina/Tazobactam MILD 2/0,25 g polvo y disolvente para solución inyectable EFG. N.º Registro: 68.036. P.V.L.: 5,85 €. P.V.P. IVA: 8,13 €. Piperacilina/Tazobactam MILD 4/0,5 g polvo para solución inyectable EFG. N.º Registro: 68.037. P.V.L.: 10,25 €. P.V.P. IVA: 18,00 €. **9. FECHA DE REVALIDACIÓN LA PRIMERA AUTORIZACIÓN /RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN:** 10. FECHA DE REVISIÓN DEL TEXTO: Septiembre 2006.

Nuevo lanzamiento de Teva Hospitales



Piperacilina/Tazobactam EFG

Cambio de vida



Artritis reumatoide (2000)



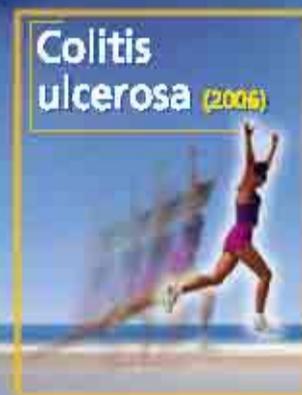
Espondilitis anquilosante (2002)



Artritis psoriásica (2000)



Psoriasis (2001)



DIVERSAS ENFERMEDADES,
MUCHOS PACIENTES,
UN TRATAMIENTO...

