

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ACTEMRA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN 400 mg/20 mL
Actemra®

Tocilizumab

La información recogida en esta ficha técnica es válida para Actemra exclusivamente

Categoría

1. DESCRIPCIÓN

1.1 Clase terapéutica o farmacológica del fármaco

Tocilizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado recombinante de la subclase de las inmunoglobulinas (Ig) IgG₁, dirigido contra el receptor de la interleucina 6 (IL-6) humana.

Clasificación ATC: Inhibidores de las interleuquinas

Código ATC: L04AC07.

1.2 Forma farmacéutica

Formulación intravenosa (I.V.): Concentrado para solución para perfusión

Formulación subcutánea (S.C.): Solución líquida estéril, lista para ser utilizada en una jeringa precargada de un solo uso, provista de un dispositivo de seguridad preinsertado.

1.3 Vía de administración

Perfusión intravenosa (I.V.).

Inyección subcutánea (S.C.).

1.4 Declaración de esterilidad / radiactividad

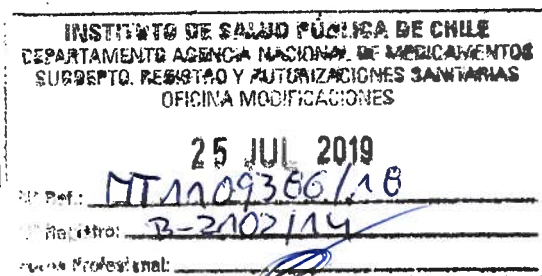
Producto estéril.

1.5 Composición cualitativa y cuantitativa

Principio activo: tocilizumab.

La solución para perfusión intravenosa (I.V.) de tocilizumab es un líquido entre límpido y opalescente y entre incoloro y amarillo pálido, presentada en viales para un solo uso, apirógenos y sin conservantes; se presenta en viales de 10 ml y 20 ml con 4 ml, 10 ml o 20 ml de tocilizumab (20 mg/ml).

La solución para inyección subcutánea (S.C.) de tocilizumab es un líquido amarillento, sin conservantes, que se presenta en una jeringa precargada de un solo uso lista para utilizar, provista de un dispositivo de seguridad preinsertado. Con cada dispositivo se administran 0,9 ml (162 mg) de tocilizumab.



**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ACTEMRA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN 400 mg/20 mL

Excipientes (IV): ~~polisorbato 80, sacarosa, fosfato disódico dodecahidrato, dihidrogenofosfato de sodio dihidrato y agua para inyectables~~ **Conforme a la última fórmula aprobada en el registro sanitario.**

Excipientes (SC): ~~polisorbato 80, L-arginina, clorhidrato de L-arginina, L-metionina, L-histidina, clorhidrato de L-histidina monohidrato, agua para inyectables~~ **Conforme a la última fórmula aprobada en el registro sanitario.**

2. DATOS CLÍNICOS**2.1 Indicaciones terapéuticas****Artritis reumatoide (formulaciones I.V Y S.C.)**

Actemra está indicado, en combinación con metotrexato, para:

El tratamiento de la Artritis Reumatoide grave, activa y progresiva en adultos no tratados previamente con metotrexato.

Tocilizumab está indicado para el tratamiento de la artritis reumatoide (AR) activa de grado entre moderado y grave en pacientes adultos que han tenido una respuesta inadecuada o intolerancia a un tratamiento previo con uno o más fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAMES) o con antagonistas del factor de necrosis tumoral (TNF). Tocilizumab puede utilizarse solo o combinado con metotrexato (MTX) u otros fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME). Se ha demostrado que el tocilizumab inhibe la progresión del daño articular determinado mediante radiografías y mejora la función física.

Arteritis de células gigantes (ACG) (solamente formulación S.C.)

Tocilizumab está indicado para el tratamiento de la arteritis de células gigantes (ACG) en pacientes adultos

Artritis idiopática juvenil poliarticular (formulaciones I.V. y S.C.)

Tocilizumab está indicado para el tratamiento de la artritis idiopática juvenil poliarticular (AIJp) en pacientes de dos o más años de edad. Tocilizumab puede utilizarse solo o en combinación con MTX.

Artritis idiopática juvenil sistémica (formulaciones I.V. y S.C.)**Formulación intravenosa**

Tocilizumab está indicado para el tratamiento de la artritis idiopática juvenil sistémica (AIJs) en pacientes de dos o más años de edad.

Formulación subcutánea

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**ACTEMRA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN 400 mg/20 mL**

El tocilizumab está indicado para el tratamiento de la AIJs activa en pacientes de 1 o más años.

El tocilizumab i.v. y s.c. puede administrarse solo o en combinación con MTX.

2.2 Posología y forma administración*Instrucciones generales*

La sustitución por cualquier otro medicamento biológico requiere el consentimiento del médico prescriptor.

Para los pacientes adultos con AR, tocilizumab puede administrarse como una perfusión I.V o en inyección S.C.

En pacientes adultos con ACG, tocilizumab se administra en inyección S.C.

En pacientes con AIJp, el tocilizumab se administra en perfusión I.V o como inyección SC.

En pacientes con AIJs, tocilizumab se administra en perfusión I.V o en inyección S.C.

Administración Intravenosa

La formulación de tocilizumab I.V., no debe administrarse por vía S.C.

La formulación de tocilizumab I.V. debe diluirla un profesional sanitario con solución de cloruro de sodio al 0,9 % (m/v) estéril, aplicando una técnica aséptica (v. 4.2 *Instrucciones especiales de uso, manipulación y eliminación*). La duración recomendada de la perfusión I.V. es de 1 hora.

Administración Subcutánea

La formulación de tocilizumab S.C. no debe administrarse por vía intravenosa.

La formulación S.C. de tocilizumab se administra con una jeringa precargada de un solo uso, provista de dispositivo de seguridad preinsertado. La primera inyección se aplicará bajo la supervisión de un profesional sanitario calificado. Un paciente puede autoinyectarse ACTEMRA únicamente si el médico determina que es adecuado y si el paciente acepta el seguimiento médico según sea necesario y si se le ha enseñado la técnica de inyección apropiada. Se alternarán los sitios de inyección recomendados (abdomen, muslo y parte superior del brazo); nunca se aplicarán las inyecciones en lunares, cicatrices o zonas donde la piel sea dolorosa a la palpación, presente hematomas, esté enrojecida, sea dura o no esté intacta.

En los pacientes que pasen del tratamiento con tocilizumab por vía i.v. a la administración por vía s.c., la primera dosis s.c. se administrará en el momento de la siguiente dosis i.v. programada, bajo la supervisión de un profesional sanitario calificado.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ACTEMRA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN 400 mg/20 mL

Se valorará si el paciente o su progenitor/a o tutor puede administrarle las inyecciones S.C. en casa, y se le indicará al paciente o su progenitor/a o tutor que informe a un profesional sanitario, antes de administrar la siguiente dosis, en caso de presentar algún síntoma de reacción alérgica. Los pacientes deben acudir al médico de inmediato en el caso de que presenten síntomas de reacciones alérgicas serias (v. 2.4.1 *Advertencias y precauciones generales* y 2.6 *Reacciones adversas*).

Artritis reumatoide (AR) (formulaciones I.V. y S.C.)**Esquema de administración I.V.:**

La dosis recomendada de tocilizumab para los pacientes adultos es de 8 mg/kg, administrados 1 vez cada 4 semanas en perfusión I.V. Tocilizumab puede usarse solo o en combinación con MTX u otros FAME.

En los pacientes que pesen más de 100 kg, no se recomienda administrar dosis superiores a 800 mg por perfusión (v. 3.2 *Propiedades farmacocinéticas*)

La formulación I.V. de tocilizumab no debe administrarse por vía S.C.

Esquema de administración S.C.:

La dosis recomendada de tocilizumab para los pacientes adultos es de 162 mg, administrados 1 vez por semana en inyección S.C. Tocilizumab puede usarse solo o en combinación con MTX u otros FAME.

Arteritis de células gigantes (ACG) (solamente formulación S.C)

La dosis recomendada de tocilizumab para los pacientes adultos con ACG es de 162 mg, administrados 1 vez por semana en inyección S.C., en combinación con un ciclo de corticoides con reducción gradual de la dosis. Tras suspender los corticoides se puede usar tocilizumab solo.

Si el paciente presentara una recaída de la ACG durante el tratamiento con tocilizumab, el médico tratante debe plantearse la posibilidad de reiniciar o aumentar la dosis de los corticoides administrados concomitantemente (o reanudar el tratamiento con corticoides en el caso de que se hubiera suspendido su administración), según su criterio y conforme a las guías de tratamiento.

Recomendaciones para modificar la dosis en la AR y la ACG:

(v. 2.4.1 *Advertencias y precauciones generales* v. 2.4.4 *Pruebas de laboratorio*)

- Valores anómalos de enzimas hepáticas

Valor analítico	Medidas que deben tomarse
>1 a 3 veces por	Modificar, según proceda la dosis de los FAME (AR)

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ACTEMRA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN 400 mg/20 mL

encima del LSN	<p>o de los inmunomoduladores (ACG) administrados concomitantemente.</p> <p>En los pacientes en tratamiento con tocilizumab I.V. con un aumento persistente en este intervalo, se reducirá la dosis de tocilizumab hasta 4 mg/kg o se suspenderá la administración hasta que se haya normalizado la concentración de ALT y AST. Se reanudará con 4 mg/kg u 8 mg/kg, según la evolución clínica.</p> <p>En los pacientes en tratamiento con tocilizumab S.C. que presenten elevaciones persistentes en este intervalo, se reducirá la frecuencia de inyección de tocilizumab hasta 1 vez cada 2 semanas o se suspenderá la administración hasta que se haya normalizado la concentración de ALT y AST. Se reanudará la administración con una inyección por semana o cada 2 semanas, según la evolución clínica</p>
>3 a 5 veces sobre el LSN	<p>Suspender la administración de tocilizumab hasta que descienda a valores menos de 3 veces sobre el LSN y seguir las recomendaciones antedichas para valores de más de 1 vez a 3 veces por encima del LSN.</p> <p>En caso de aumentos persistentes más de 3 veces por encima del LSN (confirmados en pruebas repetidas; v. 2.4.4), se retirará el tocilizumab.</p>
>5 veces por encima del LSN	Discontinuar el tocilizumab.

LSN: límite superior normal

- Recuento absoluto de neutrófilos (RAN) bajo

Valor analítico (células × 10⁹/l)	Medida
RAN >1	Mantener la dosis.
RAN 0,5-1	<p>Suspender la administración de tocilizumab.</p> <p>En los pacientes tratados con tocilizumab I.V., cuando el</p>

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ACTEMRA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN 400 mg/20 mL

	<p>RAN sea $>1 \times 10^9/l$, se reanudará la administración de tocilizumab en dosis de 4 mg/kg y se aumentará hasta 8 mg/kg según la evolución clínica.</p> <p>En los pacientes tratados con tocilizumab S.C., cuando el RAN sea $>1 \times 10^9/l$, se reanudará la inyección de tocilizumab cada 2 semanas y se aumentará la frecuencia hasta 1 vez por semana, según la evolución clínica.</p>
RAN $<0,5$	Retirar el tocilizumab.

- Recuento de plaquetas bajo

Valor analítico (células $\times 10^3/\mu l$)	Medida
50-100	<p>Suspender la administración de tocilizumab.</p> <p>En los pacientes tratados con tocilizumab I.V., cuando el recuento de plaquetas sea $>100 \times 10^3/\mu l$, se reanudará la administración de tocilizumab en dosis de 4 mg/kg y se aumentará hasta 8 mg/kg según la evolución clínica.</p> <p>En los pacientes en tratamiento con tocilizumab S.C., cuando la cifra de plaquetas sea $>100 \times 10^3/\mu l$, se reanudará la inyección de tocilizumab cada 2 semanas y se aumentará la frecuencia hasta 1 vez por semana según la evolución clínica.</p>
<50	Discontinuar tocilizumab.

Artritis idiopática juvenil poliarticular (AIJp) (formulaciones I.V. y S.C.)

La modificación de la dosis solo se basará en un cambio sostenido del peso del paciente a lo largo del tiempo. Tocilizumab puede administrarse solo o en combinación con MTX.

Esquema de administración I.V.

La dosis recomendada de tocilizumab I.V., en los pacientes con AIJp es de:

- 10 mg/kg en los pacientes que pesen menos de 30 kg,

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ACTEMRA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN 400 mg/20 mL

- 8 mg/kg en los pacientes que pesen ≥ 30 kg,

administrados 1 vez cada 4 semanas en perfusión I.V.

Esquema de administración S.C.

La dosis recomendada de tocilizumab s.c. en los pacientes con AIJp es de:

- 162 mg 1 vez cada 3 semanas en los pacientes con un peso inferior a 30 kg,
- 162 mg 1 vez cada 2 semanas en los pacientes que pesen ≥ 30 kg

Artritis idiopática juvenil sistémica (AIJs) (formulaciones I.V. y S.C.)

El cambio de la dosis solo se basará en un cambio sostenido del peso del paciente a lo largo del tiempo. El tocilizumab puede administrarse solo o en combinación con MTX.

Esquema de administración I.V.

La dosis recomendada de tocilizumab i.v., en los pacientes con AIJs es de:

- 12 mg/kg en los pacientes que pesen menos de 30 kg,
- 8 mg/kg en los pacientes que pesen ≥ 30 kg,

administrados 1 vez cada 2 semanas en perfusión I.V.

Esquema de administración s.c.

La dosis recomendada de tocilizumab s.c. en los pacientes con AIJs es de:

- 162 mg 1 vez cada 2 semanas en los pacientes con un peso inferior a 30 kg,
- 162 mg 1 vez por semana en los pacientes con un peso ≥ 30 kg.
- Los pacientes de 1 año a 2 años de edad deben tener un peso corporal mínimo de 10 kg cuando reciban tocilizumab en dosis de 162 mg por vía s.c.

Recomendaciones para modificar la dosis en la AIJp y la AIJs:

No se ha estudiado la reducción de la dosis de tocilizumab en los pacientes con AIJp y AIJs. Se recomienda interrumpir la administración de tocilizumab en caso de alteraciones analíticas en pacientes con AIJp o AIJs, de manera similar a lo que ya se ha señalado respecto a los pacientes con AR y ACG (v. también 2.4.1 Advertencias y precauciones generales y ~~también 2.4.4 Pruebas de laboratorio~~). Si fuera pertinente, se modificará la dosis del MTX o de otros medicamentos administrados concomitantemente o se suspenderá

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ACTEMRA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN 400 mg/20 mL

su administración, y se interrumpirá la administración de tocilizumab hasta que se haya evaluado la situación clínica. En la AIJp y la AIJs, la decisión de suspender el tratamiento con tocilizumab por una alteración analítica debe basarse en la evaluación médica de cada paciente.