 **Remicade**[®]
INFLIXIMAB

1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO: Remicade 100 mg polvo para concentrado para solución para perfusión. **2. COMPOSICIÓN CALITATIVA Y CUANTITATIVA:** Cada vial de Remicade contiene 100 mg de infliximab, un anticuerpo monoclonal IgG1 quimérico fabricado a partir de una línea celular recombinante cultivada por perfusión continua. Después de la reconstitución cada ml contiene 10 mg de infliximab. **3. FORMA FARMACÉUTICA:** Polvo para concentrado para solución para perfusión. **4. DATOS CLÍNICOS: 4.1 Indicaciones terapéuticas:** **Artritis reumatoide:** Remicade, en combinación con metotrexato, está indicado en la reducción de los signos y síntomas así como en la mejoría de la función física en: pacientes con enfermedad activa, cuando la respuesta a los fármacos modificadores de la enfermedad, incluido el metotrexato, ha sido inadecuada; pacientes con enfermedad grave, activa y progresiva no tratados previamente con metotrexato u otros FAMES. En estas poblaciones de pacientes, se ha demostrado una reducción en la tasa de progresión del daño articular, medida por rayos X. **Enfermedad de Crohn:** Remicade está indicado en: el tratamiento de la enfermedad de Crohn activa, grave, en pacientes que no han respondido a pesar de un curso de terapia completo y adecuado con un corticosteroide y/o un inmunosupresor; o que sean intolerantes o presenten contraindicaciones médicas a dichas terapias; el tratamiento de la enfermedad de Crohn activa, fistulizante, en pacientes que no han respondido a pesar de un curso de terapia completo y adecuado con tratamiento convencional (incluidos antibióticos, drenaje y terapia inmunosupresora). **Colitis ulcerosa:** Remicade está indicado en el tratamiento de la colitis ulcerosa activa, de moderada a grave, en pacientes que han presentado una respuesta inadecuada a la terapia convencional, incluidos corticosteroideos y 6-MP o AZA, o que presenten intolerancia o contraindicaciones a dichas terapias. **Espondilitis anquilosante:** Remicade está indicado en el tratamiento de la espondilitis anquilosante, en pacientes que presentan síntomas axiales graves, incremento en los marcadores serológicos de la actividad inflamatoria y que han respondido de forma inadecuada a la terapia convencional. **Artritis psoriásica:** Remicade está indicado en el tratamiento de artritis psoriásica activa y progresiva en adultos cuando la respuesta a la terapia previa con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad no ha sido adecuada. Remicade deberá administrarse en combinación con metotrexato, o en monoterapia en pacientes que presenten intolerancia a metotrexato o en los que esté contraindicado metotrexato. **Psooriasis:** Remicade está indicado en el tratamiento de la psoriasis en placas moderada a grave en adultos que no han respondido, o que tienen contraindicación, o que presentan intolerancia a otra terapia sistémica incluyendo ciclosporina, metotrexato o PUVA. **4.2 Posología y forma de administración:** Remicade está indicado para administración por vía intravenosa en adultos (≥ 18 años) en todas las indicaciones aprobadas. No se recomienda Remicade para su administración en niños < 17 años, ya que no se ha establecido su eficacia en este grupo de edad (ver sección 4.8). El tratamiento con Remicade se tiene que administrar bajo la supervisión y control de médicos especialistas con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de artritis reumatoide, enfermedades inflamatorias del intestino, espondilitis anquilosante, artritis psoriásica o psooriasis. A los pacientes tratados con Remicade se les deberá entregar el prospecto y la tarjeta de alerta especial. La duración recomendada de la perfusión en los pacientes para las distintas indicaciones se describe a continuación dentro de la indicación correspondiente. A todos los pacientes a los que se les administre Remicade se les mantendrá en observación durante al menos 1-2 horas después de la perfusión debido a las reacciones agudas relacionadas con la perfusión. Debe estar disponible un equipo de emergencia, que incluya adrenalina, antihistamínicos, corticosteroideos y ventilación artificial. Con el fin de disminuir el riesgo de aparición de reacciones relacionadas con la perfusión, puede tratarse previamente a los pacientes por ejemplo con un antihistamínico, hidrocortisona y/o paracetamol y se puede disminuir la velocidad de perfusión, especialmente si se han producido previamente reacciones relacionadas con la perfusión (ver sección 4.4). Durante el tratamiento con Remicade deberán optimizarse otras terapias concomitantes, por ejemplo, corticosteroides e inmunosupresores. **Artritis reumatoide:** Pacientes no tratados previamente con Remicade: 3 mg/kg administrados en perfusión intravenosa durante un período de 2 horas seguida de dosis adicionales de 3 mg/kg en perfusión, a las 2 y 6 semanas siguientes a la primera y posteriormente una cada 8 semanas. En pacientes con artritis reumatoide seleccionados cuidadosamente que han tolerado 3 perfusiones iniciales de 2 horas de Remicade, se puede considerar la administración de perfusiones posteriores durante un período no inferior a 1 hora. Remicade debe administrarse concomitantemente con metotrexato. Los datos disponibles sugieren que la respuesta clínica se alcanza generalmente dentro de las 12 semanas de tratamiento. Se deberá reconsiderar cuidadosamente el continuar la terapia en pacientes que no presenten beneficio terapéutico dentro de este período de tiempo. **Enfermedad de Crohn activa, severa:** 5 mg/kg administrados en una perfusión intravenosa durante un período de 2 horas. Los datos disponibles no justifican prolongar el tratamiento con infliximab, en pacientes que no responden a las 2 semanas de la perfusión inicial. En los pacientes que presenten respuesta, las estrategias alternativas para continuar el tratamiento son: Mantenimiento: Perfusiones adicionales de 5 mg/kg a las 2 y 6 semanas después de la dosis inicial, seguidas de perfusiones cada 8 semanas o; Readministración: Perfusión de 5 mg/kg si vuelven a aparecer los signos y síntomas de la enfermedad (ver más abajo "Readministración" y sección 4.4). **Enfermedad de Crohn activa, fistulizante:** Una perfusión inicial de 5 mg/kg administrada durante un período de 2 horas seguida de dosis adicionales en perfusión de 5 mg/kg a las 2 y 6 semanas siguientes a la primera perfusión. Si un paciente no presenta respuesta después de estas 3 dosis, no se deberá administrar ningún tratamiento adicional con infliximab. En pacientes que presenten respuesta, las estrategias para continuar el tratamiento son: Perfusiones adicionales de 5 mg/kg cada 8 semanas o; Readministración si los signos y síntomas de la enfermedad vuelven a aparecer seguida de perfusiones de 5 mg/kg cada 8 semanas (ver "Readministración" más abajo y la sección 4.4). En la enfermedad de Crohn, la experiencia sobre la readministración si los signos y síntomas de la enfermedad vuelven a aparecer es limitada y se carece de datos comparativos sobre el beneficio / riesgo de estrategias alternativas de tratamiento continuado. **Colitis ulcerosa:** 5 mg/kg administrados en infusión intravenosa durante un período de 2 horas, seguida de dosis adicionales de 5 mg/kg en infusión a las 2 y 6 semanas siguientes a la primera, y posteriormente cada 8 semanas. Los datos disponibles sugieren que, la respuesta clínica se alcanza generalmente dentro de las 14 semanas de tratamiento, esto es, con tres dosis. Se deberá reconsiderar cuidadosamente la continuación de la terapia en pacientes que no muestren evidencia de beneficio terapéutico dentro de este período de tiempo. **Espondilitis anquilosante:** 5 mg/kg administrados en perfusión intravenosa durante un período de 2 horas seguida de dosis adicionales de 5 mg/kg en perfusión a las 2 y 6 semanas siguientes a la primera y posteriormente cada 6 a 8 semanas. Si un paciente no responde a las 6 semanas (esto es, después de 2 dosis), no se deberá administrar ningún tratamiento adicional con infliximab. **Artritis psoriásica:** 5 mg/kg administrados en perfusión intravenosa durante un período de 2 horas seguida de dosis adicionales de 5 mg/kg en perfusión a las 2 y 6 semanas siguientes a la primera perfusión y posteriormente cada 8 semanas. **Psooriasis:** 5 mg/kg administrados en perfusión intravenosa durante un período de 2 horas, seguida de dosis adicionales de 5 mg/kg en perfusión a las 2 y 6 semanas siguientes a la primera y posteriormente cada 8 semanas. Si un paciente no responde después de 14 semanas (esto es, después de 4 dosis), no se deberá continuar el tratamiento con infliximab. **Readministración para la enfermedad de Crohn y artritis reumatoide:** Si los signos y síntomas de la enfermedad vuelven a aparecer, Remicade se puede readministrar en las 16 semanas después de la última perfusión. En ensayos clínicos, reacciones de hipersensibilidad tardía han sido poco frecuentes y se han producido tras intervalos libres de toma del medicamento menores de 1 año (ver secciones 4.4 y 4.8: hipersensibilidad tardía). No se ha establecido la seguridad y la eficacia de la readministración después de un intervalo libre de fármaco de más de 16 semanas. Esto es aplicable tanto a los pacientes con enfermedad de Crohn como a los pacientes con artritis reumatoide. **Readministración en colitis ulcerosa:** La seguridad y eficacia de la readministración, que no sea cada 8 semanas, no se ha establecido. **Readministración en espondilitis anquilosante:** No se ha establecido la seguridad y eficacia de la readministración, que no sea cada 6 a 8 semanas. **Readministración en artritis psoriásica:** La seguridad y eficacia de la readministración que no sea cada 8 semanas no se ha establecido. **Readministración en psooriasis:** La experiencia limitada en la readministración con una dosis única de infliximab en psooriasis después de un intervalo de 20 semanas, sugiere una eficacia reducida y una mayor incidencia de reacciones a la perfusión, de leves a moderadas, cuando se compara con el régimen de inducción inicial. Para instrucciones de preparación y administración ver sección 6.6. **4.3 Contraindicaciones:** Pacientes con tuberculosis u otras infecciones graves como sepsis, abscesos e infecciones oportunistas (ver sección 4.4). Pacientes con insuficiencia cardíaca moderada o grave (grado III/IV según la clasificación NYHA) (ver secciones 4.4 y 4.8). No se debe administrar Remicade a pacientes con una historia de hipersensibilidad a infliximab (ver sección 4.8), a otras proteínas murinas o a alguno de los excipientes. **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo: Reacciones a la perfusión e hipersensibilidad:** Infliximab se ha asociado con reacciones agudas relacionadas con la perfusión, que incluyen, shock anafiláctico y reacciones de hipersensibilidad tardía (ver sección 4.8: "Reacciones adversas"). Pueden aparecer reacciones agudas a la perfusión o reacciones anafilácticas durante la perfusión (en segundos) o a las pocas horas después de la perfusión. Si se producen reacciones agudas la perfusión se debe interrumpir inmediatamente. Debe estar disponible un equipo de emergencia, que incluya adrenalina, antihistamínicos, corticosteroides y ventilación artificial. Los pacientes pueden ser tratados previamente con por ejemplo, un antihistamínico, hidrocortisona y/o paracetamol para prevenir efectos leves y pasajeros. Los anticuerpos frente a infliximab se pueden desarrollar y se han asociado con un aumento en la frecuencia de las reacciones a la perfusión. Una baja proporción de reacciones a la perfusión fueron reacciones alérgicas graves. También se ha observado una asociación entre el desarrollo de anticuerpos frente a infliximab y una reducción de la duración de la respuesta. La administración concomitante de inmunomoduladores se ha asociado con una menor incidencia de anticuerpos frente a infliximab y una reducción en la frecuencia de reacciones a la perfusión. El efecto de la terapia inmunomoduladora concomitante fue más profundo en pacientes tratados episódicamente que en pacientes en terapia de mantenimiento. Los pacientes que interrumpen los inmunosupresores antes de o durante el tratamiento con Remicade tienen mayor riesgo de desarrollar estos anticuerpos. Los anticuerpos frente a infliximab no pueden ser detectados siempre en las muestras de suero. Si ocurren reacciones graves, se debe administrar tratamiento sintomático y no deben administrarse perfusiones posteriores de Remicade (ver sección 4.8: "Inmunogenicidad"). En ensayos clínicos, se han comunicado reacciones de hipersensibilidad tardía. Los datos disponibles sugieren un incremento del riesgo de hipersensibilidad tardía a medida que aumenta el intervalo libre de toma del medicamento. Debe advertirse a los pacientes que busquen consejo médico inmediato si experimentan cualquier evento adverso tardío (ver sección 4.8: "Hipersensibilidad tardía"). Si los pacientes se vuelven a tratar después de un período prolongado, deben ser controlados estrechamente en cuanto a signos y síntomas de hipersensibilidad tardía. **Infecciones:** Antes, durante y tras el tratamiento con Remicade, debe vigilarse estrechamente a los pacientes en relación a la aparición de infecciones incluida la tuberculosis. Dado que la eliminación de infliximab puede llevar hasta seis meses, se deberá continuar el control a lo largo de este período. Si un paciente desarrolla una infección grave o sepsis no se debe administrar tratamiento posterior con Remicade. Se deberá tener precaución al considerar la utilización de Remicade en pacientes con infección crónica o historia de infecciones recurrentes, incluyendo el uso concomitante de medicamentos inmunosupresores. Según sea necesario, se deberá recomendar a los pacientes que eviten la exposición a factores de riesgo potenciales para la infección. El factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) es un mediador de la inflamación y modula la respuesta inmune celular. Los datos experimentales demuestran que TNF α es esencial para la eliminación de infecciones intracelulares. La experiencia clínica demuestra que en algunos pacientes tratados con infliximab están comprometidas las defensas del paciente frente a la infección. Debería tenerse en cuenta que la supresión de TNF α puede ocultar síntomas de infección como fiebre. La detección precoz de cuadros clínicos atípicos de infecciones graves es esencial para minimizar retrasos en el diagnóstico y tratamiento. Se han observado tuberculosis, infecciones bacterianas, incluida sepsis y neumonía, infecciones fúngicas invasivas y otras infecciones oportunistas en pacientes tratados con infliximab. Algunas de estas infecciones han tenido desenlace fatal. Se han comunicado casos de tuberculosis activa incluyendo casos de tuberculosis miliar y tuberculosis con localización extrapulmonar en pacientes tratados con Remicade. Las infecciones oportunistas comunicadas en pacientes en tratamiento con Remicade han incluido, aunque no se limitan a neomicistosis, histoplasmosis, infección por citomegalovirus, infecciones micobacterianas atípicas, listeriosis y aspergilosis. Antes de iniciar el tratamiento con Remicade, se debe evaluar en todos los pacientes la existencia de infección tuberculosa activa e inactiva (latente). Esta evaluación deberá incluir una detallada historia clínica con antecedentes personales de tuberculosis o posible contacto con la enfermedad y terapia inmunosupresora previa y/o actual. Se deberán realizar en todos los pacientes pruebas de detección adecuadas, esto es prueba cutánea de la tuberculina y radiografía de tórax aplicando las recomendaciones locales. Se recomienda anotar en la tarjeta de alerta para el paciente la realización de estas pruebas. Se recuerda a los médicos el riesgo de falsos negativos en la prueba cutánea de la tuberculina, especialmente en pacientes que están gravemente enfermos o inmunodeprimidos. Si se diagnostica una tuberculosis activa, no debe iniciarse el tratamiento con Remicade (ver sección 4.3). Si se diagnostica una tuberculosis inactiva ("latente"), se debe iniciar un tratamiento para la tuberculosis latente con terapia frente a la tuberculosis antes de iniciar Remicade, de acuerdo con las recomendaciones locales. En estos casos, se deberá considerar cuidadosamente el beneficio/riesgo de la terapia con Remicade. Se deben dar instrucciones a todos los pacientes para que consulten con su médico si aparecieran signos/síntomas indicativos de tuberculosis (por ejemplo, tos persistente, debilidad/pérdida de peso, febrícula) durante o después del tratamiento con Remicade. Los pacientes con enfermedad de Crohn fistulizante con fistulas supurativas agudas no deben iniciar la terapia con Remicade hasta que se haya eliminado la fuente de la posible infección, concretamente el absceso (ver sección 4.3). La reactivación de la hepatitis B se produjo en pacientes que recibieron Remicade y que son portadores crónicos de este virus (esto es, antígeno de superficie positivo). Se deberá evaluar y controlar adecuadamente a los portadores crónicos de la hepatitis B antes del inicio y durante el tratamiento con Remicade. **Acontecimientos hepatobiliares:** Durante la experiencia post-comercialización de Remicade, se han observado casos muy raros de ictericia y de hepatitis no infecciosa, algunos con características de hepatitis autoimmune. Se han producido casos aislados de fallo hepático que resultaron en trasplante hepático o muerte. Los pacientes con signos o síntomas de disfunción hepática deberán ser evaluados en cuanto a signos de daño hepático. Si se desarrolla ictericia y/o elevaciones de ALT ≥ 5 veces el límite superior de la normalidad, se deberá interrumpir Remicade, y se deberá realizar una minuciosa investigación de la alteración. **Administración concomitante de inhibidor de TNF- α y anakinra:** Se observaron infecciones graves en estudios clínicos con el uso concomitante de anakinra y otro agente bloqueante del TNF α , etanercept, sin beneficio clínico añadido comparado con etanercept solo. Debido a la naturaleza de los acontecimientos adversos observados con la terapia de combinación etanercept y anakinra, pueden aparecer toxicidades similares también con la combinación de anakinra y otros agentes bloqueantes del TNF α . Por tanto, no se recomienda la combinación de Remicade y anakinra. **Vacunaciones:** No hay datos disponibles sobre la respuesta a la vacunación con vacunas de microorganismos vivos o sobre la transmisión secundaria de la infección por vacunas de microorganismos vivos en pacientes que están recibiendo terapia anti-TNF. No se recomienda la administración concomitante de vacunas de microorganismos vivos. **Procesos autoinmunes:** La deficiencia relativa de TNF α que causa la terapia anti-TNF puede dar como resultado el comienzo de un proceso autoinmune. Si un paciente desarrolla síntomas indicativos de un síndrome lipóide después del tratamiento con Remicade y es positivo para anticuerpos frente ADN bicatenario, no se debe dar un tratamiento posterior con Remicade (ver sección 4.8: "Anticuerpos antinucleares (ANA)/Anticuerpos frente ADN bicatenario (dsDNA)"). **Trastornos neurológicos:** Infliximab y otros agentes que inhiben el TNF α han sido asociados en raros casos con neuritis óptica, crisis convulsiva y nueva aparición o exacerbación de los síntomas clínicos y/o evidencia radiográfica de enfermedades desmielinizantes, incluida la esclerosis múltiple. En pacientes con enfermedades desmielinizantes del sistema nervioso central preexistentes o de reciente aparición, se deberán considerar cuidadosamente los beneficios y riesgos del tratamiento con Remicade antes del inicio de la terapia con Remicade. **Neoplasias y trastornos linfoproliferativos:** En los ensayos clínicos controlados de los agentes bloqueantes del TNF, se han observado más casos de neoplasias incluyendo linfoma entre los pacientes que recibieron un agente bloqueante del TNF en comparación con los pacientes control. Durante los ensayos clínicos de Remicade en todas las indicaciones aprobadas, la incidencia de linfoma en pacientes tratados con Remicade fue superior a la esperada en la población general, pero la aparición de linfoma fue rara. Además, existe un mayor riesgo basal de linfomas en pacientes con artritis reumatoide (con enfermedad inflamatoria de larga duración y de alta actividad), que complica la estimación del riesgo. En un ensayo clínico preliminar en el cual se evaluaba el uso de Remicade en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) moderada a severa, se comunicaron más neoplasias en los pacientes tratados con Remicade en comparación con los pacientes control. Todos los pacientes tenían un historial de tabaquismo importante. Se debe tener precaución al considerar el tratamiento de pacientes con riesgo elevado de neoplasia por tabaquismo importante. Con los conocimientos actuales, no puede ser excluido un riesgo de desarrollo de linfomas u otras neoplasias en pacientes tratados con un agente bloqueante del TNF (ver sección 4.8). Se debe tener precaución al considerar la terapia con bloqueantes del TNF en pacientes con historia de neoplasia o cuando se considere la continuidad del tratamiento en pacientes que desarrollen neoplasia. También se deberá tener precaución en pacientes con psoriasis y con una historia clínica de terapia inmunosupresora amplia o tratamiento prolongado con PUVA. Se han notificado en la fase postcomercialización casos de linfoma de células T hepatoesplénico en pacientes adolescentes y adultos jóvenes con enfermedad de Crohn tratados con Remicade. Este tipo de linfoma de células T hepatoesplénico, aunque raro, tiene un curso muy agresivo de la enfermedad y habitualmente tiene un desenlace fatal. Todos los casos de linfoma de células T hepatoesplénico con Remicade han ocurrido en pacientes en tratamiento concomitante con azatopirina o 6-mercaptopurina. El riesgo de desarrollo de linfoma de células T hepatoesplénico en pacientes tratados con Remicade no puede excluirse (ver secciones 4.2 y 4.8). Todos los pacientes con colitis ulcerosa que presentan un riesgo elevado de displasia o carcinoma de colon (por ejemplo, pacientes con colitis ulcerosa de larga evolución o colangitis esclerosante primaria), o que han presentado historia previa de displasia o carcinoma de colon deberán someterse a una revisión a intervalos regulares para el diagnóstico de displasia, antes de la terapia y a lo largo del curso de su enfermedad. Esta evaluación deberá incluir colonoscopia y biopsia según recomendaciones locales. Con los datos actuales se desconoce si el tratamiento con infliximab influye en el riesgo de desarrollar displasia o cáncer de colon (ver sección 4.8). Como no se ha establecido la posibilidad de aumento del riesgo de desarrollar cáncer en pacientes con displasia de nivel diagnóstico, tratados con Remicade, se deberá revisar cuidadosamente el riesgo y los beneficios para los pacientes y se deberá considerar la interrupción de la terapia. **Insuficiencia cardíaca:** Remicade deberá utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca leve (grado I/II según la clasificación NYHA). Los pacientes deberán ser controlados estrechamente y no se deberá continuar el tratamiento con Remicade en pacientes que desarrollen síntomas nuevos o empeoramiento de la insuficiencia cardíaca (ver secciones 4.3 y 4.8). **Pediatría:** No se recomienda Remicade para su administración en niños < 17 años ya que no hay datos suficientes sobre seguridad y eficacia (para artritis reumatoide juvenil ver sección 4.8). **Otros:** No se ha estudiado el tratamiento con Remicade en niños de 0-17 años con artritis reumatoide o con la enfermedad de Crohn. Hasta que los datos sobre seguridad y eficacia en niños estén disponibles, se debe evitar dicho tratamiento. No se ha estudiado la farmacocinética de infliximab en pacientes ancianos. No se han realizado estudios en pacientes con enfermedad hepática o renal. Los datos preclínicos son insuficientes para extraer conclusiones sobre los efectos de infliximab sobre la fertilidad y la función reproductora general. La experiencia sobre la seguridad de los procedimientos quirúrgicos en pacientes tratados con Remicade es limitada. Si se planea un procedimiento quirúrgico se deberá tener en cuenta la larga semivida de infliximab. El paciente que requiera cirugía durante el tratamiento con Remicade deberá ser controlado estrechamente en cuanto a infecciones, y se deberán tomar las acciones adecuadas. La experiencia sobre la seguridad del tratamiento con Remicade en pacientes que se han sometido a una artroplastia es limitada. La ausencia de respuesta al tratamiento para la enfermedad de Crohn puede indicar la presencia de estenosis fibrotica establecida que puede requerir tratamiento quirúrgico. Los datos disponibles sugieren que infliximab no empeora o provoca estenosis. **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción:** En pacientes con artritis reumatoide, artritis psoriásica y enfermedad de Crohn, hay indicios de que el uso concomitante de metotrexato y otros inmunomoduladores reduce la formación de anticuerpos frente a infliximab y aumenta las concentraciones plasmáticas de infliximab. Sin embargo, los resultados son inciertos por limitaciones en los métodos utilizados para el análisis sérico de infliximab y anticuerpos frente a infliximab. Los corticosteroideos no parecen afectar la farmacocinética de infliximab de forma clínicamente relevante. No se recomienda la combinación de Remicade y anakinra (ver sección 4.4). Se desconocen las posibles interacciones entre infliximab y otros principios activos. **4.6 Embarazo y lactancia:** **Embarazo:** Informes post-comercialización de aproximadamente 300 embarazos expuestos a infliximab, no indican efectos inesperados sobre el desenlace del embarazo. Debido a su inhibición del TNF α , la administración de infliximab durante el embarazo podría afectar a la respuesta inmune normal en el recién nacido. En un estudio de toxicidad sobre el desarrollo embrionario llevado a cabo en ratón que utiliza un anticuerpo análogo que selectivamente inhibe la actividad funcional del TNF α del ratón, no hubo indicación de toxicidad materna, embriotoxicidad o teratogenicidad. La experiencia clínica disponible es muy limitada para evaluar un riesgo, y por lo tanto, no se recomienda la administración de infliximab durante el embarazo. **Mujeres en edad fértil:** Las mujeres en edad fértil deben utilizar anticonceptivos adecuados para prevenir el embarazo y continuar su uso durante al menos 6 meses después del último tratamiento con Remicade. **Lactancia:** Se desconoce si infliximab es excretado en la leche materna o si se absorbe sistémicamente después de la ingestión. Como las inmunoglobulinas humanas se excretan en la leche, las mujeres no deben amamantar durante al menos 6 meses después del tratamiento con Remicade. **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:** No se han realizado estudios sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. **4.8 Reacciones adversas:** En estudios clínicos con infliximab, las reacciones adversas medicamentosas (RAMs) se observaron en aproximadamente el 60% de los pacientes tratados con infliximab y en el 40% de los pacientes tratados con placebo. Las reacciones adversas enumeradas en la Tabla 1 están basadas en los resultados de los ensayos clínicos. En la clasificación por órganos y sistemas, las reacciones adversas se enumeran según su frecuencia utilizando las siguientes categorías: frecuentes $> 1/100$, $< 1/10$; poco frecuentes $> 1/1.000$, $< 1/100$; raras $> 1/10.000$, $< 1/1.000$. Las reacciones relacionadas con la perfusión fueron las RAMs comunicadas con mayor frecuencia. Las reacciones relacionadas con la perfusión (disnea, urticaria y cefalea) fueron la causa más frecuente de interrupción del tratamiento.

Reacciones relacionadas con la perfusión: En los estudios clínicos se definió una reacción relacionada con la perfusión como cualquier acontecimiento adverso que se produzca durante una perfusión o en 1 a 2 horas después de la perfusión. En los estudios clínicos, aproximadamente el 20% de los pacientes tratados con infliximab en comparación con aproximadamente el 10% de los pacientes tratados con placebo experimentaron un efecto relacionado con la perfusión. Aproximadamente el 3% de los pacientes interrumpieron el tratamiento por reacciones a la perfusión y todos los pacientes se recuperaron con o sin necesidad de tratamiento. En un ensayo clínico en pacientes con artritis reumatoide (ASPIRE), el sesenta y seis por ciento de los pacientes (686 de un total de 1.040) recibieron al menos una perfusión de duración reducida de 90 minutos o menos, y el 44% de los pacientes (454 de un total de 1.040) recibieron al menos una perfusión de duración reducida de 60 minutos o menos. De los pacientes tratados con infliximab que recibieron al menos una perfusión de duración reducida, se produjeron reacciones relacionadas con la perfusión en el 15% de los pacientes y reacciones graves a la perfusión en el 0,4% de los pacientes. En la experiencia poscomercialización, los casos de reacciones anafilácticas, incluido el edema laríngeo/faríngeo y el broncoespasmo severo, y las crisis convulsivas se han asociado con la administración de Remicade. **Hipersensibilidad tardía:** En ensayos clínicos, las reacciones de hipersensibilidad tardía han sido poco frecuentes y se han producido tras intervalos libres de toma de medicamento menores de 1 año. En los estudios en psoriasis, las reacciones de hipersensibilidad tardía se produjeron temprano en el curso de tratamiento. Los signos y síntomas incluyeron migraña y/o artralgias con fiebre y/o rash, y algunos pacientes experimentaron prurito, edema facial, de la mano o labial, disfgia, urticaria, dolor de garganta y cefalea. No existen suficientes datos sobre la incidencia de reacciones de hipersensibilidad tardía tras intervalos libres de toma del medicamento de más de 1 año, pero datos limitados de los ensayos clínicos sugieren un incremento del riesgo de hipersensibilidad tardía a medida que aumenta el intervalo libre de toma de medicamento. En un ensayo de 1 año de duración con perfusiones repetidas en pacientes con enfermedad de Crohn (estudio ACCENT II), la incidencia de reacciones de tipo enfermedad del suero fue del 2,4%. **Inmunogenicidad:** Los pacientes que desarrollaron anticuerpos frente a infliximab tuvieron más probabilidades (aproximadamente 2-3 veces) de desarrollar reacciones relacionadas con la perfusión. El empleo concomitante de agentes inmunosupresores pareció reducir la frecuencia de reacciones relacionadas con la perfusión. En estudios clínicos que emplean dosis únicas y múltiples de infliximab en intervalos de 1 a 20 mg/kg, los anticuerpos frente a infliximab se detectaron en el 14% de los pacientes con alguna terapia inmunosupresora y en el 24% de los pacientes sin terapia inmunosupresora. En pacientes con artritis reumatoide que recibieron las dosis recomendadas de tratamiento de repetición con metotrexato, el 8% de los pacientes desarrollaron anticuerpos frente a infliximab. En los pacientes con artritis psoriásica que recibieron 5 mg/kg con y sin metotrexato, se produjeron anticuerpos en el 15% de todos los pacientes (se produjeron anticuerpos en el 4% de los pacientes que recibieron metotrexato y en el 26% de los pacientes que no recibieron metotrexato al comienzo del tratamiento). De los pacientes con enfermedad de Crohn que recibieron tratamiento de mantenimiento, aproximadamente el 6-13% desarrolló anticuerpos frente a infliximab. La incidencia de anticuerpos se multiplicó por 2-3 veces en pacientes tratados episódicamente. Debido a limitaciones metodológicas, un análisis negativo no excluyó la presencia de anticuerpos frente a infliximab. En algunos pacientes que desarrollaron títulos altos de anticuerpos frente a infliximab se evidenció una reducción de la eficacia (ver sección 4.4: "Reacciones a la perfusión e hipersensibilidad"). En pacientes con psoriasis tratados con infliximab en régimen de mantenimiento con ausencia de inmunomoduladores concomitantes, aproximadamente el 28% desarrolló anticuerpos frente a infliximab. **Infecciones:** En pacientes tratados con Remicade se han observado tuberculosis, infecciones bacterianas, incluida sepsis y neumonía, infecciones fúngicas invasivas y otras infecciones oportunistas. Algunas de estas infecciones han tenido desenlace fatal. Las infecciones oportunistas comunicadas en pacientes en tratamiento con Remicade han incluido, aunque no se limitan a neumocistosis, histoplasmosis, infección por citomegalovirus, infecciones micobacterianas atípicas, listeriosis y aspergilosis (ver sección 4.4). En estudios clínicos, un 36% de los pacientes tratados con infliximab fueron tratados por infecciones en comparación con un 25% de los pacientes tratados con placebo. En ensayos en artritis reumatoide, la incidencia de infecciones graves, incluida neumonía, fue superior en pacientes tratados con infliximab más metotrexato que en los tratados solamente con metotrexato especialmente a dosis de 6 mg/kg o superiores (ver sección 4.4). En las notificaciones espontáneas de poscomercialización, las infecciones son los acontecimientos adversos graves más frecuentes. Algunos de los casos han tenido unas consecuencias fatales. Casi el 50% de las muertes notificadas se han asociado a infección. Se han notificado (ver sección 4.4) casos de tuberculosis, algunas veces fatal, incluyendo tuberculosis miliar y tuberculosis con localización extrapulmonar. **Neoplasias y alteraciones linfoproliferativas:** En estudios clínicos con infliximab en los que se trataron 5.706 pacientes, con 4.990 pacientes año, se detectaron 5 casos de linfomas y 24 neoplasias que no fueron linfoma, en comparación con ningún linfoma y 1 neoplasia que no fue linfoma, detectados entre los 1.600 pacientes tratados con placebo, representando 892 pacientes año. En el seguimiento de la seguridad a largo plazo en los ensayos clínicos con infliximab, de hasta 5 años, representando 6.234 pacientes año (3.210 pacientes), se notificaron 5 casos de linfoma y 38 casos de neoplasias que no fueron linfoma. Desde agosto de 1998 hasta agosto de 2005, se han notificado 1909 casos de sospecha de neoplasias durante la experiencia poscomercialización, ensayos clínicos y registros de pacientes (321 en pacientes con enfermedad de Crohn, 1.302 en pacientes con artritis reumatoide y 286 en pacientes con otras indicaciones o indicaciones desconocidas). Entre ellos, hubo 347 casos de linfomas. Durante este periodo, la exposición estimada es de 1.909.941 pacientes año desde la primera exposición (ver sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo - "Neoplasias"). En un ensayo clínico preliminar que incluía pacientes con EPOC, de moderada a severa, que eran fumadores habituales o antiguos fumadores, se trataron 157 pacientes con REMICADE a dosis similares a las utilizadas en artritis reumatoide y enfermedad de Crohn. Nueve de estos pacientes desarrollaron neoplasias, incluido 1 linfoma. La duración media de seguimiento fue de 0,8 años (incidencia 5,7% (95% IC 2,65% - 10,6%)). Se comunicó una neoplasia entre 77 pacientes control (duración media de seguimiento 0,8 años; incidencia 1,3% (95% IC 0,03% - 7,0%)). La mayoría de las neoplasias se desarrollaron en el pulmón o en cabeza y cuello. Se han notificado seis casos de un tipo raro de linfoma de células T hepatoesplénico en pacientes adolescentes y adultos (jóvenes de Estados Unidos, con enfermedad de Crohn tratados con Remicade (ver sección 4.4)). Se estima que aproximadamente 270.000 pacientes con enfermedad de Crohn han sido expuestos a infliximab, de los cuales en Estados Unidos aproximadamente 10.000 pacientes con enfermedad de Crohn eran menores de 18 años de edad. **Insuficiencia cardíaca:** En un estudio en fase II enfocado a evaluar Remicade en la insuficiencia cardíaca congestiva, se observó en pacientes tratados con Remicade una mayor incidencia de mortalidad debida al empeoramiento de la insuficiencia cardíaca, especialmente en aquellos tratados con la dosis más alta de 10 mg/kg (esto es, dos veces la dosis máxima aprobada). En este estudio 150 pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva de grado III-IV según la clasificación NYHA (fracción de eyección ventricular izquierda $\leq 35\%$) fueron tratados con 3 perfusiones de Remicade 5 mg/kg, 10 mg/kg o placebo durante 6 semanas. A las 38 semanas, 9 de 101 pacientes tratados con Remicade (2 a 5 mg/kg y 7 a 10 mg/kg) murieron en comparación con una muerte de entre 49 pacientes tratados con placebo. En pacientes que toman Remicade ha habido notificaciones poscomercialización de empeoramiento de la insuficiencia cardíaca, con y sin factores precipitantes identificables. También ha habido notificaciones poscomercialización raras de insuficiencia cardíaca de nueva aparición, incluyendo insuficiencia cardíaca en pacientes sin enfermedad cardiovascular preexistente conocida. Alguno de estos pacientes era menor de 50 años de edad. **Acontecimientos hepatobiliares:** En ensayos clínicos, se han observado elevaciones leves o moderadas de ALT y AST en pacientes que recibían Remicade, sin progresión a daño hepático severo. Se observaron elevaciones de aminotransferasas (ALT ≥ 3 veces el límite superior de la normalidad en todas las indicaciones aprobadas, a las siguientes frecuencias (placebo/infliximab): artritis reumatoide 3,2%/3,9%; enfermedad de Crohn 3,5%/5,1%; espondilitis anquilosante 0,0%/5,9%; artritis psoriásica 0,0%/6,8%; psoriasis 0,0%/10,4%. Durante la vigilancia post-comercialización, se han comunicado casos muy raros de ictericia y hepatitis, algunos con características de hepatitis autoinmune, en pacientes que recibían Remicade (ver sección 4.4). **Anticuerpos antinucleares (ANA)/Anticuerpos anti ADN bicatenario (dsDNA):** En estudios clínicos aproximadamente la mitad de los pacientes tratados con infliximab que fueron negativos para ANA en la visita basal desarrollaron positividad para ANA durante el estudio en comparación con aproximadamente una quinta parte de los pacientes tratados con placebo. Se detectaron anticuerpos anti-dsDNA por primera vez en aproximadamente el 17% de los pacientes tratados con infliximab en comparación con el 0% de los pacientes tratados con placebo. En la última evaluación, el 57% de los pacientes tratados con infliximab permaneció positivo para anti-dsDNA. Los casos de lupus y pseudolupus, sin embargo, siguen siendo poco frecuentes. **Pacientes con Artritis Reumatoide Juvenil:** se estudió Remicade en un ensayo con 120 pacientes (intervalo de edad: 4-17 años) con artritis reumatoide juvenil activa a pesar de estar en tratamiento con MTX. Los pacientes recibieron 3 o 6 mg/kg de infliximab como régimen de inducción de 3 dosis (semanas 0, 2, 6 o 3 dosis respectivamente) seguido de terapia de mantenimiento cada 8 semanas, en combinación con MTX. **Reacciones a la perfusión:** Las reacciones a la perfusión se produjeron en el 35% de los pacientes con artritis reumatoide juvenil que recibieron 3 mg/kg en comparación con el 17,5% de los pacientes que recibieron 6 mg/kg. En el grupo de 3 mg/kg de Remicade, 4 de un total de 80 pacientes presentaron reacciones graves a la perfusión y 3 pacientes comunicaron una posible reacción anafiláctica (2 de ellas figuraron entre las reacciones graves a la perfusión). En el grupo de 6 mg/kg, 2 de un total de 57 pacientes presentaron reacción grave a la perfusión, uno de los cuales presentó una posible reacción anafiláctica. **Inmunogenicidad:** Se desarrollaron anticuerpos frente a infliximab en el 38% de los pacientes que recibieron 3 mg/kg en comparación con el 12% de los pacientes que recibieron 6 mg/kg. Los títulos de anticuerpos fueron notablemente superiores para el grupo de 3 mg/kg en comparación con el grupo de 6 mg/kg. **Infecciones:** Se produjeron infecciones en el 68% (41/60) de los niños que recibieron 3 mg/kg a lo largo de 52 semanas, en el 65% (37/57) de los niños que recibieron 6 mg/kg de infliximab durante 38 semanas y en el 47% (28/60) de los niños que recibieron placebo a lo largo de 14 semanas. **9.5 Sobre dosis:** Se han administrado dosis únicas de hasta 20 mg/kg sin efectos tóxicos. Se carece de experiencia clínica de sobredosis. **6. DATOS FARMACÉUTICOS:**