2.2.1 Pautas posológicas especiales

Uso en pediatría: ~~Niños:~~ No se han establecido la seguridad ni la eficacia en pacientes menores de 2 años con AIJp. No se han establecido la seguridad ni la eficacia en pacientes menores de 2 años con tocilizumab i.v. en la AIJs ni en menores de 1 año con tocilizumab s.c. en la AIJs.

Uso en geriatría: ~~Ancianos:~~ No es necesario ajustar la dosis en pacientes de > 65 o más años.

Insuficiencia renal: No es preciso ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (v. 3.2.5 *Farmacocinética en poblaciones especiales*). No se ha estudiado el tocilizumab en pacientes con insuficiencia renal grave.

Insuficiencia hepática: No se han estudiado la seguridad ni la eficacia del tocilizumab en pacientes con insuficiencia hepática (v. 2.4.1 *Advertencias y precauciones generales*).

2.3 Contraindicaciones

Actemra está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad ~~Hipersensibilidad~~ conocida al tocilizumab o a cualquiera de los excipientes.

2.4 Advertencias y precauciones

2.4.1 Advertencias y precauciones generales

Para mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, debe registrarse (o declararse) claramente el nombre comercial y el número de lote del producto administrado en la historia clínica del paciente.

Todas las indicaciones

Infecciones

En pacientes tratados con inmunodepresores, incluido tocilizumab, se han descrito infecciones serias, y a veces mortales (v. 2.6 *Reacciones adversas*). No debe iniciarse el tratamiento con tocilizumab en pacientes con infecciones activas. Si un paciente contrae una infección grave, se suspenderá la administración de tocilizumab hasta que la infección esté controlada. Los profesionales sanitarios deben ser prudentes cuando consideren el uso de tocilizumab en pacientes con antecedentes de infecciones recidivantes o con enfermedades subyacentes (como diverticulitis o diabetes) que puedan predisponerlos a presentar infecciones.

Para detectar puntualmente las infecciones serias, se recomienda vigilar a los pacientes que estén recibiendo inmunodepresores, como tocilizumab, ya que puede haber una atenuación

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ACTEMRA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN 400 mg/20 mL

de los síntomas y signos de inflamación aguda, debido a la supresión de los reactantes de fase aguda. Se indicará a los pacientes (incluidos los niños pequeños, que pueden tener más dificultad para comunicar sus síntomas) y a los padres o tutores de los menores que deben consultar de inmediato a un profesional sanitario si apareciera algún síntoma indicativo de infección, para que se estudie el caso sin demora y se instaure el tratamiento adecuado.

Complicaciones de la diverticulitis

Se han notificado eventos de perforación diverticular como complicación de una diverticulitis en pacientes tratados con tocilizumab. Tocilizumab se usará con cautela en pacientes con antecedentes de úlcera intestinal o diverticulitis. Se evaluará cuanto antes a los pacientes con síntomas que puedan indicar una diverticulitis complicada, como el dolor abdominal, a fin de identificar precozmente una perforación gastrointestinal.

Tuberculosis

Tal como se recomienda cuando se administran otros tratamientos biológicos, antes de iniciar el tratamiento con tocilizumab se someterá a todos los pacientes a pruebas de detección de una posible infección tuberculosa latente. Los pacientes con tuberculosis latente deben recibir tratamiento antimicobacteriano convencional antes de comenzar la administración de tocilizumab.

Vacunaciones

Las vacunas elaboradas con microorganismos vivos o atenuados no deben administrarse concomitantemente con tocilizumab, dado que no se ha demostrado su seguridad clínica.

No se dispone de datos sobre la transmisión secundaria de infecciones de personas que reciben vacunas de microorganismos vivos a los pacientes tratados con tocilizumab.

En un estudio randomizado abierto, pacientes adultos con AR y que fueron tratados con tocilizumab y MTX presentaron una respuesta eficaz tanto a la vacuna antineumocócica icositrivalente de polisacáridos como a la vacuna antitetánica, que fue comparable a la observada en pacientes tratados sólo con MTX.

Se recomienda que todos los pacientes, y particularmente los pacientes pediátricos o con edad avanzada, antes de iniciar el tratamiento con tocilizumab se pongan al día en cuanto a la vacunación, siguiendo las normas de vacunación actuales. El intervalo entre la inmunización con vacunas elaboradas con microorganismos vivos y el inicio del tratamiento con tocilizumab debe seguir las normas de vacunación actuales referentes a los inmunosupresores.

Reacciones de hipersensibilidad

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad serias, incluida la anafilaxia, en asociación con tocilizumab (v. 2.6.1 *Ensayos clínicos, Reacciones adversas*). Tras la comercialización

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ACTEMRA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN 400 mg/20 mL

se han descrito eventos de hipersensibilidad y anafilaxia grave en pacientes que habían recibido distintas dosis de tocilizumab, con o sin tratamientos concomitantes, premedicación, o alguna reacción de hipersensibilidad previa. En la experiencia poscomercialización, se han referido casos con desenlace fatal con tocilizumab I.V. En algún caso, estos eventos se han producido ya con la primera perfusión de tocilizumab (v. *2.3 Contraindicaciones* y *2.6.2 Poscomercialización*). Se debe disponer del tratamiento apropiado para utilizarlo de inmediato si se produjera una reacción anafiláctica durante la perfusión de tocilizumab. En caso de reacción anafiláctica o de otras reacciones de hipersensibilidad grave, se detendrá inmediatamente la administración de tocilizumab y se suspenderá su uso definitivamente (v. *2.2 Posología y forma de administración*).

Hepatopatía activa e insuficiencia hepática

El tratamiento con tocilizumab, en particular si se administra concomitantemente con MTX, puede asociarse a un aumento de las aminotransferasas hepáticas; por ello, se actuará con cautela si se plantea administrarlo a pacientes con hepatopatía activa o insuficiencia hepática (v. *2.2.1 Pautas posológicas especiales* y *2.6.1 Reacciones adversas, Ensayos clínicos 2.6.1.1 Alteraciones analíticas*).

Hepatotoxicidad

Se han observado elevaciones leves y moderadas de las transaminasas hepáticas durante el tratamiento con tocilizumab (v. 2.6.1 Reacciones adversas, Ensayos clínicos). Se observó un aumento de la frecuencia de estas elevaciones cuando se usaron fármacos que causan hepatotoxicidad (por ejemplo: MTX) en combinación con el tocilizumab.

Con el tocilizumab se han observado casos graves de lesión hepática inducida por fármacos, incluidas la insuficiencia hepática, la hepatitis y la ictericia (v. 2.6.2 Reacciones adversas, Experiencia poscomercialización). Se han dado casos de lesión hepática grave entre 2 semanas y más de 5 años después de iniciar el tratamiento con tocilizumab. Se han notificado casos de insuficiencia hepática que han motivado un trasplante de hígado.

Se procederá con cautela cuando se plantee iniciar el tratamiento con tocilizumab en pacientes con elevación de la ALT o la AST más de 1,5 veces por encima del límite superior de la normalidad (LSN). No se recomienda el tratamiento con tocilizumab en los pacientes con valores de ALT o AST más de 5 veces por encima del LSN.

En la AR, la ACG, la AIJp y la AIJs, se deben controlar la ALT y la AST cada 4-8 semanas durante los 6 primeros meses de tratamiento, y a partir de entonces cada 12 semanas. Consúltense las modificaciones posológicas recomendadas, incluida la retirada del tocilizumab, según las concentraciones de las transaminasas en 2.2 Posología y forma de administración

Reactivación vírica

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ACTEMRA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN 400 mg/20 mL

Se han descrito casos de reactivación vírica (por ejemplo: virus de la hepatitis B) con la administración de tratamientos biológicos para la AR. En estudios clínicos de tocilizumab se excluyó a los pacientes con resultados positivos en las pruebas de detección de la hepatitis

Trastornos desmielinizantes

Los médicos deben estar atentos a posibles síntomas de trastornos desmielinizantes del sistema nervioso central de nueva aparición. Actualmente no se conoce el potencial de desmielinización central con tocilizumab.

Neutropenia

El tratamiento con tocilizumab se ha asociado a una mayor incidencia de neutropenia. La neutropenia relacionada con el tratamiento no se asoció a infecciones graves en los ensayos clínicos (v. 2.6.1 Reacciones adversas, Ensayos clínicos).

Se procederá con cautela cuando se plantee comenzar el tratamiento con tocilizumab en pacientes con cifras de neutrófilos bajas, es decir, con una CAN inferior a $2 \times 10^9/l$. No se recomienda el tratamiento con tocilizumab de pacientes con una CAN inferior a $0,5 \times 10^9/l$.

En la AR y la ACG, la cifra de neutrófilos debe controlarse 4-8 semanas después de comenzar el tratamiento y posteriormente según las prácticas clínicas correctas. Consúltense las modificaciones posológicas recomendadas según los resultados de la CAN en 2.2 Posología y forma de administración.

En la AIJp y la AIJs, la cifra de neutrófilos debe controlarse en el momento de la segunda administración y posteriormente conforme a las prácticas clínicas correctas (v. 2.2 Posología y forma de administración, Modificaciones de la dosis).

Trombocitopenia

El tratamiento con tocilizumab se ha asociado a una reducción del número de plaquetas. La disminución de la cifra de plaquetas relacionada con el tratamiento no se asoció a eventos hemorrágicos graves en los ensayos clínicos (v. 2.6.1 Reacciones adversas, Ensayos clínicos).

Se procederá con cautela cuando se plantee iniciar el tratamiento con tocilizumab en pacientes con una cifra de plaquetas inferior a $100 \times 10^3/\mu l$. No se recomienda el tratamiento en pacientes con una cifra de plaquetas inferior a $50 \times 10^3/\mu l$.

En la AR y la ACG, la cifra de plaquetas debe controlarse 4-8 semanas después de comenzar el tratamiento y posteriormente según las prácticas clínicas correctas. Consúltense las modificaciones posológicas recomendadas según las cifras de plaquetas en 2.2 Posología y forma de administración.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ACTEMRA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN 400 mg/20 mL

En la AIJp y la AIJs, la cifra de plaquetas debe controlarse en el momento de la segunda administración y posteriormente conforme a las prácticas clínicas correctas (v. 2.2 Posología y forma de administración, Modificaciones de la dosis).

Parámetros lipídicos

Se han observado elevaciones de parámetros lipídicos como el colesterol total, los triglicéridos o el colesterol transportado por lipoproteínas de baja densidad (LDL) (v. 2.6.1 Reacciones adversas, Ensayos clínicos).

En los pacientes tratados con tocilizumab, la evaluación de los parámetros lipídicos se llevará a cabo 4-8 semanas después de iniciar el tratamiento con tocilizumab. En caso de hiperlipidemia, se tratará a los pacientes conforme a las pautas clínicas locales.

Artritis idiopática juvenil sistémica*Síndrome de activación macrofágica*

El síndrome de activación macrofágica es un trastorno grave, potencialmente mortal, que puede aparecer en pacientes con AIJs. En ensayos clínicos, no se ha estudiado tocilizumab en pacientes durante un episodio activo de síndrome de activación macrofágica.

2.4.2 Abuso y dependencia del fármaco

No se han realizado estudios sobre la capacidad de tocilizumab de causar dependencia. Ahora bien, los datos disponibles no indican que el tratamiento con tocilizumab provoque dependencia.

2.4.3 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. No obstante, los datos disponibles no indican que el tratamiento con tocilizumab afecte a dicha capacidad.

2.4.4 Pruebas de laboratorio**Todas las indicaciones***Neutropenia*

~~El tratamiento con tocilizumab se ha asociado a una mayor incidencia de neutropenia. La neutropenia relacionada con el tratamiento no se asoció a infecciones serias en los ensayos clínicos (v. 2.6.1.1 Alteraciones analíticas).~~

~~Se procederá con cautela cuando se plantee comenzar el tratamiento con tocilizumab en pacientes con recuentos de neutrófilos bajos, por ejemplo con un RAN inferior a $2 \times 10^9/L$. No se recomienda el tratamiento en pacientes con un RAN inferior a $0,5 \times 10^9/L$.~~

~~En la AR y la ACG, el recuento de neutrófilos debe controlarse 4-8 semanas después de comenzar el tratamiento y posteriormente según las prácticas clínicas correctas. Consultense~~

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ACTEMRA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN 400 mg/20 mL

~~las modificaciones posológicas recomendadas según los resultados de la RAN en 2.2 Posología y forma de administración.~~

~~En la AIJp y la AIJs, la cifra de neutrófilos debe controlarse en el momento de la segunda administración y posteriormente conforme a las buenas prácticas clínicas (v. 2.2 Posología y forma de administración, Modificaciones de la dosis).~~

Trombocitopenia

~~El tratamiento con tocilizumab se ha asociado a una reducción del número de plaquetas. La disminución del recuento de plaquetas relacionada con el tratamiento no se asoció a eventos hemorrágicos serios en los ensayos clínicos (v. 2.6.1.1 Alteraciones analíticas).~~

~~Se procederá con cautela cuando se plantee iniciar el tratamiento con tocilizumab en pacientes con un recuento de plaquetas inferior a $100 \times 10^3/\mu\text{L}$. No se recomienda el tratamiento en pacientes con un recuento de plaquetas inferior a $50 \times 10^3/\mu\text{L}$.~~

~~En la AR y la ACG, la cifra de plaquetas debe controlarse 4-8 semanas después de comenzar el tratamiento y posteriormente según las buenas prácticas clínicas. Consúltense las modificaciones posológicas recomendadas según el recuento de plaquetas en 2.2 Posología y forma de administración.~~

~~En la AIJp y la AIJs, el recuento de plaquetas debe controlarse en el momento de la segunda administración y posteriormente conforme a las buenas prácticas clínicas (v. 2.2 Posología y forma de administración, Modificaciones de la dosis).~~

Elevación de las transaminasas hepáticas

~~En los ensayos clínicos se han observado elevaciones leves y moderadas de las aminotransferasas hepáticas durante el tratamiento con tocilizumab, sin que el cuadro evolucionara hacia una lesión hepática (v. 2.6.1.1 Alteraciones analíticas). Se observó un aumento de la frecuencia de estas elevaciones cuando se usaron fármacos potencialmente hepatotóxicos (por ejemplo: MTX) en combinación con tocilizumab.~~

~~Se procederá con cautela cuando se plantee iniciar el tratamiento con tocilizumab en pacientes con elevación de la ALT o la AST más de 1,5 veces por encima del límite superior normal (LSN). No se recomienda el tratamiento en los pacientes con valores de ALT o AST más de 5 veces por encima del LSN.~~

~~En la AR y la ACG, se debe controlar la concentración de ALT y AST 4-8 semanas después de comenzar el tratamiento y posteriormente conforme a las buenas prácticas clínicas. Consúltense las modificaciones posológicas recomendadas según las concentraciones de las aminotransferasas en 2.2 Posología y forma de administración.~~

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ACTEMRA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN 400 mg/20 mL

~~En la AIJp y la AIJs, la concentración de ALT y AST debe controlarse en el momento de la segunda administración y posteriormente conforme a las buenas prácticas clínicas (v. 2.2 Posología y forma de administración, Modificaciones de la dosis).~~

Parámetros lipídicos

~~Se han observado elevaciones de parámetros lipídicos como el colesterol total, los triglicéridos o el colesterol transportado por lipoproteínas de baja densidad (LDL) (v. 2.6.1.1 Alteraciones analíticas).~~

~~En los pacientes tratados con tocilizumab, la evaluación de los parámetros lipídicos se llevará a cabo 4-8 semanas después de iniciar el tratamiento con tocilizumab. En caso de hiperlipidemia, se tratará a los pacientes conforme a las guías clínicas locales.~~

2.4.5 Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

~~En los análisis farmacocinéticos poblacionales no se detectó ningún efecto del MTX, los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) o los corticoides en el aclaramiento del tocilizumab en pacientes con AR. En los pacientes con ACG, no se observó ningún efecto de la dosis acumulada de corticoides en la exposición a tocilizumab.~~

~~La administración concomitante de una dosis única de tocilizumab 10 mg/kg con MTX 10-25 mg 1 vez por semana no tuvo ningún efecto clínicamente importante en la exposición a MTX.~~

~~No se ha estudiado tocilizumab en combinación con otros FAME biológicos.~~

~~Las citocinas que estimulan la inflamación crónica, como la IL-6, inhiben la expresión de las enzimas del CYP450 hepática. Así pues, la administración de un inhibidor potente de las citocinas, como tocilizumab, puede invertir la expresión del CYP450.~~

~~En estudios *in vitro* con hepatocitos humanos cultivados se ha demostrado que la IL-6 reduce la expresión de los CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4. Tocilizumab normaliza la expresión de estas enzimas.~~

~~El efecto de tocilizumab en las enzimas del CYP450 (salvo la CYP2C19 y CYP2D6) reviste importancia clínica en el caso de sustratos del CYP450 con un rango terapéutico estrecho o cuando la dosis se ajusta individualmente.~~

~~En un estudio en pacientes con AR, las concentraciones de simvastatina (CYP3A4) habían disminuido en un 57 % una semana después de administrar una dosis única de tocilizumab], hasta valores similares o ligeramente superiores a los observados en sujetos sanos.~~

~~Cuando se inicie o suspenda el tratamiento con tocilizumab, se hará el seguimiento de los pacientes que reciban medicamentos en dosis ajustadas individualmente y metabolizados por la CYP3A4, CYP1A2 o CYP2C9 (por ejemplo: atorvastatina, antagonistas del calcio, teofilina, warfarina, fenitoína, ciclosporina y benzodiazepinas), ya que quizá sea preciso~~

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**ACTEMRA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN 400 mg/20 mL**

~~ajustar las dosis de estos medicamentos para mantener su efecto terapéutico. Dada su prolongada vida media de eliminación ($t_{1/2}$), el efecto de tocilizumab en la actividad enzimática del CYP450 puede persistir varias semanas después de suspender el tratamiento.~~

2.5 Uso en poblaciones especiales**2.5.1 Embarazo**

No hay datos adecuados sobre la utilización de tocilizumab en mujeres embarazadas. En un estudio realizado en monos no se observó ningún potencial dismorfogénico, si bien se encontró con una dosis alta un mayor número de abortos espontáneos y muertes embriofetales (v. 3.3.5 *Datos preclínicos sobre seguridad - Otros efectos*). Se ignora qué importancia pueden tener estos datos para el ser humano.

No debe usarse el tocilizumab durante el embarazo a no ser que exista una necesidad médica evidente.

Parto**2.5.2 Lactancia**

Se ignora si Tocilizumab se excreta en la leche humana. Aunque se secretan inmunoglobulinas endógenas del isotipo IgG en la leche materna humana, es improbable la absorción sistémica de tocilizumab a través del amamantamiento, ya que estas proteínas se degradan rápidamente por proteólisis en el tubo digestivo. La decisión entre mantener o suspender la lactancia materna y mantener o interrumpir el tratamiento con tocilizumab se tomará teniendo en cuenta la importancia de la lactancia materna para el niño y el beneficio del tratamiento con tocilizumab para la madre.

2.5.3 Uso en pediatría

(V. 2.2.1 *Pautas posológicas especiales*.)

2.5.4 Uso en geriatría

(V. 2.2.1 *Pautas posológicas especiales* y 3.2.5 *Farmacocinética en poblaciones especiales*.)

2.5.5 Insuficiencia renal

(V. 2.2.1 *Pautas posológicas especiales* y 3.2.5 *Farmacocinética en poblaciones especiales*.)

2.5.6 Insuficiencia hepática

(V. 2.2.1 *Pautas posológicas especiales* y 3.2.5 *Farmacocinética en poblaciones especiales*.)

2.6 Reacciones adversas**2.6.1 Ensayos clínicos**

El perfil de seguridad de este apartado proviene de los datos de 4510 pacientes expuestos a tocilizumab en ensayos clínicos; la mayoría de estos pacientes habían participado en estudios

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ACTEMRA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN 400 mg/20 mL
 en AR ($n = 4009$), mientras que la experiencia restante procede de estudios en AIJp ($n = 240$), la AIJs ($n = 112$) y ACG ($n = 149$). El perfil de seguridad de tocilizumab en todas estas indicaciones es similar e indiferenciado.

Las reacciones adversas (RA) registradas en ensayos clínicos (tabla 1) se enumeran por categoría del MedDRA de órgano, aparato o sistema afectado según la importancia clínica para el paciente. Las correspondientes categorías de frecuencia de cada RA se basan en la siguiente clasificación: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) y poco frecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$).

~~Las RA se enumeran según la importancia clínica para el paciente. Definición de la frecuencia de las RA: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) y poco frecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$).~~

Tabla 1 Resumen de las RA en pacientes tratados con tocilizumab

Por órganos y sistemas	Muy frecuente	Frecuente	Poco frecuente
Infecciones e infestaciones	Infección de las vías respiratorias altas	Celulitis, herpes simple bucal, herpes zóster	Diverticulitis
Trastornos gastrointestinales		Dolor abdominal, úlceras bucales, gastritis	Estomatitis, úlcera gástrica
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Erupción, prurito, urticaria	
Trastornos del sistema nervioso		Cefalea, mareos	
Exploraciones complementarias		Aminotransferasas aumentadas, Aumento de peso	Bilirrubina total aumentada
Trastornos vasculares		Hipertensión arterial	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Leucopenia, neutropenia	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Hipercolesterolemia	Hipertrigliceridemia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	Reacción en el sitio de inyección	Edema periférico, reacciones de hipersensibilidad,	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Tos, disnea	
Trastornos oculares		Conjuntivitis	
Trastornos renales			Nefrolitiasis
Trastornos endocrinos			Hipotiroidismo

Descripción de determinadas reacciones adversas registradas en ensayos clínicos

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ACTEMRA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN 400 mg/20 mL
Artritis reumatoide

Pacientes tratados con tocilizumab I.V.:

La seguridad de tocilizumab se ha estudiado en 5 estudios de fase III controlados, doble ciegos y en sus periodos de extensión.

La *población de control* total comprendía a todos los pacientes de las fases de doble ciego de cada estudio pivotal desde la aleatorización hasta el primer cambio en el régimen de tratamiento o hasta alcanzar los 2 años. El periodo controlado fue de 6 meses en 4 estudios y de hasta 2 años en 1 estudio. En los estudios controlados doble ciegos, 774 pacientes recibieron tocilizumab 4 mg/kg + MTX, 1870 recibieron tocilizumab 8 mg/kg + MTX/otro FAME, y 288 recibieron tocilizumab 8 mg/kg en monoterapia.

El total de la *población expuesta* comprendía a todos los pacientes que recibieron al menos una dosis de tocilizumab en el periodo controlado doble ciego o en la fase de etiqueta abierta de extensión de los estudios. De los 4009 pacientes de esta población, 3577 recibieron tratamiento durante un mínimo de 6 meses; 3296, durante al menos 1 año; 2806, durante un mínimo de 2 años, y 1222, durante 3 años.

Infecciones

En los ensayos clínicos controlados de 6 meses de duración, la tasa de todas las infecciones notificadas con el tratamiento con tocilizumab 8 mg/kg + FAME fue de 127 eventos por 100 pacientes-año, versus a 112 eventos por 100 pacientes-año en el grupo placebo + FAME. En la *población expuesta total*, la tasa global de infección con tocilizumab fue de 108 eventos por 100 pacientes años de exposición.

En los ensayos clínicos controlados de 6 meses de duración, la tasa de infecciones serias (bacterianas, víricas y fúngicas) con tocilizumab 8 mg/kg + FAME fue de 5,3 eventos por 100 pacientes años de exposición, en comparación con 3,9 eventos por 100 pacientes años de exposición en el grupo placebo + FAME. En el estudio de monoterapia, la tasa de infecciones serias fue de 3,6 eventos por 100 pacientes años de exposición en el grupo de tocilizumab y de 1,5 eventos por 100 pacientes años de exposición en el grupo del MTX.

En la *población expuesta total*, la tasa global de infecciones serias fue de 4,7 eventos por 100 pacientes-año. Las infecciones serias notificadas —algunas con desenlace fatal— fueron las siguientes: neumonía, celulitis, herpes zóster, gastroenteritis, diverticulitis, septicemia y artritis bacteriana. También se han descrito casos de infecciones oportunistas.

Perforación gastrointestinal

En los ensayos clínicos controlados de 6 meses de duración, la tasa global de perforación gastrointestinal con tocilizumab fue de 0,26 eventos por 100 pacientes-año. En la *población expuesta total*, la tasa global de perforaciones gastrointestinales fue de 0,28 eventos por 100 pacientes-año. Los reportes de perforaciones gastrointestinales con tocilizumab fueron

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ACTEMRA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN 400 mg/20 mL

principalmente reportados como complicaciones de una diverticulitis, como peritonitis purulenta generalizada, perforación gastrointestinal baja, las fistulas y los abscesos.

Reacciones a la perfusión

En los ensayos clínicos controlados de 6 meses de duración, se registraron eventos adversos asociados a la perfusión (determinados eventos que tuvieron lugar durante la perfusión o en las 24 horas posteriores a la misma) en el 6,9 % de los pacientes tratados con tocilizumab 8 mg/kg + FAME y en el 5,1 % de los que recibieron placebo + FAME. Los eventos notificados durante la perfusión fueron fundamentalmente episodios de hipertensión arterial; los notificados en las 24 horas siguientes a la nperfusión consistieron en cefalea y reacciones cutáneas (exantema, urticaria). Estos eventos no limitaron el tratamiento.

La tasa de anafilaxia (observada en un total de 6/3778 pacientes) fue varias veces mayor en el grupo de 4 mg/kg que en el grupo de 8 mg/kg. En 13 de los 3778 pacientes (0,3 %) tratados con tocilizumab en los ensayos clínicos controlados y etiqueta abierta, se notificaron reacciones de hipersensibilidad clínicamente significativas asociadas a tocilizumab que requirieron suspender el tratamiento. Estas reacciones se observaron generalmente durante la segunda a la quinta perfusión de tocilizumab (v. 2.4.1 *Advertencias y precauciones generales*).

Inmunogenicidad

En los ensayos clínicos controlados de 6 meses de duración se determinó la presencia de anticuerpos anti-tocilizumab en 2876 pacientes. Se detectaron anticuerpos en 46 de ellos (1,6 %), 5 de los cuales sufrieron una reacción de hipersensibilidad médicamente significativa que llevó a la suspensión. Treinta pacientes (1,1 %) desarrollaron anticuerpos neutralizantes.

Artritis reumatoide temprana

En el estudio VI (WA19926) se evaluó a 1.162 pacientes con artritis reumatoide temprana, de moderada a grave que no habían recibido anteriormente tratamiento con MTX o con un producto biológico. Las características generales de la seguridad que se observaron en los grupos de tratamiento con tocilizumab estaban en consonancia con el conocido perfil de seguridad de tocilizumab (v. tabla 1) (v. 3.1.2 *Ensayos clínicos/Eficacia*).

Monoterapia: tocilizumab versus adalimumab

En un estudio de 24 semanas doble ciego, paralelo (monoterapia con tocilizumab en dosis de 8 mg/kg por vía I.V. cada 4 semanas [$n = 162$] en comparación con adalimumab en dosis de 40 mg por vía S.C. cada 2 semanas [$n=162$]), el perfil general de eventos adversos fue similar con tocilizumab y con adalimumab. La proporción de pacientes con eventos adversos serias estaba equilibrada en ambos grupos de tratamiento (11,7 % con tocilizumab y 9,9 % con adalimumab); los más frecuentes fueron las infecciones (3,1 % en cada grupo). Ambos tratamientos del estudio indujeron el mismo patrón de cambios en las variables de

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**ACTEMRA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN 400 mg/20 mL**

laboratorio en relación a la seguridad (disminución del recuento de neutrófilos y plaquetas, aumento de la concentración de ALT, AST y lípidos), si bien la magnitud del cambio y la frecuencia de marcadas alteraciones fue mayor con tocilizumab que con adalimumab. Cuatro (2,5 %) pacientes del grupo tocilizumab y 2 (1,2 %) del grupo adalimumab presentaron una disminución del recuento de neutrófilos de grado 3 o 4 según los CTC (criterios terminológicos comunes referentes a los eventos adversos). Once (6,8 %) pacientes del grupo tocilizumab y 5 (3,1 %) del grupo adalimumab presentaron un aumento de los niveles de ALT de grado 2 o superior según los CTC. La media del aumento del colesterol LDL respecto al basal del estudio fue de 0,64 mmol/l (25 mg/dl) en el grupo tocilizumab y de 0,19 mmol/l (7 mg/dl) en el grupo adalimumab. La seguridad observada en el grupo tocilizumab estaba en consonancia con el perfil de seguridad conocido de tocilizumab, y no se observaron reacciones adversas nuevas o inesperadas (v. tabla 1) (v. 3.1.2 *Ensayos clínicos/Eficacia*).