6.2 Incompatibilidades: En ausencia de estudios de compatibilidad este medicamento no debe mezclarse con otros. **6.5 Naturaleza y contenido del recipiente:** Remicade se presenta como polvo liofilizado en viales de vidrio (Tipo 1) para un solo uso con tapones de goma y cierres de aluminio protegidos por cápsulas de plástico. Remicade está disponible en envases con 1, 2 o 3 viales. Posible comercialización solamente de algunos tamaños de envases. **6.6 Instrucciones de uso y manipulación:** 1. Preparar la dosis y el número de viales de Remicade necesarios. Cada vial de Remicade contiene 100 mg de infliximab. Calcular el volumen total de solución reconstituida de Remicade necesaria. 2. En condiciones asepticas, reconstituir cada vial de Remicade con 10 ml de agua para preparaciones inyectables, utilizando una jeringa equipada con una aguja de calibre 21 (0,8 mm) o menor. Retirar el tapón expulsor del vial y limpiar la parte superior con una torunda de algodón empapada en alcohol al 70%. Insertar la aguja de la jeringa en el vial en el centro del tapón de goma y dirigir el agua para preparaciones inyectables hacia la pared de vidrio del vial. No utilizar el vial si no hay yacío en su interior. Remover con suavidad la solución mediante un movimiento rotatorio del vial para disolver el polvo liofilizado. Evitar la agitación prolongada o vigorosa. NO AGITAR. No es raro que durante la reconstitución se forme espuma en la solución. Dejar reposar la solución reconstituida durante 5 minutos. Comprobar que la solución sea de un color amarillo claro y opalescente. En la solución pueden aparecer unas finas partículas translúcidas, ya que infliximab es una proteína. No utilizar si la solución presenta partículas opacas, alteración del color u otras partículas extrañas. 3. Diluir el volumen total de dosis de solución reconstituida de Remicade hasta 250 ml con solución para perfusión 9 mg/ml (0,9% de cloruro sódico. Esto puede realizarse extrayendo del frasco de vidrio o de la bolsa de perfusión de 250 ml un volumen de la solución para perfusión 9 mg/ml (0,9%) de cloruro sódico igual al volumen de Remicade reconstituido. Añadir lentamente el volumen total de solución reconstituida de Remicade al frasco o bolsa de perfusión de 250 ml. Mezclar suavemente. 4. Administrar la solución para perfusión intravenosa durante un periodo no inferior al tiempo de perfusión recomendado para la indicación específica. Usar sólo un equipo para perfusión con un filtro de entrada de baja afinidad a proteínas, no pirogénico y estéril (tamaño del poro 1,2 micrómetros o menor), como no incluye conservantes, se recomienda que la administración de la solución para perfusión intravenosa se comience lo antes posible y dentro de las 3 horas de la reconstitución y dilución. Cuando la reconstitución y dilución se realizan bajo condiciones asepticas, la solución para perfusión de Remicade se puede utilizar dentro de las 24 horas si se conserva entre 2°C y 8°C. No conservar las porciones no utilizadas de solución para perfusión intravenosa para su reutilización. 5. No se han realizado estudios de compatibilidad física bioquímica para evaluar la administración conjunta de Remicade con otros agentes. No perfundir Remicade concomitantemente con otros agentes en la misma línea intravenosa. 6. Antes de su administración, inspeccionar visualmente los medicamentos parenterales en cuanto a partículas o alteración del color. No utilizar si se observan partículas opacas visibles, alteración del color o partículas extrañas. 7. Describir las porciones no utilizadas de la solución. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:** Centocor B.V. Einsteinweg 101, 2333 CB Leiden, Países Bajos. **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:** EU/1/99/116/001. **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN:** Fecha de la primera autorización: 13 de Agosto de 1999. Fecha de la última renovación: 13 de Agosto de 2004. **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO:** 27 de octubre de 2006. **PRECIOS AUTORIZADOS DESDE FEBRERO 2006:** Remicade 100 mg polvo - vial 20 ml, P.V.L.: 536,28€. **USO HOSPITALARIO:** Remicade/FT/Octubre 06/23

	Frecuentes	Poco frecuentes	Raros
Infecciones e infestaciones	Infección viral (por ejemplo influenza, infecciones por herpes)	Abscesos, celulitis, moniliasis, sepsis, infección bacteriana, tuberculosis, infección fúngica, orzuelo	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Anemia, leucopenia, linfadenopatía, linfocitosis, linfopenia, neutropenia, trombocitopenia	
Trastornos del sistema inmunológico	Reacciones similares a la enfermedad del suero	Síndrome lupode, reacciones alérgicas del tracto respiratorio, reacciones anafilácticas	
Trastornos psiquiátricos		Depresión, confusión, agitación, amnesia, apatía, nerviosismo, somnolencia, insomnio	
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea, vértigo/mareo	Exacerbación de enfermedad desmielinizante que podría indicar esclerosis múltiple	Meningitis
Trastornos oculares		Conjuntivitis, endoftalmis, queratoconjuntivitis, edema periorbitario	
Trastornos cardíacos		Síncope, bradicardia, palpitaciones, cianosis, arritmia, empeoramiento de la insuficiencia cardíaca	Taquicardia
Trastornos vasculares	Enrojecimiento facial	Equimosis/hematoma, sofocos, hipertensión, hipotensión, ptequeias, tromboflebitis, vasoespasmo, isquemia periférica	Insuficiencia circulatoria
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Infección del tracto respiratorio superior, infección del tracto respiratorio inferior, (por ejemplo bronquitis, neumonía), disnea, sinusitis	Epistaxis, broncoespasmo, pleuresia, edema pulmonar	Derrame pleural
Trastornos gastrointestinales	Náusea, diarrea, dolor abdominal, dispepsia	Estreñimiento, reflujo gastroesofágico, quillitis, diverticulitis	Perforación intestinal, estenosis intestinal, hemorragia gastrointestinal Hepatitis
Trastornos hepatobiliares		Función hepática anormal, colecistitis	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción, prurito, urticaria, aumento de la sudoración, sequedad cutánea	Dermatitis fúngica/oncomicosis, eczema/seborrea, erupción bullosa, furunculosis, hiperqueratosis, rosácea, verruga, pigmentación/ coloración anormal de la piel, alopecia	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Malgia, artralgiás, dolor de espalda	
Trastornos renales y urinarios		Infección del tracto urinario, pielonefritis	
Trastornos del aparato reproductor y de la mama		Vaginitis	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fatiga, dolor torácico, reacciones relacionadas con la perfusión, fiebre	Reacciones en el punto de inyección, edema, dolor, escalofríos, alteraciones en la cicatrización	Lesión granulomatosa
Exploraciones complementarias	Elevación de transaminasas hepáticas	Autoanticuerpos, alteraciones del complemento	

	Frecuentes	Poco frecuentes	Raros	Muy raros
Infecciones e infestaciones			Infecciones oportunistas (tales como tuberculosis, micobacterias atípicas, neumocistosis, histoplasmosis, coccidioidomicosis, criptococosis, aspergilosis, listeriosis y candidiasis)	Salmonelosis, reactivación de la hepatitis B
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)			Linfoma de células T hepatoesplénico (pacientes adolescentes y adultos jóvenes con enfermedad de Crohn) linfoma (incluyendo linfoma no Hodgkin y enfermedad de Hodgkin)	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			Panctopenia	Anemia hemolítica, púrpura trombocitopénica idiopática, púrpura trombótica trombocitopénica, agranulocitosis
Trastornos del sistema inmunológico		Reacciones anafilácticas	Shock anafiláctico, enfermedad del suero, vasculitis	
Trastornos del sistema nervioso			Enfermedades desmielinizantes (tales como esclerosis múltiple y neuritis óptica); síndrome de Guillain-Barré, neuropatías, insensibilidad, hormigueo, crisis convulsivas	Mielitis transversa
Trastornos cardíacos			Empeoramiento de la insuficiencia cardíaca, insuficiencia cardíaca de nueva aparición	Derrame pericárdico
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			Neumonitis intersticial/fibrosis	
Trastornos gastrointestinales			Pancreatitis	
Trastornos hepatobiliares			Hepatitis	Daño hepatocelular, ictericia, fallo hepático, hepatitis autoinmune
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			Vasculitis (principalmente cutánea)	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Reacciones relacionadas con la perfusión			

Becas y proyectos de investigación

**Fundación Andaluza de
Farmacia Hospitalaria**

Convocatoria 2008



Convocatoria 2008

Proyectos de investigación

La Fundación Andaluza de Farmacia Hospitalaria (FAFH) convoca dos ayudas para la realización de proyectos de investigación en materias relacionadas con el campo de la Farmacia Hospitalaria.

Objetivo

Promocionar un mayor desarrollo de la especialidad en la Comunidad Autónoma Andaluza.

Dotación

La ayuda tendrá una dotación máxima de 6.000 € y se abonará en dos plazos, el primero al inicio del proyecto y el segundo a la entrega del trabajo con los resultados para su publicación en la revista de la SAFH.

Candidatos

Podrán concurrir al premio aquellos farmacéuticos que sean socios de la SAFH especialistas en Farmacia Hospitalaria y/o Farmacéuticos Internos Residentes de cualquier centro hospitalario público o privado, pertenecientes a la Comunidad Autónoma Andaluza, pudiéndolo hacer a título individual o formando grupo, en cuyo caso se designaría un coordinador del grupo.

Solicitud

El plazo de presentación de solicitudes queda abierto desde el momento de publicación de la presente convocatoria hasta el 31 de Enero de 2008.

Si la solicitud es de candidatos formando grupo, deberá ir firmada por el coordinador o investigador principal del mismo.

Las solicitudes serán dirigidas por correo postal o mensajería a la atención de la Secretaria de la FAFH, D.^a M.^a Teresa Gómez de Travededo y Calvo, Hospital del SAS Jerez de la Frontera, Ronda de Circunvalación s/n, 11407 Jerez de la Frontera (Cádiz). Al mismo tiempo se enviará copia de la documentación por correo electrónico a la dirección: mariat.gomezatravededo.sspa@juntadeandalucia.es

Documentación

Los proyectos se presentarán con la siguiente documentación: Título del proyecto; Coordinador o Investigador principal; Colaboradores; Cronograma; Memoria del proyecto donde conste Resumen, Objetivos, Material y Métodos; Bibliografía; Presupuesto económico; Compromiso de realización firmado por todos los miembros participantes.

Evaluación de solicitudes

El Jurado calificador estará formado por: Presidente, Vicepresidente, Secretario y Tesorero de la FAFH, Director de la Revista Oficial de la SAFH, Coordinador del Grupo de Evaluación de Medicamentos de la SAFH y Vocal de Residentes de la SAFH.

La decisión del jurado será inapelable.

El resultado de la evaluación de los proyectos presentados se comunicará al interesado lo antes posible y se publicará en el número siguiente de la Revista Oficial de la SAFH.

Difusión

Los resultados del trabajo realizado se entregarán en la Secretaría de la FAFH, teniendo como plazo límite el día 1 de Febrero de 2009.

Serán presentados públicamente durante el sexto congreso de la SAFH por el investigador principal o persona en quien delegue.

Los resultados definitivos serán propiedad de la FAFH, que los publicará en la Revista

Oficial de la SAFH, o de cualquier otra forma que estime oportuno.

BECAS COMUNIDAD AUTÓNOMA ANDALUZA

La Fundación Andaluza de Farmacia Hospitalaria (FAFH) convoca tres becas para ampliación de conocimientos mediante rotaciones en centros de Andalucía.

Objetivo

Promocionar actividades que contribuyan a la formación de los socios y redunden en el desarrollo de la Especialidad.

Dotación

La beca tendrá una dotación máxima de 3.000 €, que se abonará en dos plazos el primero al comienzo de la rotación y

el segundo a la entrega de la memoria con los resultados de la misma para su publicación en la revista de la SAFH.

Duración de la beca

El tiempo máximo será de tres meses, debiendo comenzar a partir del día 1 de Enero de 2008 y acabar como máximo el 31 de Diciembre de 2008.

Candidatos

Podrán optar a las becas aquellos farmacéuticos que sean socios de la SAFH especialistas en Farmacia Hospitalaria y/o Farmacéuticos Internos Residentes de cualquier centro hospitalario público o privado, pertenecientes a la Comunidad Autónoma Andaluza,

Solicitud

Las solicitudes se dirigirán por correo postal o mensajería a la Secretaria de la FAFH, Dña. M^ª Teresa Gómez de Travecedo y Calvo, Hospital del SAS Jerez de la Frontera, Ronda de Circunvalación s/n, 11407 Jerez de la Frontera (Cádiz). Al mismo tiempo se enviará copia de la documentación por correo electrónico a la dirección: mariat.gomezatravecedo.sspa@juntadeandalucia.es

El plazo de presentación de solicitudes finalizará el día 31 de Enero de 2008.

Documentación

La solicitud se acompañará de la siguiente documentación acreditativa:

- "Currículum vitae" normalizado.
- Duración de la estancia.
- Área de rotación.
- Necesidad de la rotación.
- Memoria sobre los objetivos que se pretenden alcanzar.
- Certificado de la Comisión Local de Docencia autorizando la rotación y haciendo constar el compromiso del Director del Hospital de mantener el sueldo mensual.
- Carta de admisión del Centro al que se opta para la rotación.

Evaluación de solicitudes

El tribunal evaluador estará formado por Presidente, Vicepresidente, Secretario y Tesorero de la FAFH, Director de la Revista Oficial de la SAFH, Coordinador del Grupo de Evaluación de Medicamentos de la SAFH y Vocal de Residentes de la SAFH.

La decisión del jurado será inapelable.

El resultado de la evaluación de las solicitudes presentadas se comunicará al interesado lo antes posible y se publicará en el número siguiente de la Revista Oficial de la SAFH.