Pacientes tratados con tocilizumab S.C.:

La seguridad de tocilizumab S.C. en la AR se investigó en el estudio SC-I, en el que se compararon la eficacia y la seguridad de tocilizumab S.C. en dosis semanales de 162 mg con el tocilizumab I.V. en dosis de 8 mg/kg en 1262 sujetos adultos con AR. Todos los pacientes del estudio recibieron FAME no biológicos como tratamiento de base. La seguridad e inmunogenicidad de tocilizumab administrado por vía S.C. concordaba con el perfil de seguridad conocido de tocilizumab I.V.; no se observaron reacciones adversas nuevas o inesperadas (v. tabla 1). La frecuencia de reacciones en el sitio de inyección (RSI) fue mayor en los grupos de administración S.C. que con las inyecciones S.C. de placebo en los grupos de administración I.V. (v. 3.1.2 *Ensayos clínicos/Eficacia*)

Reacciones en el sitio de inyección (RSI)

Durante el periodo controlado de 6 meses del estudio SC-I, la frecuencia de reacciones en el sitio de inyección fue del 10,1 % (64/631) y del 2,4 % (15/631) con las inyecciones semanales de tocilizumab S.C. y de placebo S.C. (grupo de tocilizumab I.V.), respectivamente. La severidad de estas reacciones en el sitio de la inyección (eritema, prurito, dolor y hematoma) fue de leve a moderada. La mayoría se resolvieron sin tratamiento y en ningún caso fue necesario suspender la administración del fármaco.

Inmunogenicidad

En el estudio SC-I se realizaron pruebas para detectar anticuerpos anti- tocilizumab en el periodo controlado de 6 meses a un total de 625 pacientes tratados con tocilizumab en dosis de 162 mg por semana. Cinco pacientes (0,8 %) desarrollaron anticuerpos anti-tocilizumab, y todos ellos presentaban anticuerpos neutralizantes anti- tocilizumab.

Se analizó la presencia de anticuerpos anti- tocilizumab en 1454 pacientes de la población total expuesta a tocilizumab S.C.: 13 pacientes (0,9 %) presentaron anticuerpos anti-tocilizumab, y 12 de ellos (0,8 %) desarrollaron anticuerpos neutralizantes anti-tocilizumab.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**ACTEMRA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN 400 mg/20 mL**

No se observó ninguna correlación entre la aparición de anticuerpos y la respuesta clínica o las reacciones adversas

Arteritis de células gigantes

La seguridad de tocilizumab s.c se ha estudiado en un estudio de fase III (WA28119) con 251 pacientes con ACG. La duración total en pacientes-año en la población global de exposición a tocilizumab fue de 138,5 pacientes-años durante la fase doble ciego placebo controlada del estudio, de 12 meses de duración. El perfil general de seguridad observado en los grupos de tratamiento con tocilizumab fue consistente con el perfil de seguridad conocido de tocilizumab (v. tabla 1) (v. 3.1.2 *Ensayos clínicos/Eficacia*).

Infecciones

La tasa de eventos de infección/infección grave estaba equilibrada entre el grupo de administración semanal de tocilizumab (200,2/9,7 eventos por 100 pacientes-año), el grupo de placebo más 26 semanas de prednisona con retiro gradual de la dosis [en lo sucesivo «prednisona durante 26 semanas»] (156,0/4,2 eventos por 100 pacientes-año) y el grupo de placebo más 52 semanas de prednisona con reducción gradual de la dosis [en lo sucesivo «prednisona durante 52 semanas»] (210,2/12,5 eventos por 100 pacientes-año).

Artritis idiopática juvenil poliarticular

El perfil de seguridad de tocilizumab se estudió en 240 pacientes pediátricos con AIJp. En el estudio WA19977, 188 pacientes (2-17 años) fueron tratados con tocilizumab i.v.; en el estudio WA28117, 52 pacientes (1-17 años) fueron tratados con tocilizumab s.c. La exposición total a tocilizumab en la población global de exposición en la AIJp fue de 184,4 años-paciente con tocilizumab i.v. y de 50,4 años-paciente con tocilizumab s.c. En general, el perfil de seguridad observado en pacientes con AIJp fue coherente con el conocido perfil de seguridad de tocilizumab, con la excepción de las RSI (v. tabla 1). La frecuencia de RSI que presentaron los pacientes con AIJp después de la aplicación de inyecciones de tocilizumab s.c. fue mayor que en los pacientes adultos con AR (v. Reacciones adversas)

Infecciones

Las infecciones son los eventos observados con mayor frecuencia en la AIJp. La tasa de infecciones en la población expuesta total fue de 163,7 por 100 pacientes-año. Los eventos observados más frecuentemente fueron rinofaringitis y las infecciones de las vías respiratorias altas. La tasa de infecciones serias fue numéricamente superior en los pacientes con un peso inferior a 30 kg tratados con tocilizumab 10 mg/kg (12,2 por 100 paciente-años) en comparación con los pacientes con un peso ≥ 30 kg, tratados con tocilizumab 8 mg/kg (4,0 por 100 pacientes-año). La incidencia de infecciones que implicaron la suspensión de la administración fue también numéricamente mayor en los pacientes con un peso inferior a 30 kg tratados con tocilizumab 10 mg/kg (21,4 %) que en los pacientes con un peso ≥ 30 kg, tratados con tocilizumab 8 mg/kg (7,6 %). La tasa de infección en pacientes con AIJp

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ACTEMRA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN 400 mg/20 mL tratados con tocilizumab s.c. fue comparable a la observada en los pacientes con AIJp tratados con tocilizumab i.v.

Reacciones a la perfusión

En los pacientes con AIJp, las reacciones relacionadas con la perfusión de tocilizumab I.V., se definieron como todos los eventos que tuvieron lugar durante una perfusión o en las 24 horas posteriores a ésta. En el total de la población expuesta a tocilizumab, 11 pacientes (5,9 %) presentaron reacciones relacionadas con la perfusión y 38 pacientes (20,2 %) presentaron un evento en un plazo de 24 horas desde la perfusión. Los eventos más frecuentes que se produjeron durante la perfusión fueron cefalea, náuseas e hipotensión arterial; los que ocurrieron más frecuentemente en las 24 horas siguientes a la perfusión fueron los mareos e hipotensión arterial. En general, las reacciones adversas observadas durante la perfusión o en las 24 horas siguientes a ésta fueron de naturaleza similar a las observadas en pacientes con AR y con AIJs (v. *Reacciones adversas*).

No se notificaron reacciones de hipersensibilidad clínicamente significativas asociadas a tocilizumab y que requirieran suspender el tratamiento.

Reacciones en el sitio de la inyección

El 28,8% (15/52) de los pacientes con AIJp presentaron RSI al tocilizumab s.c. Estas RSI se registraron en el 44% de los pacientes con un peso >30 kg en comparación con el 14,8% de los pacientes con un peso inferior a 30 kg. Las RSI más frecuentes fueron: eritema en el lugar de la inyección, edema, hematoma, dolor y prurito. Todas las RSI se notificaron como eventos de grado 1 no serias, y ninguna de ellas motivó la suspensión del tratamiento o la interrupción de la administración.

Inmunogenicidad

En los dos estudios realizados en pacientes con AIJp, un total de 4 pacientes (0,5% [1/188] en el estudio de tocilizumab i.v. WA19977 y 5,8% [3/52] en el estudio de tocilizumab s.c. WA28117) presentaron anticuerpos anti-tocilizumab neutralizantes sin que se produjera ninguna reacción de hipersensibilidad grave o clínicamente significativa. De estos 4 pacientes, 2 se retiraron del estudio posteriormente. No se observó ninguna correlación entre la aparición de anticuerpos y la respuesta clínica o los eventos adversos.

Artritis idiopática juvenil sistémica

El perfil de seguridad del tocilizumab en la AIJs se ha estudiado en 63 pacientes pediátricos. En el estudio WA18221 (ensayo de 12 semanas de duración y prolongación a largo plazo), 112 pacientes (edad de 2-17 años) fueron tratados con tocilizumab i.v.; en el estudio WA28118 (ensayo de 52 semanas de duración), 51 pacientes (de 1-17 años) fueron tratados con tocilizumab s.c.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**ACTEMRA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN 400 mg/20 mL**

En general, los tipos de reacciones adversas en pacientes con AIJs fueron similares a los observados en pacientes con AR (v. *Reacciones adversas*, más atrás).

Infecciones

En el ensayo controlado de 12 semanas (Estudio WA18221), la tasa global de infecciones fue de 344,7 por 100 pacientes-año en el grupo de tocilizumab i.v. y de 287,0 por 100 pacientes-año en el grupo placebo. En el estudio de extensión abierto (parte II), la tasa global de infecciones fue similar, de 306,6 por 100 pacientes-año.

En el ensayo controlado de 12 semanas (Estudio WA18221), la tasa de infecciones serias en el grupo de tocilizumab i.v. fue de 11,5 por 100 pacientes-año. En el estudio de extensión abierto en curso, la tasa global de infecciones serias se mantuvo estable, y fue de 11,3 por 100 pacientes-año. Las infecciones serias notificadas fueron similares a las observadas en pacientes con AR, con la adición de varicela y otitis media.

La tasa de infección en pacientes con AIJs tratados con tocilizumab s.c. fue comparable a la encontrada en los pacientes con AIJs tratados con tocilizumab i.v.

Reacciones a la perfusión

En los pacientes con AIJs, las reacciones relacionadas con la perfusión se definieron como todos los eventos que tuvieron lugar durante una perfusión con tocilizumab i.v. o en las 24 horas posteriores a ésta. En el ensayo comparativo de 12 semanas (estudio WA18221), en el 4,0 % de los pacientes del grupo de tocilizumab se registraron eventos durante la perfusión; un evento (angioedema) se consideró grave y potencialmente mortal, y se retiró el tratamiento del estudio a este paciente.

En la experiencia del ensayo controlado de 12 semanas, el 16 % de los pacientes del grupo de tocilizumab i.v. y el 5,4 % de los pacientes del grupo de placebo presentaron un evento en un plazo de 24 horas desde la perfusión. En el grupo tocilizumab, los eventos registrados fueron, entre otros, los siguientes: exantema, urticaria, diarrea, molestias epigástricas, artralgias y cefalea. Uno de estos eventos (urticaria) se consideró grave.

Se notificaron reacciones de hipersensibilidad clínicamente significativas asociadas a tocilizumab y que requirieron la suspensión del tratamiento en 1 de los 112 pacientes (menos del 1 %) tratados con tocilizumab en las fases controlada y abierta del ensayo clínico.

Reacciones en el sitio de inyección (RSI)

En el estudio WA28118, el 41,2% (21/51) de los pacientes con AIJs presentaron RSI al tocilizumab s.c. Las RSI más frecuentes fueron el eritema, el prurito, el dolor y la hinchazón en el lugar de inyección. La mayoría de las RSI notificadas fueron eventos de grado 1, ninguna de las RSI notificadas fue grave y ninguna RSI motivó la retirada del tratamiento o la interrupción de la administración.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ACTEMRA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN 400 mg/20 mL

Inmunogenicidad

En el basal del estudio WA28118 se realizaron pruebas a los 112 pacientes para detectar la presencia de anticuerpos anti- tocilizumab. Dos pacientes desarrollaron anticuerpos anti-tocilizumab; uno de ellos sufrió una reacción de hipersensibilidad que implicó la suspensión. En el estudio WA28118, 46 de los 51 (90,2 %) pacientes a los que se les realizaron pruebas para detectar la presencia de anticuerpos anti-tocilizumab al inicio del estudio contaban con al menos un resultado de las pruebas de detección posteriores al inicio. Ningún paciente desarrolló anticuerpos anti-tocilizumab tras el inicio del estudio.

Alteraciones analíticas**Alteraciones hemáticas:*****Neutrófilos***

No hubo una relación clara entre la disminución del recuento de neutrófilos hasta valores inferiores a $1 \times 10^9/l$ y la aparición de infecciones serias en ninguna de las indicaciones.

Artritis reumatoide***Administración I.V.:***

En los ensayos controlados de 6 meses de duración, se observó una disminución en el recuento de neutrófilos hasta valores inferiores a $1 \times 10^9/l$ en el 3,4 % de los pacientes tratados con tocilizumab 8 mg/kg + FAME, en comparación con menos del 0,1 % de los pacientes que recibieron placebo + FAME. Aproximadamente la mitad de los casos de RAN inferior a $1 \times 10^9/l$ tuvieron lugar en un plazo de 8 semanas desde el inicio del tratamiento. Se notificaron casos de disminución hasta valores inferiores a $0,5 \times 10^9/l$ en el 0,3 % de los pacientes que recibieron tocilizumab 8 mg/kg + FAME (v. 2.2 *Posología y forma de administración* y 2.4.1 Advertencias y precauciones generales ~~2.4.4 Pruebas de laboratorio~~).

En el total de la *población de control* y el total de la *población expuesta*, el patrón y la incidencia de la disminución del recuento de neutrófilos se mantuvieron en consonancia con los observados en los ensayos clínicos controlados de 6 meses de duración.

Administración S.C.:

Durante el control de laboratorio de rutina que se llevó a cabo en el período controlado de 6 meses de tocilizumab en el ensayo clínico SC-I, se observó una disminución en el recuento de neutrófilos hasta valores inferiores a $1 \times 10^9/l$ en el 2,9 % de los pacientes tratados con tocilizumab en dosis de 162 mg S.C. 1 vez por semana.

Arteritis de células gigantes

Durante el control de laboratorio de rutina en la fase placebo controlada, doble ciego de 12 meses de duración, del estudio de tocilizumab WA28119, se observó una disminución del

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ACTEMRA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN 400 mg/20 mL
recuento de neutrófilos hasta valores inferiores a $1 \times 10^9/l$ en el 4 % de los pacientes del grupo tratado con tocilizumab S.C. una vez por semana. Esto no se observó en ninguno de los grupos que recibieron tratamiento con placebo más prednisona con reducción gradual de la dosis.

Artritis idiopática juvenil poliarticular

Durante el control analítico ordinario en la población global de exposición al tocilizumab, se observó una disminución de la cifra de neutrófilos hasta valores inferiores a $1 \times 10^9/l$ en el 3,7 % de los pacientes tratados con tocilizumab i.v. y en el 15,4% de los pacientes tratados con tocilizumab s.c.