Obligaciones del becario

La aceptación de la beca lleva implícita la obligatoriedad para el becario de presentar en el plazo máximo de dos meses, contados a partir de la finalización de la estancia y con fecha límite 1 de Febrero de 2009, una memoria explicativa de los conocimientos adquiridos para su difusión en la Revista Oficial de la SAFH.

BECAS NACIONALES

La Fundación Andaluza de Farmacia Hospitalaria (FAFH) convoca tres becas para ampliación de conocimientos mediante rotaciones en centros de otras comunidades autónomas nacionales.

Objetivo

Promocionar actividades que contribuyan a la formación de los socios y redunden en el desarrollo de la Especialidad.

Dotación

La beca tendrá una dotación máxima de 3.000 €, que se abonará en dos plazos el primero al comienzo de la rotación y el segundo a la entrega de la memoria con los resultados de la misma para su publicación en la revista de la SAFH.

Duración de la beca

El tiempo máximo será de tres meses, debiendo comenzar a partir del día 1 de Enero de 2008 y acabar como máximo el 31 de Diciembre de 2008.

Candidatos

Podrán optar a las becas aquellos farmacéuticos que sean socios de la SAFH especialistas en Farmacia Hospitalaria y/o

Farmacéuticos Internos Residentes de cualquier centro hospitalario público o privado, pertenecientes a la Comunidad Autónoma Andaluza.

Solicitud

Las solicitudes se dirigirán por correo postal o mensajería a la Secretaria de la FAFH, D.^ª M.^ª Teresa Gómez de Travecedo y Calvo, Hospital del SAS de Jerez, Ronda de Circunvalación s/n, 11407 Jerez de la Frontera (Cádiz). Al mismo tiempo se enviará copia de la documentación por correo electrónico a la dirección: mariat.gomezatravecedo.sspa@juntadeandalucia.es

El plazo de presentación de solicitudes finalizará el día 31 de Enero de 2008.

Documentación

La solicitud se acompañará de la siguiente documentación acreditativa:

- "Currículum vitae" normalizado.
- Duración de la estancia.
- Área de rotación.
- Necesidad de la rotación.
- Memoria sobre los objetivos que se pretenden alcanzar.
- Certificado de la Comisión Local de Docencia autorizando la rotación y haciendo constar el compromiso del Director del Hospital de mantener el sueldo mensual.
- Carta de admisión del Centro al que se opta para la rotación.

Evaluación de solicitudes

El tribunal evaluador estará formado por Presidente, Vicepresidente, Secretario y Tesorero de la FAFH, Director de la Revista Oficial de la SAFH, Coordinador del Grupo de Evaluación de Medicamentos de la SAFH y Vocal de Residentes de la SAFH.

La decisión del jurado será inapelable.

El resultado de la evaluación de las solicitudes presentadas se comunicará al interesado lo antes posible y se publicará en

el número siguiente de la Revista Oficial de la SAFH.

Obligaciones del becario

La aceptación de la beca lleva implícita la obligatoriedad para el becario de presentar en el plazo máximo de dos meses, contados a partir de la finalización de la estancia y con fecha límite 1 de Febrero de 2009, una memoria explicativa de los conocimientos adquiridos para su difusión en la Revista Oficial de la SAFH.

BECA DE ROTACION HOSPITAL MOUNT SINAI, NUEVA YORK.

La Fundación Andaluza de Farmacia Hospitalaria (FAFH) convoca una beca para ampliación de conocimientos mediante rotación en el Servicio de Farmacia del Hospital Mount Sinai de Nueva York.

Objetivo

Promocionar actividades que contribuyan a la formación de los socios y redunden en el desarrollo de la Especialidad.

Dotación

La beca tendrá una dotación de 10.000 €, que se abonará en cuatro plazos, el primero al comienzo de la rotación y el segundo y el tercero durante la misma y el cuarto a la entrega de la memoria con los resultados de la misma para su publicación en la revista de la SAFH.

Duración de la rotación

El periodo de Rotación comenzará el día 1 de Abril de 2008 y finalizará el día 30 de Septiembre de 2008.

Candidatos.

Podrán optar a la beca aquellos Farmacéuticos que sean socios de la SAFH Especialistas en Farmacia Hospitalaria y Farmacéuticos Internos Residentes de Farmacia Hospitalaria en 4º año, de cualquier centro hospitalario público o privado, pertenecientes a la Comunidad Autónoma Andaluza.

Se debe acreditar conocimiento medio/alto de inglés hablado y escrito.

Solicitud

Las solicitudes se dirigirán por correo postal o mensajería a la Secretaria de la FAFH, D.ª M.ª Teresa Gómez de Travecedo y Calvo, Hospital del SAS de Jerez, Ronda de Circunvalación s/n, 11407 Jerez de la Frontera (Cádiz). Al mismo tiempo se enviará copia de la documentación por correo electrónico a la dirección: mariat.gomezatravecedo.sspa@juntadeandalucia.es

El plazo de presentación de solicitudes finalizará el día 31 de Enero de 2008.

Documentación

La solicitud se acompañará de la siguiente documentación acreditativa:

- "Currículum vitae" normalizado.
- Documento acreditativo de conocimiento medio/alto de inglés hablado y escrito
- Memoria sobre los objetivos que se pretenden alcanzar.
- Certificado de la Comisión Local de Docencia autorizando la rotación y haciendo constar el compromiso del Director del Hospital de mantener el sueldo mensual.

Evaluación de solicitudes

El tribunal evaluador estará formado por Presidente, Vicepresidente, Secretario y Tesorero de la FAFH, Director de la Revista Oficial de la SAFH, Coordinador del Grupo de Evaluación de Medicamentos de la SAFH y Vocal de Residentes de la SAFH.

La decisión del jurado será inapelable.

El resultado de la evaluación de las solicitudes presentadas se comunicará al interesado lo antes posible y se publicará en el número siguiente de la Revista Oficial de la SAFH.

Obligaciones del becario

La aceptación de la beca lleva implícita la obligatoriedad para el becario de presentar en el plazo máximo de dos meses, contados a partir de la finalización de la estancia y con fecha límite 1 de Noviembre de 2008, una memoria explicativa de los conocimientos adquiridos para su difusión en la Revista Oficial de la SAFH.

MODELO DE CURRÍCULUM NORMALIZADO

DATOS PERSONALES

APELLIDOS Y NOMBRE:		DNI / NIE/PASAPORTE
DOMICILIO:		
LOCALIDAD:	PROVINCIA:	C.POSTAL:
TELÉFONO:	CORREO ELECTRÓNICO:	
NACIONALIDAD:	SEXO: HOMBRE MUJER	FECHA DE NACIMIENTO:
CENTRO DE TRABAJO:	PUESTO QUE OCUPA:	

FORMACIÓN ACADÉMICA

<i>Institución</i>	<i>Fecha finalización</i>	<i>Grado (s) o diploma (s) obtenido:</i>

OTROS CURSOS

<i>Institución</i>	<i>Fecha finalización</i>	<i>Grado (s) o diploma (s) obtenido:</i>	<i>Observaciones</i>

EXPERIENCIA PROFESIONAL

<i>Fechas (inicio y final)</i>	<i>Ciudad/Pais</i>	<i>Empresa/Institución</i>	<i>Puesto</i>	<i>Funciones</i>	<i>Observaciones</i>

OTRAS EXPERIENCIAS

<i>Orden</i>	<i>Denominación y breve explicación de la experiencia</i>	<i>Fechas (inicio y final)</i>	<i>Observaciones</i>

OTROS MÉRITOS DEL CANDIDATO

<i>Orden</i>	<i>Denominación</i>

En _____ a __ de _____ de 200__

Fdo.:



HUMIRA

adalimumab

ARTRITIS REUMATOIDE

Eficacia clínica y seguridad a largo plazo (hasta 7 años)⁽¹⁾

Remisión clínica (DAS28 < 2,6) a los 2 años en aproximadamente el 50% de los pacientes⁽²⁾

Respuesta clínica rápida y mantenida^(1,3,4)

Adecuado régimen posológico: 40 mg semanas alternas⁽⁵⁾



ARTRITIS PSORIÁSICA

Alta eficacia clínica en el control articular y cutáneo⁽⁶⁾

Semana 48

ACR70

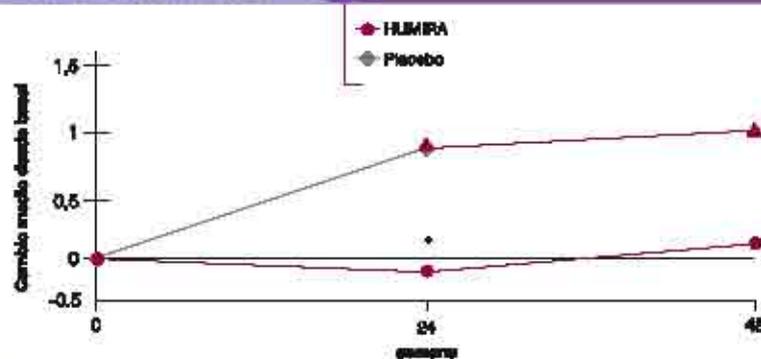
31%

PASI90

46%

Inhibición significativa de la progresión de la enfermedad^(6,7):