Artritis idiopática juvenil sistémica

Durante el control de laboratorio de rutina en el ensayo controlado de 12 semanas (estudio WA18221), se observó una disminución del recuento de neutrófilos hasta menos de $1 \times 10^9/l$ en el 7 % de los pacientes del grupo tocilizumab y en ningún paciente del grupo placebo.

En el estudio de extensión abierto (estudio WA18221), se registró una disminución del recuento de neutrófilos hasta valores inferiores a $1 \times 10^9/l$ en el 15 % de los pacientes del grupo de tocilizumab i.v.

En el estudio sin enmascaramiento de 52 semanas de duración (estudio WA28118), se observó una disminución de la cifra de neutrófilos hasta valores inferiores a $1 \times 10^9/L$ en el 23,5% de los pacientes tratados con tocilizumab s.c.

Plaquetas**Artritis reumatoide*****Administración I.V.:***

En los ensayos controlados de 6 meses de duración, se registró una disminución del recuento de plaquetas hasta valores inferiores a $100 \times 10^3/\mu l$ en el 1,7 % de los pacientes tratados con tocilizumab 8 mg/kg + FAME convencionales, en comparación con menos del 1 % de los pacientes que recibieron placebo + FAME convencionales, sin eventos hemorrágicos asociados (v. 2.2 Posología y forma de administración y 2.4.1 Advertencias y precauciones generales ~~2.4.4 Pruebas de laboratorio~~).

En la *población de control total* y la *población expuesta total*, el patrón y la incidencia de la disminución del recuento de plaquetas se mantuvieron en consonancia con los observados en los ensayos clínicos controlados de 6 meses.

Administración S.C.:

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**ACTEMRA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN 400 mg/20 mL**

Durante el control de laboratorio de rutina realizado en el período controlado de 6 meses de tocilizumab en el ensayo clínico SC-I, en ningún paciente disminuyó el recuento de plaquetas hasta $\leq 50 \times 10^3/\mu\text{L}$.

Arteritis de células gigantes

Durante el control de laboratorio de rutina en la fase placebo controlada, doble ciego y 12 meses de duración, del estudio de tocilizumab WA28119, un paciente (1 %, 1/100) del grupo tratado con tocilizumab S.C. una vez por semana presentó un episodio único y pasajero de disminución del recuento de plaquetas hasta un valor inferior a $100 \times 10^3/\mu\text{L}$ sin presentar eventos hemorrágicos asociados. No se observó una reducción del recuento de plaquetas hasta valores inferiores a $100 \times 10^3/\mu\text{L}$ en ninguno de los grupos tratados con placebo más prednisona con reducción gradual de la dosis.

Artritis idiopática juvenil poliarticular

Durante el control de laboratorio de rutina en la población total expuesta a tocilizumab, el 1 % de los pacientes tratados con tocilizumab I.V., presentaron una disminución del recuento de plaquetas hasta $\leq 50 \times 10^3/\mu\text{L}$, sin eventos hemorrágicos asociados; esto no ocurrió en ningún paciente tratado con tocilizumab s.c.

Artritis idiopática juvenil sistémica

Durante el control de laboratorio de rutina en el ensayo controlado de 12 semanas (estudio WA18221), el 3 % de los pacientes del grupo placebo y el 1 % en el grupo de tocilizumab i.v. presentaron una disminución del recuento de plaquetas hasta $\leq 100 \times 10^3/\mu\text{L}$.

En el estudio de extensión abierto (WA18221), se registró una disminución en el recuento de plaquetas hasta valores inferiores a $100 \times 10^3/\mu\text{L}$ en el 3 % de los pacientes del grupo de tocilizumab i.v., sin eventos hemorrágicos asociados.

En el ensayo sin enmascaramiento de 52 semanas de duración (estudio WA28118), se registró una disminución de la cifra de plaquetas hasta valores inferiores a $100 \times 10^3/\mu\text{L}$ en el 2 % de los pacientes tratados con tocilizumab s.c.

Elevación de niveles de las enzimas hepáticas**Artritis reumatoide*****Administración I.V.:***

Durante los ensayos controlados de 6 semanas de duración, se observaron elevaciones transitorias de la concentración de ALT y AST hasta valores más de 3 veces por encima del LSN en el 2,1 % de los pacientes que recibieron tocilizumab 8 mg/kg, en comparación con el 4,9 % de los pacientes tratados con MTX, y en el 6,5 % de los pacientes tratados con tocilizumab 8 mg/kg + FAME en comparación con el 1,5 % de los pacientes que recibieron placebo + FAME. La adición de fármacos potencialmente hepatotóxicos (como el MTX) a la

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ACTEMRA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN 400 mg/20 mL

monoterapia con tocilizumab dio lugar a una mayor frecuencia de estas elevaciones. Se observaron elevaciones de los niveles de ALT y AST hasta valores más de 5 veces por encima del LSN en el 0,7 % de los pacientes que recibieron tocilizumab en monoterapia y en el 1,4 % de los pacientes tratados con tocilizumab + FAME; en la mayoría de estos casos se suspendió el tratamiento con tocilizumab (v. 2.2 *Posología y forma de administración* y 2.4.1 *Advertencias y precauciones generales* 2.4.4 *Pruebas de laboratorio*). ~~Estas elevaciones no se asociaron a ningún aumento clínicamente significativo de la bilirrubina directa, ni tampoco a signos clínicos de hepatitis o de insuficiencia hepática.~~ Durante el control de laboratorio de rutina, la incidencia de una bilirrubina indirecta por encima del LSN fue del 6,2 % en los pacientes que recibieron tocilizumab 8 mg/kg + FAME en la *población total de control*.

En la *población de control total* y la *población expuesta total*, el patrón y la incidencia de elevaciones de ALT y AST se mantuvieron en consonancia con los observados en los ensayos clínicos controlados de 6 meses.

En el estudio VI, los pacientes adultos con AR temprana activan (media de la duración de la enfermedad ≤ 6 meses) de moderada a grave que no habían recibido previamente MTX presentaron más elevaciones transitorias de ALT hasta valores más de 3 veces por encima del LSN en comparación con la *población total de control*. Esto se observó en los pacientes tratados con tocilizumab y en los pacientes que recibieron MTX en monoterapia.

En el estudio WA25204, de los 1538 pacientes con AR de moderada a grave (v. 3.1.2 Ensayos clínicos/Eficacia) y que fueron tratados con tocilizumab, se registraron elevaciones de la ALT o la AST >3 veces por encima del LSN en el 5,3% y el 2,2% de los pacientes, respectivamente. Se notificó un evento grave de hepatitis inducida por fármacos con hiperbilirrubinemia asociado al tratamiento con tocilizumab (v. 2.4.1 Advertencias y precauciones generales).

Administración S.C.:

Durante el control de laboratorio de rutina que se realizó en el período controlado de 6 meses de tocilizumab del ensayo clínico SC-I, se observó con la administración S.C. semanal una elevación de la concentración de ALT o AST hasta valores 3 o más veces por encima del LSN en el 6,5 % y el 1,4 % de los pacientes, respectivamente.

Arteritis de células gigantes

Durante el control de laboratorio de rutina en la fase placebo controlada, doble ciego y de 12 meses de duración, del estudio de tocilizumab WA28119, se observó una elevación de la ALT hasta valores 3 o más veces por encima del LSN en el 3 % de los pacientes del grupo de administración semanal de tocilizumab por vía S.C., en comparación con el 2 % en el grupo de placebo más prednisona durante 52 semanas, y ningún paciente en el grupo del placebo

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**ACTEMRA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN 400 mg/20 mL**

más prednisona durante 26 semanas. Se observó una elevación de la AST hasta valores más de 3 veces por encima del LSN en el 1 % de los pacientes del grupo de administración semanal de tocilizumab por vía S.C., en comparación con ningún paciente en cualquiera de los grupos de placebo más prednisona con reducción gradual de la dosis.

Artritis idiopática juvenil poliarticular

Durante el control de laboratorio de rutina en el total de la población expuesta a tocilizumab, se observó un aumento de la concentración de ALT o AST hasta valores 3 o más veces por encima del LSN en el 3,7 % y en menos del 1 % de los pacientes tratados con tocilizumab i.v. y en el 9,6 % y 3,8 % de los pacientes tratados con tocilizumab s.c., respectivamente.

Artritis idiopática juvenil sistémica

Durante el control de laboratorio de rutina en el ensayo controlado de 12 semanas (estudio WA18221), se produjo una elevación de la concentración de ALT o AST hasta valores 3 o más veces por encima del LSN en el 5 % y 3 % de los pacientes del grupo de tocilizumab, respectivamente, y en el 0 % de los pacientes del grupo del placebo.

En el estudio de extensión abierto (WA18221), la elevación de la ALT o la AST hasta valores 3 o más veces por encima del LSN se registró en el 12 % y el 4 % de los pacientes, respectivamente, en el grupo de tocilizumab i.v.

En el ensayo sin enmascaramiento de 52 semanas de duración (estudio WA28118), se produjo una elevación de la concentración de ALT o AST ≥ 3 veces por encima del LSN en el 9,8 % y el 4,0 % de los pacientes tratados con tocilizumab s.c., respectivamente

Elevaciones de los parámetros lipídicos**Artritis reumatoide*****Administración I.V.:***

Durante el control de laboratorio de rutina en los ensayos controlados de 6 meses, se observaron elevaciones de los parámetros lipídicos (colesterol total, LDL, HDL y triglicéridos) en pacientes tratados con tocilizumab. Aproximadamente el 24 % de los pacientes que recibieron tocilizumab en ensayos clínicos presentaron elevaciones sostenidas del colesterol total hasta valores superiores a 6,2 mmol/l (240 mg/dl), y el 15 % presentaron un aumento sostenido del colesterol LDL hasta valores $\geq 4,1$ mmol/l (160 mg/dl).

En la mayoría de los pacientes no aumentaron los índices aterogénicos, y las elevaciones del colesterol total respondieron al tratamiento con hipolipemiantes.

En el total de la *población de control* y el total de la *población expuesta*, el patrón y la incidencia de elevaciones de los parámetros lipídicos se mantuvieron en consonancia con los observados en los ensayos clínicos controlados de 6 meses.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**ACTEMRA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN 400 mg/20 mL***Administración S.C.:*

Durante el control de laboratorio de rutina realizado en el periodo controlado de 6 meses de tocilizumab en el ensayo clínico SC-I, el 19 % de los pacientes tratados con tocilizumab S.C. una vez por semana presentaron una elevación sostenida del colesterol total hasta valores superiores a 6,2 mmol/l (240 mg/dl), y el 9 % mostraron una elevación sostenida del colesterol LDL hasta valores $\geq 4,1$ mmol/l (160 mg/dl) con la administración S.C. semanal.

Arteritis de células gigantes

Durante el control de laboratorio de rutina en la fase placebo controlada, doble ciego y 12 meses de duración, del estudio de tocilizumab WA28119, el 29 % de los pacientes presentaron una elevación del colesterol total hasta cifras superiores a 6,2 mmol/l (240 mg/dl), y el 12 % presentaron un aumento del colesterol LDL hasta valores $\geq 4,1$ mmol/l (160 mg/dl) en el grupo tratado con tocilizumab S.C. una vez por semana.

Artritis idiopática juvenil poliarticular

Durante el control de laboratorio de rutina en el estudio de tocilizumab i.v. WA199777, el 3,4 % y el 10,4% de los pacientes presentaron después del inicio del estudio una elevación de la cifra de colesterol LDL hasta un valor ≥ 130 mg/dl y de la cifra de colesterol total hasta un valor de ≥ 200 mg/dl en algún momento del tratamiento del estudio, respectivamente. En el estudio del tocilizumab s.c. WA28117, el 14,3% y el 12,8% de los pacientes presentaron después del inicio del estudio una elevación de la cifra de colesterol LDL hasta un valor ≥ 130 mg/dl y de la cifra de colesterol total hasta un valor ≥ 200 mg/dl en algún momento del tratamiento del estudio, respectivamente.

Artritis idiopática juvenil sistémica

Durante el control de laboratorio de rutina en el ensayo controlado de 12 semanas (estudio WA18221), el 13,4% y el 33,3% de los pacientes presentaron después del inicio del estudio una elevación de la cifra de colesterol LDL hasta valores ≥ 130 mg/dl y de la cifra de colesterol total hasta valores ≥ 200 mg/dl, respectivamente.

En el estudio de prolongación sin enmascaramiento (WA18221), el 13,2 % y el 27,7 % de los pacientes presentaron después del inicio del estudio una elevación de la cifra de colesterol LDL hasta valores ≥ 130 mg/dl y de la cifra de colesterol total hasta valores ≥ 200 mg/dl, respectivamente.

En el ensayo sin enmascaramiento de 52 semanas de duración (WA28118), el 23,4 % y el 35,4 % de los pacientes presentaron después del inicio del estudio una elevación de la cifra de colesterol LDL hasta valores ≥ 130 mg/dl y de la cifra de colesterol total hasta valores ≥ 200 mg/dl, respectivamente.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ACTEMRA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN 400 mg/20 mL

2.6.2 Experiencia poscomercialización**2.6.3 Poscomercialización**

~~El perfil de seguridad en la experiencia desde la comercialización es coherente con los datos de ensayos clínicos, con la excepción de los reportes de casos de anafilaxia fatal durante el tratamiento con tocilizumab I.V. (v. 2.3 Contraindicaciones y 2.4.1 Advertencias y precauciones generales). Se han descrito casos de Síndrome de Stevens Johnson durante el tratamiento con tocilizumab~~

Se han identificado las siguientes reacciones adversas en la experiencia poscomercialización con el tocilizumab (tabla 1a), teniendo en cuenta notificaciones espontáneas de casos, casos publicados y casos procedentes de programas de estudios observacionales. Las reacciones adversas se enumeran por categoría del MedDRA de órgano, aparato o sistema afectado, y la estimación de la categoría de frecuencia correspondiente a cada reacción adversa se basa en la siguiente clasificación: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$), muy rara ($< 1/10\ 000$).

Tabla 1a: Reacciones adversas registradas en la experiencia poscomercialización

Reacción adversa (MedDRA)	Incidencia ⁴	Categoría de frecuencia
Trastornos del sistema inmunitario		
Anafilaxia (mortal) ^{1, 2}	No observada en ensayos clínico	Rara
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Síndrome de Stevens-Johnson ³	No observado en ensayos clínico	Rara
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		
Hipofibrinogenemia	1,3 por 100 años-paciente	Frecuente
Trastornos hepatobiliares		
Lesión hepática inducida por fármacos	0,2 por 100 años-paciente	Rara
Hepatitis	0,035 por 100 años-paciente	Rara
Insuficiencia hepática	0,004 por 100 años-paciente	Muy rara
Ictericia ³	No observada en ensayos clínicos	Rara

¹ V. 2.3 Contraindicaciones.² V. 2.4.1 Advertencias y precauciones generales.

³ Esta reacción adversa se identificó a través de la farmacovigilancia, pero no se observó en ensayos clínicos. Se hizo una estimación de la categoría de frecuencia como el límite superior del intervalo de confianza del 95 % calculado tomando como base el número total de pacientes expuestos al TCZ en ensayos clínicos.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ACTEMRA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN 400 mg/20 mL

⁴ Tasa de incidencia calculada tomando como base datos de todos los pacientes expuestos obtenidos en ensayos clínicos finalizados pertinentes para todas las indicaciones.

2.7 Sobredosis

Son pocos los datos disponibles sobre la sobredosis de tocilizumab. Se ha notificado un caso de sobredosis accidental en el que un paciente con mieloma múltiple recibió una dosis única de 40 mg/kg I.V. No se observaron reacciones adversas. No se registraron reacciones adversas serias en voluntarios sanos que recibieron una dosis única de hasta 28 mg/kg, I.V., aunque sí se observó una neutropenia limitante de la dosis.

2.8 Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

En los análisis farmacocinéticos poblacionales no se detectó ningún efecto del MTX, los antiinflamatorios no esteroides (AINE) o los corticoides en el aclaramiento del tocilizumab en pacientes con AR. En los pacientes con ACG, no se observó ningún efecto de la dosis acumulada de corticoides en la exposición al tocilizumab.

La administración concomitante de una dosis única de 10 mg/kg de tocilizumab con 10-25 mg de MTX 1 vez por semana no tuvo ningún efecto clínicamente importante en la exposición al MTX.

No se ha estudiado el tocilizumab en combinación con otros FAME biológicos.

Las citocinas que estimulan la inflamación crónica, como la IL-6, inhiben la expresión de las enzimas del CYP450 hepático. Así pues, la administración de un inhibidor potente de las citocinas, como el tocilizumab, puede invertir la expresión del CYP450.

En estudios *in vitro* con hepatocitos humanos cultivados se ha demostrado que la IL-6 reduce la expresión de la CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4. El tocilizumab normaliza la expresión de estas enzimas.

El efecto del tocilizumab en las enzimas del CYP450 (salvo la CYP2C19 y CYP2D6) reviste importancia clínica en el caso de sustratos del CYP450 con un índice terapéutico estrecho o cuando la dosis se ajusta individualmente.

En un estudio en pacientes con AR, las concentraciones de simvastatina (CYP3A4) habían disminuido en un 57 %, una semana después de administrar una dosis única de tocilizumab, hasta valores similares o ligeramente superiores a los observados en sujetos sanos.

Cuando se inicie o suspenda el tratamiento con tocilizumab, se hará el seguimiento de los pacientes que reciban medicamentos en dosis ajustadas individualmente y metabolizados por la CYP3A4, CYP1A2 o CYP2C9 (por ejemplo: atorvastatina, antagonistas del calcio, teofilina, warfarina, fenitoína, ciclosporina y benzodiacepinas), ya que quizá sea preciso ajustar las dosis de estos medicamentos para mantener su efecto terapéutico. Dada su

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ACTEMRA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN 400 mg/20 mL prolongada semivida de eliminación ($t_{1/2}$), el efecto del tocilizumab en la actividad enzimática del CYP450 puede persistir varias semanas después de suspender el tratamiento.

3. PROPIEDADES Y EFECTOS FARMACOLÓGICOS**3.1 Propiedades farmacodinámicas**

En estudios clínicos con el tocilizumab en pacientes con AR se observaron descensos rápidos de la proteína C-reactiva (PCR), la velocidad de sedimentación globular (VHS), y la proteína amiloide A plasmática y el fibrinógeno. Se observó un aumento de la concentración de hemoglobina debido a que el tocilizumab reduce los efectos mediados por la IL-6 sobre la producción de hepcidina y esto incrementa la disponibilidad del hierro.

En el estudio WA28119, se observaron reducciones rápidas similares de la PCR y la VHS, junto a leves aumentos de la concentración de hemoglobina corpuscular media.

En sujetos sanos que recibieron dosis de tocilizumab de 2-28 mg/kg, la RAN descendió al nivel más bajo al cabo de 3-5 días de la administración. Después, el recuento de neutrófilos retornó al valor inicial de forma dependiente de la dosis. En los pacientes con AR y con ACG, el patrón de la RAN tras la administración de tocilizumab fue similar (v. 2.4.1 Advertencias y precauciones generales v. 2.4.4 Pruebas de laboratorio).

3.1.1 Mecanismo de acción

Tocilizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado recombinante de la subclase de las inmunoglobulinas (Ig) IgG₁, dirigido contra el receptor de la interleucina 6 (IL-6) humana. Tocilizumab se une tanto a los receptores solubles de la IL-6 (sIL-6R) como a los receptores de membrana (mIL-6R), y se ha constatado que inhibe la transmisión de señales mediadas por sIL-6R y por mIL-6R. La IL-6 es una citocina multifuncional, producida por diversos tipos celulares que intervienen en funciones paracrinias locales y en la regulación de procesos sistémicos fisiológicos y patológicos, como la inducción de la secreción de inmunoglobulinas, la activación de linfocitos T, la inducción de proteínas hepáticas de fase aguda y la estimulación de la hematopoyesis. Se ha implicado a la IL-6 en la patogenia de enfermedades como patologías inflamatorias, osteoporosis y neoplasias.

Es posible que tocilizumab afecte a las defensas del huésped contra infecciones y neoplasias. No se sabe qué función desempeña la inhibición del receptor de IL-6 en el desarrollo de neoplasias.

3.1.2 Ensayos clínicos/Eficacia**Artritis reumatoide**

Se ha evaluado la eficacia de tocilizumab administrado por vía I.V. en el alivio de los síntomas y signos de la AR en 5 estudios randomizados, multicéntricos y doble ciegos. Para participar en los estudios I-V, los pacientes debían tener al menos 18 años, presentar una AR activa diagnosticada conforme a los criterios del American College of Rheumatology (ACR)

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ACTEMRA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN 400 mg/20 mL
y tener al menos 8 articulaciones dolorosas a la palpación y 6 articulaciones inflamadas en la evaluación inicial.

Se administró tocilizumab por vía I.V. cada 4 semanas como monoterapia (estudio I) y en combinación con MTX (estudios II, III, V) o con otros FAME (estudio IV).

En el estudio I se evaluó a 673 pacientes que no habían sido tratados con MTX en los 6 meses anteriores a la aleatorización y que no habían suspendido anteriormente un tratamiento con MTX por padecer efectos tóxicos clínicamente importantes o por falta de respuesta. La mayoría de los pacientes (67 %) no habían recibido previamente MTX. Se administraron dosis de tocilizumab 8 mg/kg cada 4 semanas como monoterapia. El grupo de comparación recibió MTX 1 vez por semana (dosis ajustada desde 7,5 mg hasta un máximo de 20 mg 1 vez por semana, durante un periodo de 8 semanas). El endpoint primario fue la proporción de pacientes con una respuesta ACR20 en la semana 24.

En el estudio II, un ensayo de 2 años de duración, se evaluó a 1196 pacientes con una respuesta clínica insuficiente a MTX. Se administraron dosis de tocilizumab 4 u 8 mg/kg o placebo cada 4 semanas como tratamiento ciego durante 52 semanas, en combinación con MTX estable (10-25 mg 1 vez por semana). El endpoint primario en la semana 24 fue la proporción de pacientes con respuesta ACR20. En la semana 52, los endpoints secundarios fueron la prevención del daño articular y la mejoría de la función física.

En el estudio III se evaluó a 623 pacientes con una respuesta clínica insuficiente a MTX. Se administraron dosis de tocilizumab 4 u 8 mg/kg o placebo cada 4 semanas, en combinación con MTX estable (10-25 mg 1 vez por semana). En el estudio IV se evaluó a 1220 pacientes con una respuesta insuficiente a los tratamientos reumatológicos que estaban recibiendo en aquel momento, que incluían uno o más FAME. Se administraron dosis de tocilizumab 8 mg/kg o placebo cada 4 semanas, en combinación con un FAME estable. En el estudio V se evaluó a 499 pacientes con una respuesta clínica insuficiente o intolerancia a uno o más tratamientos anti-TNF. Se suspendió el delante- TNF antes de la aleatorización. Se administraron dosis de tocilizumab 4 u 8 mg/kg o placebo cada 4 semanas, en combinación con MTX estable (10-25 mg 1 vez por semana). El endpoint primario de los estudios III-V fue la proporción de pacientes con respuesta ACR20 en la semana 24.

En la tabla 2 se muestra el porcentaje de pacientes que lograron respuestas ACR 20, 50 y 70 en los estudios I-V.

La eficacia de tocilizumab administrado por vía S.C. se evaluó en un estudio multicéntrico, controlado, doble ciego, en pacientes con AR activa. Para participar en este estudio (SC-I), los pacientes debían tener más de 18 años, presentar una AR activa diagnosticada conforme a los criterios del ACR y tener al menos 4 articulaciones dolorosas a la palpación y 4 articulaciones inflamadas en la evaluación inicial. Todos los pacientes recibieron FAME no biológicos como tratamiento de base.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**ACTEMRA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN 400 mg/20 mL**

En el estudio SC-I se evaluó a pacientes con AR activa de moderada a grave que hubieran tenido una respuesta clínica inadecuada a su tratamiento reumatológico, que incluyó uno o más FAME. Aproximadamente el 20 % tenían antecedentes de respuesta inadecuada al menos a un inhibidor del TNF. En el estudio SC-I, 1262 pacientes fueron asignados aleatoriamente, en una proporción 1:1, a recibir tocilizumab 162 mg S.C. 1 vez por semana o tocilizumab 8 mg/kg I.V. cada 4 semanas en combinación con FAME no biológicos. El endpoint primario del estudio fue la diferencia en la proporción de pacientes que alcanzaron una respuesta ACR20 en la semana 24. Los resultados del estudio SC-I se muestran en la tabla 4.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ACTEMRA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN 400 mg/20 mL

Tabla 2 Respuestas ACR en los ensayos controlados con MTX/placebo (porcentaje de pacientes)

	Estudio I Sin tratamiento anterior con MTX		Estudio II Respuesta insuficiente a MTX		Estudio III Respuesta insuficiente a MTX		Estudio IV Respuesta insuficiente a FAME		Estudio V Respuesta insuficiente a anti-FNT	
Tasa de respuesta	TCZ 8 mg/kg n = 286	MTX n = 284	TCZ 8 mg/kg + MTX n = 398	Placebo + MTX n = 393	TCZ 8 mg/kg + MTX n = 205	Placebo + MTX n = 204	TCZ 8 mg/kg + FAME n = 803	Placebo + FAME n = 413	TCZ 8 mg/kg + MTX n = 170	Placebo + MTX n = 158
ACR 20										
Semana 24	70%***	52%	56%***	27%	59%***	26%	61%***	24%	50%***	10%
Semana 52			56%***	25%						
ACR 50										
Semana 24	44%**	33%	32%***	10%	44%***	11%	38%***	9%	29%***	4%
Semana 52			36 %***	10%						
ACR 70										
Semana 24	28%**	15%	13%***	2%	22%***	2%	21%***	3%	12%**	1%
Semana 52			20%***	4%						
RCI† en semana 52			7%	1%						

TCZ – tocilizumab

* $p < 0,05$, tocilizumab versus a placebo + MTX/FAME

** $p < 0,01$, tocilizumab versus a placebo + MTX/FAME

*** $p < 0,0001$, tocilizumab versus a placebo + MTX/FAME

RCI†: respuesta clínica importante, definida como respuesta ACR 70 mantenida durante 24 o más semanas consecutivas.

En todos los estudios, los pacientes tratados con tocilizumab 8 mg/kg presentaron a los 6 meses tasas de respuesta ACR20, 50 y 70 significativamente superiores a los sujetos del

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ACTEMRA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN 400 mg/20 mL

grupo control. El efecto terapéutico fue similar independientemente de variables como el factor reumatoide, la edad, el sexo, la raza, el número de tratamientos anteriores o el estado clínico de los pacientes. El tiempo de inicio de acción fue rápido (tan precoz como la segunda semana) y la magnitud de la respuesta siguió aumentando a lo largo del tratamiento. Se han observado respuestas duraderas y continuas durante más de 3 años en los estudios en curso que son extensiones abiertas de los estudios I-V.

En comparación con los pacientes que recibieron placebo + MTX/FAME, los tratados con tocilizumab 8 mg/kg alcanzaron en todos los estudios mejorías significativas en cada uno de los componentes de la respuesta ACR (número de articulaciones dolorosas a la palpación e inflamadas, evaluación global realizada por el paciente y por el médico, puntuaciones del índice de incapacidad [HAQ], evaluación del dolor y PCR).

El descenso del índice de actividad de la enfermedad (DAS28) fue mayor (diferencia estadísticamente significativa) en los pacientes tratados con tocilizumab 8 mg/kg que en los que recibieron placebo + FAME. El número de pacientes que alcanzaron una respuesta EULAR buena y moderada fue significativamente mayor con tocilizumab que con placebo + FAME (tabla 3).