Índice Total Sharp Modificado



* p<0.027, placebo vs. HUMIRA

HUMIRA
adalimumab

1.DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO: Humira 40 mg solución inyectable en jeringa precargada. **2.COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA:** Cada jeringa precargada con una dosis única de 0,8 ml contiene 40 mg de adalimumab. Adalimumab es un anticuerpo monoclonal humano recombinante expresado en células de Ovario de Hamster Chino. Lista de excipientes, ver sección 5.1. **3.FORMA FARMACÉUTICA:** Solución inyectable en jeringa precargada. **4.DATOS CLÍNICOS:** **4.1.Indicaciones terapéuticas:** Artritis reumatoide: Humira en combinación con metotrexato está indicado para: - el tratamiento de la artritis reumatoide activa moderada a severa en pacientes adultos, cuando la respuesta a fármacos antiinflamatorios modificadores de la enfermedad incluyendo metotrexato haya sido insuficiente. - el tratamiento de la artritis reumatoide activa, severa y progresiva en adultos no tratados previamente con metotrexato. Humira puede ser administrado como monoterapia en caso de intolerancia al metotrexato o cuando el tratamiento continuado con metotrexato no sea posible. Humira ha demostrado reducir la progresión del daño estructural medido por rayos X y mejorar la función física, cuando se administra en combinación con metotrexato. Artritis psoriásica: Humira está indicado para el tratamiento de la artritis psoriásica activa y progresiva en adultos cuando la terapia previa con antiinflamatorios modificadores de la enfermedad haya sido insuficiente. **4.2.Posología y forma de administración:** El tratamiento con Humira debería ser iniciado y supervisado por médicos especialistas con experiencia en el diagnóstico y el tratamiento de la artritis reumatoide y de la artritis psoriásica. A los pacientes tratados con Humira se les deberá entregar la tarjeta de alerta especial. Tras un adecuado aprendizaje de la técnica de inyección, los pacientes pueden autoinyectarse Humira si el médico lo considera apropiado y le hace el seguimiento necesario. Adultos: Artritis reumatoide: La dosis recomendada de Humira para pacientes adultos con artritis reumatoide es 40 mg de adalimumab administrados en semanas alternas como dosis única en inyección por vía subcutánea. El metotrexato debería continuarse durante el tratamiento con Humira. Glucocorticoides, salicilatos, fármacos antiinflamatorios no esteroideos, o analgésicos pueden continuarse durante el tratamiento con Humira. Para la combinación con fármacos antiinflamatorios modificadores de la enfermedad distintos del metotrexato ver secciones 4.4. En monoterapia, los pacientes que experimentan una disminución en su respuesta pueden beneficiarse de un incremento en la intensidad de dosis a 40 mg de adalimumab cada semana. Los datos disponibles sugieren que la respuesta clínica se alcanza usualmente en 12 semanas de tratamiento. La continuación del tratamiento debería ser cuidadosamente reconsiderada en pacientes que no respondan en este periodo de tiempo. Artritis psoriásica: La dosis recomendada de Humira para pacientes con artritis psoriásica es de 40 mg de adalimumab administrados en semanas alternas como dosis única en inyección por vía subcutánea. Pacientes ancianos: No se requiere ajuste de dosis. Niños y adolescentes: Humira no ha sido estudiado en esta población de pacientes. Por lo tanto, el uso de Humira no puede ser recomendado en pacientes por debajo de 18 años hasta que haya más datos disponibles. Insuficiencia renal y/o hepática: Humira no ha sido estudiado en estas poblaciones de pacientes. No pueden hacerse por tanto recomendaciones de dosis. **4.3.Contraindicaciones:** Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. Tuberculosis activa u otras infecciones severas tales como sepsis, e infecciones oportunistas (ver sección 4.4). Anisiduria cardiaca moderada a severa (NYHA clases III/IV) (ver sección 4.4). **4.4.Advertencias y precauciones especiales de empleo:** Infecciones: Los pacientes deberán ser estrechamente monitorizados para la detección de infecciones (incluyendo tuberculosis), antes, durante y después del tratamiento con Humira. Dado que la eliminación de adalimumab puede llevar hasta cinco meses, la monitorización debería continuarse durante este periodo. El tratamiento con Humira no debería iniciarse en pacientes con infecciones activas incluyendo infecciones crónicas o localizadas hasta que las infecciones estén controladas. Los pacientes que desarrollen una nueva infección mientras estén bajo tratamiento con Humira deberían ser estrechamente monitorizados. La administración de Humira deberá interrumpirse si un paciente desarrolla una infección seria nueva hasta que las infecciones estén controladas. Los médicos deberían tener precaución cuando consideren el uso de Humira en pacientes con historia de infección recurrente o con condiciones subyacentes que puedan predisponer a los pacientes a infecciones. Se han notificado infecciones graves, sepsis, tuberculosis y otras infecciones oportunistas, incluyendo muertes, con Humira. Antes de iniciar el tratamiento con Humira, se debe evaluar en todos los pacientes la existencia de tuberculosis activa o inactiva (latente). Esta evaluación debería incluir una historia médica detallada con antecedentes personales de tuberculosis o posible exposición previa a pacientes con tuberculosis activa y tratamiento inmunosupresor previo y/o actual. Se deberán realizar pruebas de detección adecuadas (es decir, prueba cutánea de la tuberculina y radiografía de tórax) en todos los pacientes (aplicando recomendaciones locales). Se recomienda anotar en la tarjeta de alerta para el paciente la realización de estas pruebas. Se recuerda a los médicos el riesgo de falsos negativos en la prueba cutánea de la tuberculina, especialmente en pacientes que están gravemente enfermos o inmunodeprimidos. Si se diagnostica tuberculosis activa, no debe iniciarse el tratamiento con Humira (ver sección 4.3). Si se diagnostica tuberculosis latente, deberá iniciarse la profilaxis anti-tuberculosa apropiada de acuerdo con las recomendaciones locales antes de comenzar el tratamiento con Humira. En esta situación, el balance beneficio/riesgo del tratamiento con Humira debería ser cuidadosamente considerado. Se deben dar instrucciones a los pacientes para que consulten con su médico si aparecen signos/síntomas que sugieran tuberculosis (p. ej. persistente, debilidad/pérdida de peso, fiebrícula) durante o después del tratamiento con Humira. Efectos neurológicos: Los antagonistas del TNF incluyendo Humira han sido asociados en raras ocasiones con exacerbación de los síntomas clínicos y/o evidencia radiográfica de enfermedad desmielinizante. Los médicos deberán considerar con precaución el uso de Humira en pacientes con trastornos desmielinizantes del sistema nervioso central preexistentes o de reciente aparición. Reacciones alérgicas: No se han notificado reacciones adversas alérgicas graves con la administración subcutánea de Humira durante los ensayos clínicos. Las reacciones alérgicas no-graves asociadas con Humira fueron poco frecuentes durante los ensayos clínicos. Después de la comercialización, se han notificado muy raramente reacciones alérgicas graves que incluyeron anafilaxia tras la administración de Humira. Si aparece una reacción anafiláctica u otra reacción alérgica seria, se debería interrumpir inmediatamente la administración de Humira e iniciar el tratamiento apropiado. La cubierta de la aguja contiene goma natural (látex). Esto puede producir reacciones alérgicas graves en pacientes sensibles al látex. Inmunosupresión: En un estudio de 64 pacientes con artritis reumatoide que fueron tratados con Humira, no se observó evidencia de hipersensibilidad tardía, descenso de los niveles de inmunoglobulinas, o cambio en el recuento de células eotrocitos T y B y células NK, monocitos/macrófagos, y neutrófilos. Enfermedades malignas y trastornos linfoproliferativos: En las partes controladas de los ensayos clínicos de los antagonistas del TNF, se han observado más casos de linfomas entre los pacientes que recibieron un antagonista del TNF en comparación con el grupo control. Sin embargo, la incidencia fue rara, y el periodo de seguimiento de los pacientes con placebo fue más corto que el de los pacientes que recibían el tratamiento con el antagonista del TNF. Además, existe un mayor riesgo basal de linfomas en pacientes con artritis reumatoide con enfermedad inflamatoria de alta actividad, que complica la estimación del riesgo. Con el conocimiento actual, no se puede excluir un posible riesgo de desarrollo de linfomas u otras enfermedades malignas en pacientes tratados con antagonistas del TNF. No se han realizado estudios que incluyan pacientes con historia de enfermedades malignas o que continúen el tratamiento en pacientes que desarrollan una enfermedad maligna al recibir Humira. Por tanto, se debería tener una precaución adicional al considerar el tratamiento de estos pacientes con Humira (ver sección 4.8). Reacciones hematólogicas: En raras ocasiones se han descrito casos de pancytopenia incluyendo anemia aplásica con agentes bioquímicos del TNF. Con poca frecuencia se han descrito con Humira reacciones adversas del sistema hematológico incluyendo citopenias significativas desde el punto de vista médico (ej. trombocitopenia, leucopenia). Se debería aconsejar a todos los pacientes que consulten inmediatamente con su médico en caso de presentar signos y síntomas de discrasias sanguíneas (ej. fiebre persistente, moretones, sangrado, palidez) cuando estén siendo tratados con Humira. En pacientes con anomalías hematólogicas significativas confirmadas debería considerarse la interrupción del tratamiento con Humira. Vacunas: Sesenta y un pacientes con artritis reumatoide tratados con Humira y metotrexato recibieron vacunación pneumocócica. La mayoría de los pacientes tratados con Humira fueron capaces de alcanzar respuesta inmune de células B efectiva frente a la vacuna polisacárida pneumocócica. Dado que no hay datos disponibles, no se recomienda la administración concomitante de vacunas vivas y Humira. Insuficiencia cardiaca congestiva: En un ensayo clínico con otro antagonista TNF se ha observado empeoramiento de la insuficiencia cardiaca congestiva y aumento de la mortalidad debida a esta patología. También se han notificado casos de empeoramiento de insuficiencia cardiaca congestiva en pacientes tratados con Humira. Humira debería utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia cardiaca leve (NYHA clases I/II). Humira está contraindicado en insuficiencia cardiaca moderada o severa (ver sección 4.3). El tratamiento con Humira deberá interrumpirse en pacientes que desarrollen insuficiencia cardiaca congestiva o presenten un empeoramiento de los síntomas. Trastornos autoinmunes: El tratamiento con Humira puede dar lugar a la formación de anticuerpos autoinmunes. Se desconoce el impacto del tratamiento a largo plazo con Humira sobre el desarrollo de enfermedades autoinmunes. Administración concomitante de un antagonista TNF y anakinra: En estudios clínicos se han observado infecciones graves con el uso concurrente de anakinra y otro antagonista del TNF, etanercept, sin beneficio clínico añadido en comparación con el uso de etanercept solo. Por la naturaleza de los efectos adversos observados en la terapia combinada de etanercept y anakinra, la combinación de anakinra y otros antagonistas del TNF puede producir una toxicidad similar. Por lo tanto, no se recomienda la combinación adalimumab y anakinra. Cirugía: La experiencia de procedimientos quirúrgicos en pacientes tratados con Humira es limitada. Si se planifica un procedimiento quirúrgico debería considerarse la larga vida media de adalimumab. Los pacientes tratados con Humira que requieran cirugía, deben controlarse muy de cerca por la aparición de infecciones y tomar las acciones apropiadas. La experiencia de seguridad en los pacientes a los que se les ha practicado una artroplastia, mientras estaban en tratamiento con Humira, es limitada. **4.5.Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción:** Humira ha sido estudiado en pacientes con artritis reumatoide que recibían Humira tanto como monoterapia como con metotrexato concomitantemente. Cuando se administró Humira junto con metotrexato, la formación de anticuerpos fue baja (<1%) en comparación con el uso como monoterapia. La administración de Humira sin metotrexato resultó en un incremento de la formación de anticuerpos y del aclaramiento de adalimumab. No hay experiencia con la eficacia y la seguridad en pacientes previamente tratados con otros antagonistas TNF. **4.6.Embarazo y lactancia:** No hay experiencia en el uso de adalimumab en mujeres embarazadas. En un estudio de toxicidad realizado en monos durante el desarrollo, no hubo indicios de toxicidad materno, embriotoxicidad o teratogenicidad. No se dispone de datos preclínicos sobre toxicidad postnatal y efectos sobre la fertilidad de adalimumab. Debido a la inhibición del TNF- α , adalimumab administrado durante el embarazo podría afectar a la respuesta inmune normal en el recién nacido. No se recomienda la administración de adalimumab durante el embarazo. A las mujeres en edad fértil se les recomienda firmemente utilizar un método anticonceptivo adecuado para prevenir el embarazo y continuar su uso durante al menos cinco meses tras el último tratamiento con Humira. Uso durante la lactancia: Se desconoce si adalimumab se excreta en la leche humana o se absorbe sistémicamente tras su ingestión. Sin embargo, dado que las inmunoglobulinas humanas se excretan en la leche, las mujeres no deben amamantar durante al menos cinco meses tras el último tratamiento con Humira. **4.7.Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas:** No se han realizado estudios sobre los efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas. **4.8. Reacciones adversas:** Ensayos clínicos: Humira fue estudiado en 3441 pacientes con artritis reumatoide en ensayos controlados y abiertos. Estos ensayos clínicos incluyeron pacientes con artritis reumatoide de reciente inicio y de larga duración, así como con artritis psoriásica. Los datos en la Tabla 1 se basan en los estudios controlados I-VII, incluyendo 2124 pacientes que recibían Humira y 1158 pacientes con placebo o comparador activo durante el periodo controlado. La proporción de pacientes que interrumpieron el tratamiento debido a reacciones adversas durante la parte doble ciego y controlada de los Estudios I-VII fue 5,5 % para los pacientes que recibían Humira y 3,5 % para los pacientes tratados con control. Las reacciones adversas al menos las que posiblemente se deban a adalimumab en los estudios I-VII, tanto clínicos como de laboratorio, se presentan por clase de órgano o sistema y frecuencia (muy frecuente \geq 1/10; frecuente $>$ 1/100 \leq 1/10; poco frecuente $>$ 1/1000 \leq 1/100) en la Tabla 1 siguiente. **Tabla 1: Reacciones adversas en estudios clínicos I-VII: Infecciones e infestaciones:** Muy frecuente: Infecciones del tracto respiratorio superior; Frecuente: Infecciones del tracto respiratorio inferior (incluyendo neumonía, bronquitis); infecciones del tracto urinario, infecciones herpéticas víricas (incluyendo herpes simple y zoster), gripe, infecciones fúngicas superficiales (incluyendo piel, uñas y pies); Poco frecuente: Sepsis, infecciones de las articulaciones, infecciones de heridas, abscesos, infecciones de piel (incluyendo celulitis e impétigo), infecciones focales del pelo (incluyendo forunculosis y carbúnculos), paroniquia, erupción con pústulas, infecciones dentales y periodontales, infecciones del oído, gastroenteritis, candidiasis orofaríngea, infecciones fúngicas vaginales, infecciones de tipo viral u otras. Neoplasias benignas y malignas (incluyendo quistes y pólipos); Poco frecuente: Papilomas de piel. Trastornos de la sangre y del Sistema Linfático: Frecuente: Linfopenia, anemia; Poco frecuente: Leucopenia, leucocitosis, linfadenopatía, neutropenia, trombocitopenia. Trastornos del sistema inmunológico: Poco frecuente: Hipersensibilidad, nódulos reumatoides, alergia estacional. Trastornos Metabólicos y Nutricionales: Poco frecuente: Hiperoxalemia, hiperuricemia, anorexia, disminución del apetito. Trastornos Psiquiátricos: Poco frecuente: Depresión, ansiedad (incluyendo crisis nerviosas y agitación), insomnio, estado de confusión. Sistema Nervioso: Frecuente: Dolor de cabeza, mareo, parestesias; Poco frecuente: Disgusia, migraña, somnolencia, síncope, temblor, neurálgia, neuropatía. Trastornos oculares: Poco frecuente: Visión borrosa, conjuntivitis, inflamación ocular (incluyendo hinchazón, dolor, rojez), edema parpalbral, glaucoma, blefaritis (incluyendo costras a los lados de los párpados), sequedad del ojo. Trastornos del oído y laberinto: Poco frecuente: Vértigo, dolor o taponamiento de oídos, tinnitus. Trastornos cardíacos: Poco frecuente: Palpitaciones y taquicardia. Trastornos vasculares: Frecuente: Hipertensión; Poco frecuente: Sofocos, hematomas. Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Frecuente: Tos, dolor nasofaríngeo, congestión nasal; Poco frecuente: Disnea, asma, ronquera, cephalitis pulmonar, úlcera nasal, congestión del tracto respiratorio superior. Trastornos gastrointestinales: Frecuente: Náuseas, dolor abdominal, diarrea, dispepsia, ulceración bucal; Poco frecuente: Vómitos, distensión abdominal, estreñimiento, reflujo gastroesofágico, gastritis, cólicos, hemorragia hemorroidal, hemorroides, ampollas en la cavidad oral, dolor de dientes, boca seca, gingivitis, ulceración de la lengua, disfagia, estomatitis (incluyendo estomatitis aftosa). Trastornos de la piel y tejido subcutáneo: Frecuente: Rash, prurito, rash eritematoso, rash prurítico, pérdida de pelo; Poco frecuente: Rash macular o papular, piel seca, eczema, dermatitis, hiperhidrosis, psoriasis, lesiones de la piel, urticaria, equimosis y aumento de moretones, púrpura, acné, úlcera cutánea, angioedema, exantema, reacciones cutáneas localizadas, trastornos de las uñas, sudoración nocturna, reacciones de fotosensibilidad. Trastornos músculo-esqueléticos, del tejido conectivo y huesos: Frecuente: Artritis; Poco frecuente: Artritis reumatoide, artroalgia, dolor en las extremidades, mialgia, dolor de espalda, calambres musculares, dolor de las articulaciones, artropatía psoriásica, sinovitis, bursitis, dolor en el costado, tenositis. Trastornos renales y urinarios: Poco frecuente: Hematuria, disuria, nicturia, poliuria, dolor renal. Trastornos del sistema reproductor y mamas: Poco frecuente: Metrorragia. Trastornos generales y de las condiciones del lugar de administración: Muy frecuente: Reacción en el lugar de inyección (incluyendo dolor, hinchazón, enrojecimiento o prurito); Frecuente: Fatiga (incluyendo astenia y malestar), síndrome gripal; Poco frecuente: Fiebre, escalofríos, dolor de pecho, edema, dificultad en la cicatrización, dolor. Pruebas de laboratorio: Frecuente: Aumento de las enzimas hepáticas (incluyendo la alanina-aminotransferasa y la aminotransferasa aspartato); Poco frecuente: Aumento de los triglicéridos en sangre, prolongación del tiempo de tromboplastina parcial activada, aumento de la fosfatasa alcalina en sangre, aumento de los valores en sangre de la creatinina, fosfoquinasa, disminución del potasio en sangre, aumento de los valores en sangre de dehidrogenasa lactato, disminución del recuento de neutrófilos, disminución de peso, aumento de peso, aumento de la urea sanguínea, aumento de los valores de creatinina en sangre, proteínas en orina, positivo en la determinación de anticuerpos ADN, positivo en la determinación de anticuerpos antinucleares, positivo en la determinación de anticuerpos inespecíficos. Daños y envenenamiento: Poco frecuente: Contusiones. Reacciones en el Sitio de inyección: En los siete ensayos controlados, el 17% de los pacientes tratados con Humira desarrollaron reacciones en el sitio de inyección (eritema y/o picores, hemorragia, dolor o hinchazón), comparado con el 11% de los pacientes tratados con placebo o control activo. No fue necesario discontinuar el medicamento debido a las reacciones en el sitio de inyección. Infecciones: En los siete ensayos controlados, la tasa de infección fue 1,52 por paciente y año en los pacientes tratados con Humira y 1,42 por paciente y año en los pacientes tratados con placebo y control activo. Las infecciones consistieron fundamentalmente en infecciones del tracto respiratorio superior, bronquitis e infecciones del tracto urinario. La mayoría de los pacientes continuaron con Humira tras resolverse la infección. La incidencia de infecciones graves fue 0,03 por paciente y año en los pacientes tratados con Humira y 0,02 por paciente y año en los pacientes tratados con placebo y control activo. En estudios controlados abiertos con Humira, se han notificado infecciones severas (incluyendo las fatales, que han ocurrido en casos raros), entre las que se incluyen notificaciones de tuberculosis (incluida la miliar y la localización extra-pulmonar) e infecciones oportunistas invasivas (por ejemplo: histoplasmosis, neumonía pneumocística carinii, aspergilosis y nocardiosis). La mayoría de los casos de tuberculosis tuvieron lugar durante los primeros ocho meses del inicio de la terapia y reflejar el recrudescimiento de una enfermedad latente. Enfermedades malignas y trastornos linfoproliferativos: En los 7 estudios controlados, se informó de la aparición de 29 enfermedades malignas en los 2124 pacientes tratados con Humira con una exposición de 1688 paciente-años (17,2 por 1000 paciente-años), y de 6 enfermedades malignas en los 1158 pacientes tratados con control observados con una exposición de 828 paciente-años (17,2 por 1000 paciente-años). Aquí se incluyen 2 linfomas en los pacientes tratados con Humira (1,2 por 1000 paciente-años), y 1 linfoma en los pacientes tratados con control (1,2 por 1000 paciente-años). Al combinar los ensayos clínicos controlados I-V en artritis reumatoide y los estudios de extensión abiertos en curso con una media de exposición de aproximadamente 3 años incluyendo a 3201 pacientes y sobre 8500 paciente-años de terapia, la tasa observada de linfomas fue de aproximadamente 1,5 por 1000 paciente-años. En la experiencia poscomercialización desde Enero de 2003 predominantemente en pacientes con artritis reumatoide la tasa del total de las enfermedades malignas y linfomas notificada es de aproximadamente 2 y 0,3 por 1000 paciente-años respectivamente (ver sección 4.4). Autoanticuerpos: Se analizaron muestras séricas de los pacientes para la detección de autoanticuerpos a distintos tiempos en los estudios I-V de artritis reumatoide. En dichos ensayos adecuados y bien controlados, el 11,9% de los pacientes tratados con Humira y el 8,1% de los pacientes tratados con placebo y control activo que tuvieron títulos de anticuerpos anti-nucleares basales negativos reportaron títulos positivos en la semana 24. Dos pacientes de los 3441 tratados con Humira de todos los estudios de artritis reumatoide y artritis psoriásica desarrollaron signos clínicos que sugieran un síndrome similar al lupus de reciente aparición. Los pacientes mejoraron tras discontinuar el tratamiento. Ningún paciente desarrolló lupus, nefritis o síntomas del sistema nervioso central. Aumento de las enzimas hepáticas: Ensayos clínicos en artritis reumatoide: En los ensayos clínicos controlados en artritis reumatoide (estudios I-VI), el aumento de ALT fue similar en los pacientes que recibieron adalimumab o placebo. En pacientes con artritis reumatoide reciente (duración de la enfermedad menor de 3 años) (estudio V), el aumento de ALT fue más común en el grupo de la combinación (Humira/metotrexato) en comparación con los grupos tratados con monoterapia de metotrexato o de Humira. Ensayos clínicos en artritis psoriásica: el aumento de ALT fue más común en los pacientes de artritis psoriásica (estudios VI-VII) en comparación con los pacientes de los ensayos clínicos de artritis reumatoide. En todos los estudios (I-VII) los pacientes con ALT elevada fueron asintomáticos y en la mayoría de los casos estos aumentos fueron transitorios y se resolvieron en el curso del tratamiento. Reacciones adversas adicionales en la farmacovigilancia poscomercialización o en los ensayos clínicos de fase IV: Las reacciones adversas adicionales de la Tabla 2 se han descrito en los ensayos de farmacovigilancia de fase IV. **Tabla 2: Reacciones adversas en los estudios de farmacovigilancia y en Estudios Clínicos de fase IV:** Trastornos hepatobiliares: Reactivación de hepatitis B. Trastornos del sistema nervioso: Trastornos desmielinizantes (ej. neuritis óptica). Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino: Enfermedad pulmonar intersticial, incluyendo fibrosis pulmonar. Trastornos de la piel y de los tejidos subcutáneos: Vaculitis cutánea. Trastornos del sistema inmunológico: Anafilaxia. **4.9.Sobredosis:** No se observó toxicidad dosis-dependiente durante los ensayos clínicos en pacientes. El nivel de dosis más alto evaluado ha sido dosis intravenosas múltiples de 10 mg/kg. **5. DATOS FARMACÉUTICOS:** **5.1.Lista de excipientes:** Manitol, Ácido cítrico monohidrato, Citrato de sodio, Fosfato de sodio dihidrogenado dihidrato, Fosfato de disodio dihidrato, Cloruro de sodio, Polisorbato 80, Hidróxido de sodio, Agua para inyección. **5.2.Incompatibilidades:** En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros. **5.3.Periodo de validez:** 18 meses. **5.4.Precauciones especiales de conservación:** Conservar en nevera (2°C - 8°C). Mantener la jeringa dentro del estuche. No congelar. **5.5.Naturaleza y contenido del recipiente:** Humira 40 mg solución inyectable en jeringa precargada de un solo uso (vidrio tipo I) para paciente: Envases de: 1 jeringa precargada (0,8 ml solución estéril) con una boquilla impregnada en alcohol en un blister; 2 jeringas precargadas (0,8 ml solución estéril) cada una con una boquilla impregnada en alcohol, en un blister; 4 jeringas precargadas (0,8 ml solución estéril) cada una con una boquilla impregnada en alcohol, en un blister, 6 jeringas precargadas (0,8 ml solución estéril) cada una con una boquilla impregnada en alcohol en un blister. Posible comercialización solamente de algunos tamaños de envase. **5.6.Instrucciones de uso, manipulación y eliminación:** La eliminación de los productos no utilizados o de los envases se establecerá de acuerdo con las exigencias locales. **6.TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:** Abbott Laboratories Ltd, Queenborough, Kent ME11 5EL, United Kingdom. **7.NUMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:** EU/1/03/256/003. **8.FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN:** 8 Septiembre 2003. **9.FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO:** Enero 2006. **10.CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN:** Con receta médica. Uso hospitalario. **11.PRESENTACIÓN Y PRECIO:** Humira 40 mg solución inyectable en jeringa precargada, 2 jeringas C.N. 954065 / PVL IVA 1091,25 € CONSULTAR LA FICHA TÉCNICA COMPLETA ANTES DE PRESCRIBIR. 55003799JPC01.

REFERENCIAS

- Schiff MH, et al. Ann Rheum Dis. 2005;64 Suppl 3:438-9.
- Breedveld FC, et al. Arthritis Rheum. 2006 Jan;54(1):26-37.
- Bumester GR, et al. Ann Rheum Dis. 2004 Jul; 63(Suppl 1):90.
- Schiff MH, et al. Ann Rheum Dis. 2004 Jul;63 Suppl 1:269.
- Documento "Resumen de las Características Técnicas del Producto" (Ficha Técnica de Humira®)
- Mease PJ, et al. Arthritis Rheum. 2005;52(Suppl.9):S215.
- Mease PJ, et al. Arthritis Rheum. 2005;52(Suppl.9):S631.



1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO Erbitux 2 mg/ml solución para perfusión **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA** Cada ml de solución para perfusión contiene 2 mg de cetuximab. Cada vial contiene 50 ml. Cetuximab es un anticuerpo IgG₁ monoclonal quimérico producido en una línea de células de mamíferos (Sp2/0) mediante tecnología de DNA recombinante. Para la lista completa, ver sección 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA** Solución para perfusión. Erbitux 2 mg/ml es una solución incolora que puede contener partículas visibles blanquecinas y amorfas inherentes al producto. **4. DATOS CLÍNICOS 4.1 Indicaciones terapéuticas** Erbitux en combinación con irinotecán está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer colorrectal metastásico que exprese el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) después del fracaso de un tratamiento citotóxico que haya incluido irinotecán. Erbitux en combinación con radioterapia está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de células escamosas de cabeza y cuello localmente avanzado. **4.2 Posología y forma de administración** Erbitux debe administrarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el uso de especialidades farmacéuticas antineoplásicas. Se precisa monitorización estrecha durante la perfusión y durante 1 hora como mínimo después del final de la misma. Debe garantizarse la disponibilidad de equipos de reanimación. Antes de la primera perfusión se debe administrar al paciente un antihistamínico. Se recomienda esta medicación previa en todas las perfusiones posteriores. En todas las indicaciones, Erbitux se administra una vez a la semana. La primera dosis es de 400 mg de cetuximab por m² de superficie corporal. Todas las dosis semanales posteriores son de 250 mg/m² cada una. **Cáncer colorrectal** En pacientes con cáncer colorrectal metastásico, cetuximab se utiliza en combinación con irinotecán. Se recomienda que la detección de la expresión de EGFR sea llevada a cabo por un laboratorio con experiencia que emplee un método validado (ver epígrafe 5.1). En referencia a la posología del tratamiento concomitante con irinotecán, consulte la ficha técnica de este medicamento. Normalmente, se usa la misma dosis de irinotecán que se administró en los últimos ciclos del régimen previo con irinotecán. Sin embargo, deben seguirse las recomendaciones para modificaciones de dosis de irinotecán según la ficha técnica de este medicamento. No se debe administrar el irinotecán antes de transcurrida 1 hora desde la finalización de la perfusión de cetuximab. Se recomienda continuar el tratamiento con cetuximab hasta que progrese la enfermedad subyacente. **Cáncer de células escamosas de cabeza y cuello** En pacientes con cáncer de células escamosas de cabeza y cuello localmente avanzado, cetuximab se utiliza de forma concomitante con radioterapia. Se recomienda iniciar el tratamiento con cetuximab una semana antes de la radioterapia y continuar el tratamiento con cetuximab hasta el final del período de radioterapia. **Administración** Erbitux 2 mg/ml se administra por vía intravenosa con filtración en línea mediante una bomba de perfusión, goteo por gravedad o una bomba de jeringa (para instrucciones de uso y manipulación, ver epígrafe 6.6). El tiempo de perfusión recomendado para la dosis inicial es de 120 minutos. El tiempo de perfusión recomendado para las dosis semanales posteriores es de 60 minutos. La velocidad máxima de perfusión no debe superar los 10 ml/min, equivalentes a 5 ml/min de Erbitux 2 mg/ml. **Poblaciones especiales** Hasta la fecha sólo se han realizado investigaciones en pacientes con función renal y hepática adecuada (ver epígrafe 4.4). Cetuximab no ha sido estudiado en pacientes con trastornos hematológicos preexistentes (ver epígrafe 4.4). No es necesario ajustar la dosis en ancianos, aunque la experiencia en pacientes de 75 años o más es limitada. No hay experiencia en niños (ver sección 4.4) **4.3 Contraindicaciones** Erbitux está contraindicado en pacientes con reacciones de hipersensibilidad graves (grado 3 ó 4) conocidas a cetuximab. Antes de iniciar un tratamiento combinado deben tenerse en cuenta las contraindicaciones del irinotecán o la radioterapia. **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo Reacciones relacionadas con la perfusión** Si el paciente presenta una reacción leve o moderada relacionada con la perfusión, puede reducirse la velocidad de perfusión. Se recomienda mantener esta velocidad de perfusión más baja en todas las perfusiones posteriores. Se han descrito reacciones graves relacionadas con la perfusión en pacientes tratados con cetuximab (ver epígrafe 4.8). Los síntomas han aparecido normalmente durante la primera perfusión y hasta 1 hora después del final de la misma, pero pueden ocurrir después de varias horas o en perfusiones posteriores. Se recomienda advertir a los pacientes de la posibilidad de la aparición tardía de estos síntomas y darles instrucciones para que contacten con su médico si se presentan síntomas de una reacción relacionada con la perfusión. Si aparece una reacción grave relacionada con la perfusión, se precisa la suspensión de forma inmediata y permanente del tratamiento con cetuximab y puede ser necesario un tratamiento de urgencia. Se recomienda prestar atención especial a aquellos pacientes con estado funcional disminuido y enfermedad cardiopulmonar previa. **Trastornos respiratorios** La disnea puede ocurrir en relación temporal cercana a la perfusión de cetuximab como parte de una reacción relacionada con la perfusión, pero también ha sido descrita después de varias semanas de tratamiento, relacionada posiblemente con la enfermedad subyacente (ver epígrafe 4.8). Los pacientes de edad avanzada, estado funcional disminuido y trastornos cardíacos o pulmonares subyacentes, pueden presentar un riesgo aumentado de disnea, que puede ser grave y/o prolongada. Si los pacientes de sarrollan disnea durante el curso del tratamiento con cetuximab, se recomienda examinarlos para buscar signos de trastornos pulmonares progresivos. Han sido descritos casos individuales de trastornos intersticiales pulmonares en los que no se conoce la relación causal con cetuximab. Si se diagnostica enfermedad pulmonar intersticial, se debe interrumpir la administración de cetuximab y tratar al paciente adecuadamente. **Reacciones cutáneas** Si un paciente presenta una reacción cutánea grave (grado ≥ 3 ; US National Cancer Institute Common Toxicity Criteria, NCI-CTC), el tratamiento con cetuximab debe interrumpirse. El tratamiento se puede reanudar sólo si la reacción remite hasta grado 2 (ver epígrafe 4.8). Si la reacción cutánea grave ha ocurrido por primera vez, el tratamiento se puede reanudar sin cambios en la dosis. Si se presentan reacciones cutáneas graves por segunda o tercera vez, debe interrumpirse de nuevo el tratamiento con cetuximab. El tratamiento puede reanudarse a una dosis más baja (200 mg/m² de superficie corporal después de la segunda vez, y 150 mg/m² después de la tercera vez) sólo si la reacción ha remitido hasta grado 2. Si aparecen reacciones cutáneas graves por cuarta vez, o éstas no remiten hasta grado 2 durante la interrupción del tratamiento, se precisa la suspensión del tratamiento con cetuximab de forma permanente. **Poblaciones especiales** Hasta la fecha sólo se han realizado investigaciones en pacientes con función renal y hepática adecuada (creatinina sérica $\leq 1,5$ veces, transaminasas ≤ 5 veces y bilirrubina $\leq 1,5$ veces el límite superior de normalidad). Cetuximab no ha sido estudiado en pacientes que presentaban uno o más de los siguientes parámetros analíticos: hemoglobina < 9 g/dl recuento de leucocitos $< 3000/mm^3$ recuento absoluto de neutrófilos $< 1500/mm^3$ recuento de plaquetas $< 100000/mm^3$ No se ha determinado la seguridad y eficacia de cetuximab en pacientes pediátricos. Existe experiencia limitada en el uso de cetuximab en combinación con radioterapia en el cáncer colorrectal. **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción** No existe evidencia de que el perfil de seguridad de cetuximab se vea modificado por irinotecán o viceversa. Un estudio formal de interacciones mostró que las características farmacocinéticas de cetuximab permanecen inalteradas tras la coadministración de una dosis única de irinotecán (350 mg/m² de superficie corporal). Así mismo, la coadministración de cetuximab no alteró la farmacocinética del irinotecán. No se han realizado otros estudios formales de interacción con cetuximab en humanos. **4.6 Embarazo y lactancia** El receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) está implicado en el desarrollo del feto y se ha comprobado que otros anticuerpos IgG₁ atraviesan la barrera placentaria. No se dispone de estudios en animales ni de datos suficientes de mujeres embarazadas o en período de lactancia. Se recomienda encarecidamente que Erbitux sólo se administre durante el embarazo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto. Se recomienda que las mujeres no amamenten a sus hijos durante el tratamiento con Erbitux ni durante 2 meses después de la última dosis, ya que se desconoce si cetuximab se excreta en la leche materna. **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas** No se han realizado estudios sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Si los pacientes presentan síntomas relacionados con el tratamiento que alteran su capacidad de concentración y reacción, se recomienda que no conduzcan ni utilicen maquinaria hasta que disminuyan dichos síntomas. **4.8 Reacciones adversas** Las reacciones adversas detalladas en este epígrafe hacen referencia a cetuximab. No existe evidencia de que el perfil de seguridad de cetuximab esté influenciado por el irinotecán o viceversa. En combinación con irinotecán, las reacciones adversas notificadas además de las aquí relacionadas, fueron aquellas que se esperaban del irinotecán (tales como diarrea 72%, náuseas 55%, vómitos 41%, mucositis, ej: estomatitis 26%, fiebre 33%, leucopenia 25%, alopecia 22%). Por ello, consulte la ficha técnica de irinotecán. En combinación con radioterapia local en la zona de la cabeza y el cuello, las reacciones adversas adicionales fueron las habituales de la radioterapia (tales como mucositis, dermatitis por radiación disfgia o leucopenia, presentando principalmente como linfocitopenia). En un estudio clínico controlado aleatorizado con 424 pacientes, las tasas de notificación de casos de dermatitis y mucositis aguda por radiación, así como acontecimientos tardíos relacionados con la radioterapia, fueron ligeramente superiores en los pacientes que recibían radioterapia combinada con cetuximab que en quienes recibían únicamente radioterapia. En términos generales no se observaron diferencias clínicamente relevantes entre sexos. La terminología de frecuencias utilizada en lo sucesivo se ajusta a las siguientes definiciones: Muy frecuentes ($\geq 1/10$) Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$) Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$) Raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) Muy raras ($< 1/10.000$, incluyendo notificaciones aisladas) Frecuencia desconocida (no es posible estimarla a partir de los datos disponibles) **Trastornos del metabolismo y de la nutrición** Frecuencia desconocida Se ha descrito hipomagnesemia. **Trastornos oculares** Frecuentes: Puede presentarse conjuntivitis en aproximadamente el 5% de los pacientes. **Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos** Muy frecuentes: Se ha notificado disnea en hasta un 25% de pacientes. En pacientes ancianos y en pacientes con estado funcional disminuido o trastornos cardíacos o pulmonares previos, se observó un incremento en la incidencia de disnea, en algunas ocasiones grave (ver epígrafe 4.4). **Trastornos hepatobiliares** Muy frecuentes: Aumento leve a moderado en los niveles de enzimas hepáticas (ASAT, ALAT, fosfatasa alcalina). **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo** Muy frecuentes: Pueden aparecer reacciones cutáneas en más del 80% de los pacientes; se manifiestan principalmente como erupción acneiforme y/o, con menor frecuencia, prurito, sequedad cutánea, descamación, hipertrichosis o trastornos ungueales (ej. paroniquia). Aproximadamente el 15% de estas reacciones cutáneas son intensas, incluidos casos aislados de necrosis cutánea. La mayor parte de reacciones cutáneas aparecen durante las primeras tres semanas de tratamiento. Generalmente suelen resolverse sin secuelas con el tiempo tras la interrupción del tratamiento, si se respetan los ajustes de la posología recomendados (ver epígrafe 4.4). Según el NCI-CTC, las reacciones cutáneas de grado 2 se caracterizan por erupción cutánea que afectan como máximo hasta al 50% de la superficie corporal, mientras que las de grado 3, afectan a un porcentaje igual o superior al 50% de la superficie corporal. Frecuencia desconocida: Las lesiones cutáneas inducidas por el cetuximab pueden predisponer a los pacientes a sufrir sobreinfecciones (p.ej. con *S. aureus*), lo que puede dar lugar a complicaciones posteriores, como por ejemplo celulitis, erisipela o, potencialmente con desenlace fatal, síndrome de piel escaldada por estafilococos o septicemia. **Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración** Muy frecuentes: Reacciones leves o moderadas relacionadas con la perfusión, que abarcan síntomas como fiebre, escalofríos, náuseas, vómito, cefalea, mareo o disnea, que presentan sobre todo una relación temporal próxima con la primera perfusión de cetuximab. Mucositis leve a moderada. Frecuentes: Pueden darse reacciones graves relacionadas con la perfusión, con resultado de muerte en casos raros. Suelen aparecer durante la perfusión inicial de cetuximab o antes de transcurrida una hora desde el final de la misma, con síntomas que pueden incluir la aparición rápida de obstrucción de las vías aéreas (broncoespasmo, estridor, ronquera, dificultad para hablar), urticaria, hipotensión, pérdida del conocimiento y/o estenocardia. Aunque no se ha identificado el mecanismo subyacente, algunas de estas reacciones pueden ser de naturaleza anafiláctico o anafiláctico. El modo de actuar en caso de reacciones relacionadas con la perfusión aparece en el epígrafe 4.4. **4.9 Sobredosis** No se han descrito casos de sobredosis. Sin embargo, actualmente no se dispone de experiencia con dosis únicas superiores a 500 mg/m² de superficie corporal. **5. DATOS FARMACÉUTICOS 5.1 Lista de excipientes** Dihidrógeno fosfato de sodio, Fosfato de disodio, Cloruro de sodio, Agua para preparaciones inyectables. **5.2 Incompatibilidades** En ausencia de estudios de compatibilidad este medicamento no debe mezclarse con otros. Se debe utilizar una línea de perfusión independiente. **5.3 Período de validez** 2 años. Se ha demostrado la estabilidad física y química de Erbitux 2 mg/ml durante su uso durante 20 horas a 25°C. Erbitux no contiene ningún conservante antimicrobiano ni agente bacteriostático. Desde el punto de vista microbiológico, el medicamento debe usarse inmediatamente después de su apertura. Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos y las condiciones de almacenamiento previas a su uso son responsabilidad del usuario y normalmente no deberían ser mayores de 24 horas a 2 a 8°C, a menos que la apertura se haya producido en condiciones asepticas controladas y validadas. **5.4 Precauciones especiales de conservación** Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C). No congelar. Para las condiciones de conservación después de abrir, ver sección 6.3. **5.5 Naturaleza y contenido del recipiente** 50 ml de solución en un vial (vidrio tipo I) con un tapón (goma de bromobutilo con revestimiento de teflón) y un cierre (aluminio). Envase con 1 vial. **5.6 Instrucciones de uso y manipulación** Erbitux se puede administrar mediante goteo por gravedad, bomba de perfusión o bomba de jeringa. La perfusión se debe realizar con una línea de perfusión independiente, que se debe lavar con solución inyectable de cloruro de sodio al 0,9% (9 mg/ml) estéril al final de la perfusión. Erbitux 2 mg/ml es una solución incolora que puede contener partículas visibles blanquecinas y amorfas inherentes al producto. Estas partículas no influyen en la calidad del medicamento, sin embargo, durante la administración se debe filtrar la solución a través de un filtro en línea de 0,2 micrómetros ó 0,22 micrómetros de tamaño de poro nominal. Erbitux 2 mg/ml es compatible con bolsas de polietileno, etil vinil acetato o cloruro de polivinilo, con equipos de perfusión de polietileno, etil vinil acetato, cloruro de polivinilo, polibutadieno o poliuretano, con filtros en línea de polietersulfona, poliamida o sulfonada. Se debe tener la precaución de garantizar condiciones asepticas cuando se prepare la perfusión. Erbitux 2 mg/ml debe prepararse como se indica a continuación: **Filtración en línea con una bomba de perfusión o goteo por gravedad:** Tome una jeringa estéril apropiada (mínimo 50 ml) y conecte una aguja adecuada. Extraiga el volumen que precise de Erbitux de un vial. Transfiera Erbitux a una bolsa o envase estéril vacío. Repita este procedimiento hasta alcanzar el volumen calculado. Introduzca un filtro en línea adecuado en la línea de perfusión y cébela con Erbitux o con una solución estéril de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%) antes de comenzar la perfusión. Utilice un sistema de goteo por gravedad o una bomba de perfusión para su administración. Fije y controle la velocidad tal como se ha explicado en el epígrafe 4.2. **Filtración en línea con una bomba de jeringa:** Tome una jeringa estéril apropiada (mínimo 50 ml) y conecte una aguja adecuada. Extraiga el volumen que precise de Erbitux de un vial. Retire la aguja e introduzca la jeringa en la bomba de jeringa. Tome un filtro en línea adecuado y conéctelo al equipo de aplicación. Conecte la línea de perfusión a la jeringa, fije y controle la velocidad de perfusión como se explica en el epígrafe 4.2 y comience la perfusión después de cebar la vía con Erbitux o con una solución estéril de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%). Repita este procedimiento hasta que se haya perfundido el volumen calculado. Ocasionalmente los filtros pueden obstruirse durante la perfusión. Si existe evidencia de que el filtro está obstruido debe ser sustituido. **6. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN** Merck KGaA, 64271 Darmstadt, Alemania **7. RÉGIMEN DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN** Con receta de uso hospitalario **8. PRESENTACIÓN Y PRECIO DE VENTA** Erbitux 2mg/ml, 1 vial de 50ml, PVP 237,20€, PVP+IVA 246,69€ **9. CONDICIONES DE LA PRESTACIÓN FARMACÉUTICA DEL SNS** Especialidad de uso hospitalario **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO** 03/2006.

ERBITUX[®]
CETUXIMAB

Bloquea el EGFR – abre nuevas opciones

Nuevas opciones, nuevos horizontes

- en el cáncer colorrectal metastásico.
- en el cáncer de cabeza y cuello localmente avanzado.

Merck Oncología | *Targeting Cancer for Better Lives*

 **MERCK**
SERONO