Tabla 3 Comparación entre estudios de las respuestas DAS y EULAR en la semana 24

	Estudio I Sin tratamiento anterior con MTX		Estudio II Respuesta insuficiente a MTX		Estudio III Respuesta insuficiente a MTX		Estudio IV Respuesta insuficiente a FAME		Estudio V Respuesta insuficiente a anti-FNT	
	TCZ 8 mg/kg	MTX	TCZ 8 mg/kg + MTX	Placebo + MTX	TCZ 8 mg/kg + MTX	Placebo + MTX	TCZ 8 mg/kg + FAME	Placebo + FAME	TCZ 8 mg/kg + MTX	Placebo + MTX
	n = 286	n = 284	n = 398	n = 393	n = 205	n = 204	n = 803	n = 413	n = 170	n = 158
Variación del DAS 28 (media media ajustada (EE))										
Semana 24	-3,31 (0,12)	-2,05 (0,12)	-3,11 (0,09)***	-1,45 (0,11)	-3,43 (0,12)***	-1,55 (0,15)	-3,17 (0,07)***	-1,16 (0,09)	-3,16 (0,14) ***	-0,95 (0,22)
Respuesta DAS <2,6 (%)										
Semana 24	33,6%	12,1%	33,3%** *	3,8%	27,5%***	0,8%	30,2%***	3,4%	30,1% ***	1,6%
Respuesta EULAR (%)										
Ninguna	18%	35%	26%	65%	20%	65%	20%	62%	32%	84%
Moderada	42%	48%	34%	29%	41%	32%	40%	33%	31%	15%
Buena†	40%	17%	41%***	6%	38%***	3%	40%***	4%	37%***	2%

TCZ – tocilizumab

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ACTEMRA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN 400 mg/20 mL

†El valor de p compara todas las categorías de la EULAR* $p < 0,05$, tocilizumab versus vs. placebo + MTX/FAME** $p < 0,01$, tocilizumab versus vs. placebo + MTX/FAME*** $p < 0,0001$, tocilizumab versus vs. placebo + MTX/FAME

≠ En el estudio II, el 47% de los pacientes presentaban un DAS 28 < 2,6 en la semana 52 versus al 33% de los pacientes en la semana 24

Tabla 4 Respuesta clínica en la semana 24 en el ensayo de tocilizumab S.C. (porcentaje de pacientes)

		SC-I ^a	
		TCZ S.C. 162 mg 1 vez/sem + FAME <i>n</i> = 558	TCZ I.V. 8 mg/kg + FAME <i>n</i> = 537
ACR20			
Semana 24		69,4 %	73,4 %
Diferencia ponderada (IC 95 %)		-4,0 (-9,2, 1,2)	
ACR50			
Semana 24		47,0 %	48,6 %
Diferencia ponderada (IC 95 %)		-1,8 (-7,5, 4,0)	
ACR70			
Semana 24		24,0 %	27,9 %
Diferencia ponderada (IC 95 %)		-3,8 (-9,0, 1,3)	
Cambio en DAS28 (media ajustada)			
Semana 24		-3,5	-3,5
Diferencia de las medias ajustadas (IC 95 %)		0 (-0,2, 0,1)	
DAS28 <2,6			
Semana 24		38,4 %	36,9 %
Diferencia ponderada (IC 95 %)		0,9 (-5,0, 6,8)	
Respuesta EULAR (%)			
Ninguna		3,3 %	4,8 %
Moderada		41,7 %	42,7 %
Buena		55,0 %	52,4 %

TCZ: tocilizumab

^a Población de análisis por protocolo*Respuesta clínica importante*FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ACTEMRA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN 400 mg/20 mL

Tras 2 años de tratamiento con tocilizumab/MTX, el 14% de los pacientes presentaron una respuesta clínica importante (mantenimiento de una respuesta ACR70 durante ≥ 24 semanas).

Respuesta radiográfica- administración subcutánea

En el estudio II, realizado en pacientes que no habían respondido adecuadamente a MTX, la inhibición del daño estructural articular se evaluó radiográficamente y se expresó como cambio del índice total de Sharp modificado y sus componentes, la puntuación de erosión y la puntuación del estrechamiento del espacio articular. La inhibición del daño estructural articular se manifestó como progresión radiográfica significativamente menor en los pacientes tratados con tocilizumab que en los pacientes del grupo control.

En la extensión abierta del estudio II, la inhibición de la progresión del daño estructural en los pacientes tratados con tocilizumab/MTX se mantuvo en el segundo año de tratamiento.

Tabla 5 **Media de los cambios radiográficos en las semanas 52 y 104 del estudio II**

	PBO + MTX (+ opción de TCZ desde la semana 16)	TCZ 8 mg/kg + MTX
Cambios desde el inicio del estudio a la semana 52		
n	294	353
Puntuación total en el índice de Sharp-Genant	1,17	0,25
Puntuación de erosión	0,76	0,15
Puntuación del EEA	0,41	0,10
Cambios desde la semana 52 a la 104		
n	294	353
Puntuación total en el índice de Sharp-Genant	0,79	0,12
Puntuación de erosión	0,48	0,07
Puntuación del EEA	0,31	0,05

EEA - estrechamiento del espacio articular; MTX: metotrexato; PBO: placebo; TCZ: tocilizumab.

Todos los datos presentados se leyeron juntos en la campaña 2, consistente en las evaluaciones de las lecturas realizadas inicialmente, en las semanas 24, 52, 80 y 104, retiradas del estudio o terapia de rescate hasta la visita de la semana 104

Tras 1 año de tratamiento con tocilizumab/MTX, el 83 % de los pacientes no mostraron una progresión del daño estructural, que se definió como un cambio en la puntuación total de Sharp (TSS) de cero o menos, en comparación con el 67 % de los pacientes tratados con

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**ACTEMRA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN 400 mg/20 mL**

placebo/MTX. Esto se mantuvo constante después de 2 años de tratamiento (83 %). El 93 % de los pacientes no presentaron una progresión entre la semana 52 y la 104.

Respuesta radiográfica - Administración subcutánea

La respuesta radiográfica a tocilizumab administrado por vía S.C. se evaluó en un estudio multicéntrico, controlado, doble ciego, en pacientes con AR activa. En este estudio (SC-II) se evaluó a pacientes con AR activa de moderada a grave que habían tenido una respuesta clínica inadecuada al tratamiento reumatológico que recibían, que incluía uno o más FAME. Aproximadamente el 20 % tenían antecedentes de respuesta inadecuada al menos a un inhibidor del TNF. Para participar en este estudio, los pacientes debían ser mayores de 18 años, presentar una AR activa diagnosticada de acuerdo a los criterios del ACR y tener al menos 8 articulaciones dolorosas a la palpación y 6 articulaciones inflamadas en la evaluación inicial. En el estudio SC-II, 656 pacientes fueron asignados aleatoriamente, en una proporción 2:1, a recibir tocilizumab S.C. en dosis de 162 mg cada 2 semanas o placebo, en combinación con FAME no biológicos.

En el estudio SC-II, la inhibición del daño articular estructural se evaluó radiográficamente y se expresó como el cambio respecto al valor inicial en la media de la puntuación total de la actividad de la enfermedad según el método de Sharp modificado por Van der Heijde (mTSS). En la semana 24, se evidenció la inhibición del daño estructural; la progresión radiográfica fue significativamente inferior en los pacientes tratados con tocilizumab S.C. que en quienes recibieron el placebo (mTSS de 0,62 en comparación con 1,23; $p = 0,0149$ [Van Elteren]). Estos resultados concuerdan con los obtenidos en pacientes tratados con tocilizumab I.V.

Resultados de calidad de vida - Administración intravenosa

Se observaron mejorías clínicamente significativas del índice de discapacidad (HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire Disability Index), de la fatiga (FACIT-F: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Fatigue) y mejorías de los componentes del cuestionario SF-36 (Short Form 36) correspondientes a la salud física (PCS, Physical Component Summary) y a la salud mental (MCS, Mental Component Summary), en los pacientes tratados con tocilizumab 8 mg/kg (en monoterapia o combinado con FAME), en comparación con los tratados con MTX/FAME (tabla 6).

En la semana 24, en todos los estudios, la proporción de pacientes con una mejoría clínicamente relevante del HAQ-DI (definida como un descenso de la puntuación total individual superior a 0,25) fue significativamente mayor en los pacientes tratados con tocilizumab 8 mg/kg que en los que recibieron placebo + MTX/FAME. Durante el periodo abierto del estudio II, la mejoría de la función física se ha mantenido hasta 2 años.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ACTEMRA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN 400 mg/20 mL

Tabla 6 Comparación de las respuestas de SF-36, HAQ y FACIT-F en la semana 24

Estudio I Sin tratamiento anterior con MTX		Estudio II Respuesta insuficiente a MTX		Estudio III Respuesta insuficiente a MTX		Estudio IV Respuesta insuficiente a FAME		Estudio V Respuesta insuficiente a anti-FNT	
TCZ 8 mg/kg	MTX	TCZ 8 mg/kg + MTX	Placebo + MTX	TCZ 8 mg/kg + MTX	Placebo + MTX	TCZ 8 mg/kg + FAME n = 803	Placebo +FAME	TCZ 8 mg/kg + MTX	Placebo + MTX
n = 286	n = 284	n = 398	n = 393	n = 205	n = 204		n = 413	n = 170	n = 158
Variación del PCS (media [media ajustada (EE)])									
10,2 (0,7)	8,4 (0,7)	8,1 (0,6)**	5,6 (0,7)	9,5 (0,8)***	5,0 (1,0)	8,9 (0,4)***	4,1 (0,6)	8,0 (0,9)**	2,2 (1,3)
Variación del MCS (media [media ajustada (EE)])									
6,7 (0,9)	5,0 (0,9)	4,2 (0,8)	2,8 (0,9)	7,3 (1,1)**	2,7 (1,3)	5,3 (0,6)**	2,3 (0,7)	4,1 (1,3)	4,1 (1,9)
Variación del HAQ-DI (media [media ajustada (EE)])									
-0,70 (0,05)	-0,52 (0,05)	-0,5 (0,04)**	-0,3 (0,04)	-0,55 (0,06)**	-0,34 (0,07)	-0,47 (0,03)***	-0,2 (0,03)	-0,39 (0,05)***	-0,05 (0,07)
Variación del FACIT-F (media [media ajustada (EE)])									
9,3 (0,8)	7,0 (0,8)	6,4 (0,7)	5,4 (0,8)	8,6 (0,9)***	4,0 (1,0)	8,0 (0,5)***	3,6 (0,7)	8,8 (1,0)*	4,2 (1,6)

TCZ = tocilizumab

* $p < 0,05$, tocilizumab versus. placebo + MTX/FAME** $p < 0,01$, tocilizumab vs. versus a placebo + MTX/FAME*** $p < 0,0001$, tocilizumab versus vs. placebo + MTX/FAME

En el estudio II, las variaciones de los valores del PCS, MCS y FACIT-F en la semana 52 fueron de 10,1***, 5,4 y 8,4**, respectivamente, en el grupo de TCZ 8 mg/kg + MTX versus a 5,6, 3,8 y 5,5, respectivamente, en el grupo de placebo + MTX. En la semana 52, la media de la variación del HAQ-DI fue de -0,58 en el grupo de TCZ 8 mg/kg + MTX y de -0,39 en el grupo de placebo + MTX. La media de la variación del HAQ-DI se mantuvo en la semana 104 en el grupo de TCZ 8 mg/kg + MTX (-0,61).

Resultados de calidad de vida - Administración subcutánea

En el estudio SC-I, la media de la disminución en el HAQ-DI desde el inicio del estudio hasta la semana 24 fue de 0,6 tanto con tocilizumab S.C. en dosis de 162 mg 1 vez por semana como con tocilizumab I.V. en dosis de 8 mg/kg cada 4 semanas. La proporción de pacientes que lograron una mejoría clínicamente importante en el HAQ-DI en la semana 24 (variación respecto al inicio del estudio $\geq 0,3$ unidades) fue comparable en el grupo del tocilizumab S.C. 1 vez por semana (65,2 %) y en el grupo de tocilizumab I.V. en dosis de

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ACTEMRA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN 400 mg/20 mL
8 mg/kg (67,4 %), siendo la diferencia ponderada de las proporciones de -2,3 % (IC 95 %: -8,1, 3,4). El resumen del cuestionario SF-36 sobre la calidad de vida se dividió en dos componentes: uno mental y otro físico. Las puntuaciones del componente mental fueron similares en ambos grupos: la media de la variación respecto al inicio del estudio en la semana 24 fue de 6,22 en el grupo de administración S.C. y de 6,54 en el grupo de administración I.V. Las puntuaciones del componente físico también fueron similares en ambos grupos: la media del cambio desde el inicio del estudio hasta la semana 24 fue de 9,49 en el grupo de administración S.C. y de 9,65 en el grupo de administración I.V.

Evaluaciones de laboratorio

El tratamiento con tocilizumab 8 mg/kg en combinación con FAME/MTX o en monoterapia logró una mejoría altamente significativa de la concentración de hemoglobina en comparación con placebo + MTX/FAME ($p < 0,0001$) en la semana 24. La mayor mejoría se observó en pacientes con anemia crónica asociada a la AR; la media de la concentración de hemoglobina había aumentado en la semana 2 y se mantuvo dentro del intervalo normal hasta la semana 24.

Tras la administración de tocilizumab se produjo rápidamente una marcada disminución de las concentraciones medias de reactantes de fase aguda, PCR, VHS y proteína amiloide A plasmática. En consonancia con el efecto sobre los reactantes de fase aguda, el tratamiento con tocilizumab se asoció a una reducción del recuento de plaquetas dentro de los límites normales.

Pacientes con AR temprana sin tratamiento previo con MTX

En el estudio VI, un estudio de 2 años de duración cuyo análisis primario fue planeado en la semana 52, se evaluó a 1162 pacientes adultos con AR temprana activa (media de la duración de la enfermedad ≤ 6 meses) de moderada a grave sin tratamiento previo con MTX. Este estudio evaluó la eficacia del tocilizumab administrado por vía I.V. en dosis de 4 u 8 mg/kg cada 4 semanas + MTX, de la monoterapia con tocilizumab I.V. en dosis de 8 mg/kg, y de la monoterapia con MTX, en lo que se refiere a la reducción de los síntomas y signos y de la progresión del daño articular a lo largo de 104 semanas. El endpoint primario fue la proporción de pacientes que alcanzaron una remisión según el índice DAS28 (DAS28 inferior a 2,6) en la semana 24. La proporción de pacientes que alcanzaron el endpoint primario fue significativamente mayor en los grupos de tocilizumab 8 mg/kg + MTX y de tocilizumab en monoterapia que en el grupo del MTX en monoterapia. El grupo de tocilizumab 8 mg/kg + MTX también mostró resultados estadísticamente significativos en lo que se refiere a los endpoints secundarios. En el grupo de tocilizumab 8 mg/kg en monoterapia se observaron respuestas numéricamente superiores, en comparación con el MTX en monoterapia, en lo que respecta a todas los endpoints secundarios, incluidas las radiográficas. En este estudio, las remisiones (definición de remisión basada en un enfoque booleano y de remisión basada en índices) según los criterios del ACR y de la EULAR se analizaron también como endpoints exploratorios preespecificados, observándose las

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ACTEMRA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN 400 mg/20 mL
mayores respuestas en los grupos de tocilizumab. Los resultados del estudio VI se muestran en la tabla 7.

Tabla 7: Resultados relativos a la eficacia en el estudio VI (WA19926) en pacientes con AR temprana sin tratamiento previo con MTX

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ACTEMRA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN 400 mg/20 mL

		TCZ 8 mg/kg + MTX <i>n</i> = 290	TCZ 8 mg/kg + placebo <i>n</i> = 292	Placebo + MTX <i>n</i> = 287	
Endpoint primario					
Remisión según DAS28					
Semana 24 <i>n</i> (%)		130 (44,8)***	113 (38,7)***	43 (15,0)	
Endpoints secundarios					
Remisión según DAS28					
Semana 52 <i>n</i> (%)		142 (49,0)***	115 (39,4)	56 (19,5)	
ACR					
Semana 24	ACR20, <i>n</i> (%)	216 (74,5)*	205 (70,2)	187 (65,2)	
	ACR50, <i>n</i> (%)	165 (56,9)**	139 (47,6)	124 (43,2)	
	ACR70, <i>n</i> (%)	112 (38,6)**	88 (30,1)	73 (25,4)	
	Semana 52	ACR20, <i>n</i> (%)	195 (67,2)*	184 (63,0)	164 (57,1)
		ACR50, <i>n</i> (%)	162 (55,9)**	144 (49,3)	117 (40,8)
		ACR70, <i>n</i> (%)	125 (43,1)**	105 (36,0)	83 (28,9)
HAQ-DI (media ajustada del cambio respecto al inicio del estudio)					
Semana 52		-0,81*	-0,67	-0,64	
Endpoints radiográficos (media del cambio respecto al inicio del estudio)					
Semana 52	mTSS	0,08***	0,26	1,14	
	Puntuación de la erosión	0,05**	0,15	0,63	
	EEA	0,03	0,11	0,51	
Sin progresión radiográfica, <i>n</i> (%)		226 (83) [‡]	226 (82) [‡]	194 (73)	
(cambio en mTSS ≤0 respecto al inicio del estudio)					
Endpoints exploratorios					
Semana 24: Remisión (enfoque booleano) según los criterios delACR y la EULAR, <i>n</i> (%)		47 (18,4) [‡]	38 (14,2)	25 (10,0)	
Remisión (basada en índices) según los criterios del ACR y la EULAR, <i>n</i> (%)		73 (28,5) [‡]	60 (22,6)	41 (16,4)	
Semana 52: Remisión (enfoque booleano) según los criterios del ACR y la EULAR, <i>n</i> (%)		59 (25,7) [‡]	43 (18,7)	34 (15,5)	
Remisión (basada en índices) según los criterios del ACR y la EULAR, <i>n</i> (%)		83 (36,1) [‡]	69 (30,0)	49 (22,4)	

Todas las comparaciones de la eficacia se hicieron versus a placebo + MTX. *** $p \leq 0,0001$; ** $p < 0,001$; * $p < 0,05$.

[‡] $p < 0,05$ en comparación con placebo + MTX, pero el endpoint fue exploratorio (no incluida en la jerarquía de prueba estadística y, por lo tanto, no se sometió a control de la multiplicidad)

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ACTEMRA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN 400 mg/20 mL

Monoterapia: tocilizumab en comparación con adalimumab

En el estudio WA19924 se evaluó a 326 pacientes con AR que no toleraban el MTX o en los que no se consideró adecuado proseguir el tratamiento con MTX (incluidos los pacientes con respuesta inadecuada al MTX). Los pacientes del grupo de tocilizumab recibieron una perfusión I.V. de tocilizumab (8 mg/kg) cada 4 semanas y una inyección de placebo por vía S.C. cada 2 semanas. Los pacientes del grupo de adalimumab recibieron una inyección S.C. de adalimumab (40 mg) cada 2 semanas más una perfusión I.V. de placebo cada 4 semanas.

Se observó un efecto terapéutico superior (diferencia estadísticamente significativa) con tocilizumab que con adalimumab en el control de la actividad de la enfermedad desde el inicio del estudio hasta la semana 24 en lo que respecta al endpoint primario, el cambio del DAS28, y a todas los endpoints secundarios (tabla 8).

Tabla 8 Resultados relativos a la eficacia del estudio WA 19924

Resultados relativos a la eficacia del estudio (Vista 1) (2)			
	ADA + placebo (I.V.) <i>n</i> = 162	TCZ + placebo (S.C.) <i>n</i> = 163	<i>p</i> ^a
Endpoint primario: Media del cambio desde el inicio del estudio a la semana 24			
DAS28 (media ajustada)	-1,8	-3,3	
Diferencia de las medias ajustadas (IC 95 %)	-1,5 (-1,8, -1,1)		<0,0001
Endpoints secundarios: Porcentaje de pacientes con respuesta en la semana 24 ^b			
DAS28 <2,6, <i>n</i> (%)	18 (10,5)	65 (39,9)	<0,0001
DAS28 ≤3,2, <i>n</i> (%)	32 (19,8)	84 (51,5)	<0,0001
Respuesta ACR20, <i>n</i> (%)	80 (49,4)	106 (65,0)	0,0038
Respuesta ACR50, <i>n</i> (%)	45 (27,8)	77 (47,2)	0,0002
Respuesta ACR70, <i>n</i> (%)	29 (17,9)	53 (32,5)	0,0023

^a El valor *p* se ajusta en función de la región y la duración de la AR en los endpoints y adicionalmente en función del valor inicial en todas las endpoints continuas.

^b Se usó la imputación «paciente sin respuesta» para los datos faltantes. La multiplicidad se controló usando el procedimiento de Bonferroni-Holm.

Resultados cardiovasculares

El estudio WA25204 fue un ensayo de resultados cardiovasculares, multicéntrico, aleatorizado, sin enmascaramiento (el promotor ignoraba la asignación de tratamiento), con 2 grupos paralelos, de ausencia de inferioridad, realizado en pacientes con diagnóstico de AR moderada o grave. Este estudio de la seguridad cardiovascular se diseñó para descartar un aumento moderado del riesgo cardiovascular en pacientes tratados con TCZ en comparación con el tratamiento habitual con un inhibidor del TNF (etanercept [ETA]).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ACTEMRA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN 400 mg/20 mL

En el estudio se incluyó a 3080 pacientes con AR seropositiva, enfermedad activa y una respuesta insuficiente a FAME no biológicos, de 50 o más años de edad y que tuvieran al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional aparte de la AR. Se asignó aleatoriamente a los pacientes a recibir, en una proporción 1:1, TCZ i.v. en dosis de 8 mg/kg 1 vez cada 4 semanas o ETA s.c. en dosis de 50 mg 1 vez por semana; el seguimiento de los pacientes fue por término medio de 3,2 años. El criterio principal de valoración fue la comparación del tiempo transcurrido hasta la primera aparición de cualquier componente de una combinación de eventos adversos cardiovasculares graves (EACVG; infarto de miocardio no mortal, accidente cerebrovascular no mortal, o muerte de origen cardiovascular); el análisis final por intención de tratar se basó en un total de 161 eventos cardiovasculares confirmados que fueron revisados por un comité de validación independiente que desconocía la asignación de tratamiento.

La ausencia de inferioridad del TCZ respecto al ETA en lo que respecta al riesgo cardiovascular se determinó si se descartaba un aumento relativo de >80 % en el riesgo de EACVG. El objetivo respecto al criterio principal de valoración se cumpliría si se pudiera descartar un aumento del riesgo de EACVI superior al 43% (cociente de riesgos instantáneos [hazard ratio, HR] de la comparación de TCZ con ETA = 1,05; IC 95 % = 0,77, 1,43).

Arteritis de células gigantes (ACG)

El estudio WA28119 era un ensayo de superioridad de fase III, multicéntrico, randomizado, doble ciego, placebo controlado, realizado para evaluar la eficacia y la seguridad de tocilizumab en pacientes con ACG.

Se incluyó en el estudio a 251 pacientes con ACG de reciente diagnóstico o recidivante, que fueron asignados a alguno de los 4 grupos de tratamiento del ensayo. Este estudio constaba de un periodo ciego de 52 semanas (parte 1), seguido por una extensión abierta de 104 semanas (parte 2). La finalidad de la parte 2 es describir la seguridad y la mantención de la eficacia a largo plazo tras 52 semanas del tratamiento con tocilizumab, estudiar la tasa de recaída y la necesidad de tratamiento con tocilizumab después de 52 semanas y conocer mejor el potencial efecto de tocilizumab en la reducción de corticoides a largo plazo

Se compararon dos dosis subcutáneas (S.C.) de tocilizumab (162 mg por semana y 162 mg cada 2 semanas) con dos diferentes grupos de control con placebo, con aleatorización en una proporción 2:1:1:1.

Todos los pacientes recibieron tratamiento de base con corticoides (prednisona). Cada uno de los grupos tratados con tocilizumab y uno de los grupos placebo siguieron una pauta preespecificada de reducción gradual de la dosis de prednisona durante 26 semanas, mientras que el segundo grupo placebo siguió una pauta preespecificada de reducción gradual de la dosis de prednisona durante 52 semanas, diseñada para ajustarse más a la práctica habitual.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**ACTEMRA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN 400 mg/20 mL**

Se alcanzó el endpoint primario de eficacia, evaluado como la proporción de pacientes que habían alcanzado una remisión sostenida sin corticoides en la semana 52 con tocilizumab más prednisona durante 26 semanas, en comparación con placebo más prednisona durante 26 semanas (tabla 9).

También se alcanzó el principal endpoint secundario de eficacia, que igualmente se basó en la proporción de pacientes que alcanzan una remisión sostenida en la semana 52 con tocilizumab más prednisona durante 26 semanas comparado con placebo más prednisona durante 52 semanas (tabla 9).

Se observó un efecto terapéutico superior y estadísticamente significativo en favor de tocilizumab sobre placebo en alcanzar una remisión sostenida sin tratamiento con corticoides en la semana 52 con tocilizumab más prednisona durante 26 semanas, en comparación con el placebo más prednisona durante 26 semanas y con placebo más prednisona durante 52 semanas.

El porcentaje de pacientes que lograron una remisión sostenida en la semana 52 se muestra en la tabla 9.

Endpoints secundarios

La evaluación del tiempo transcurrido hasta la primera recaída de la ACG mostró que el riesgo de recaída era significativamente menor en el grupo tratado con tocilizumab S.C. administrado una vez por semana que en el grupo placebo más prednisona durante 26 semanas y el grupo de placebo más prednisona durante 52 semanas, así como en el grupo de tratamiento con tocilizumab S.C. cada 2 semanas en comparación con el grupo placebo más prednisona durante 26 semanas (cuando se hizo la comparación con una significancia de 0,01). La dosis semanal de tocilizumab S.C. también mostró una reducción clínicamente significativa del riesgo de recaída en comparación con placebo más prednisona durante 26 semanas en los pacientes que entraron en el ensayo con una ACG recidivante así como en los que tenían una ACG de reciente diagnóstico (tabla 9).

Dosis de corticoides acumulada

La dosis de prednisona acumulada en la semana 52 fue significativamente menor en los dos grupos tratados con tocilizumab que en los dos grupos placebo (tabla 9). En un análisis separado de los pacientes que recibieron tratamiento de rescate con prednisona para tratar una recaída de la ACG durante las primeras 52 semanas, la dosis acumulada de prednisona varió mucho. La mediana de la dosis del tratamiento de rescate en el grupo de tocilizumab una vez por semana y de tocilizumab cada 2 semanas fueron de 3129,75 mg y 3847 mg, respectivamente; ambos valores fueron considerablemente inferiores a los del grupo de placebo más prednisona durante 26 semanas (4023,5 mg) y a los del grupo de placebo más prednisona durante 52 semanas (5389,5 mg).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ACTEMRA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN 400 mg/20 mL

Tabla 9 Resultados de eficacia del estudio WA28119

	PBO + prednisona por 26 semanas con reducción gradual N = 50	PBO + prednisona por 52 semanas con reducción gradual N = 51	TCZ 162 mg S.C. 1 v/sem + prednisona por 26 semanas con reducción gradual N = 100	TCZ 162 mg S.C. 1 v/2 sem + prednisona por 26 semanas con reducción gradual N = 49
Endpoint primario				
Remisión sostenida (grupos de TCZ versus grupo de PBO + 26)				
Pacientes con respuesta en la semana 52, <i>n</i> (%)	7 (14 %)	9 (17,6 %)	56 (56 %)	26 (53,1 %)
Diferencia de proporciones no ajustada (IC 99,5 %)	No procede	No procede	42 %* (18,00, 66,00)	39,06 %* (12,46, 65,66)
Endpoints secundarios				
Remisión sostenida (grupos del TCZ versus grupo de PBO + 52)				
Pacientes con respuesta en la semana 52, <i>n</i> (%)	7 (14 %)	9 (17,6 %)	56 (56 %)	26 (53,1 %)
Diferencia de proporciones no ajustada (IC 99,5 %)	No procede	No procede	38,35 %* (17,89, 58,81)	35,41 %** (10,41, 60,41)

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ACTEMRA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN 400 mg/20 mL

Otros endpoints secundarios				
Tiempo hasta la primera recaída de la ACG ¹ (grupos de TCZ versus al grupo de PBO + 26)	No procede	No procede	0,23* (0,11, 0,46)	0,28** (0,12, 0,66)
HR (IC 99 %)				
Tiempo hasta la primera recaída de la ACG ¹ (grupos de TCZ versus al grupo de PBO + 52)	No procede	No procede	0,39** (0,18, 0,82)	0,48 (0,20, 1,16)
HR (IC 99 %)				
Tiempo hasta la primera recaída de la ACG ¹ (pacientes con recaída; grupos de TCZ versus al grupo de PBO + 26)	No procede	No procede	0,23*** (0,09, 0,61)	0,42 (0,14, 1,28)
HR (IC 99 %)				
Tiempo hasta la primera recaída de la ACG ¹ (pacientes con recaída; grupos de TCZ versus al grupo de PBO + 52)	No procede	No procede	0,36 (0,13, 1,00)	0,67 (0,21, 2,10)
HR (IC 99 %)				
Tiempo hasta la primera recaída de la ACG ¹ (pacientes con ACG de reciente diagnóstico; grupos de TCZ versus al grupo de PBO + 26)	No procede	No procede	0,25*** (0,09, 0,70)	0,20*** (0,05, 0,76)
HR (IC 99 %)				
Tiempo hasta la primera recaída de la ACG ¹ (pacientes con ACG de reciente diagnóstico; grupos de TCZ versus al grupo de PBO + 52)	No procede	No procede	0,44 (0,14, 1,32)	0,35 (0,09, 1,42)
HR (IC 99 %)				
Dosis (mg) de corticoides acumulada				
Mediana en la semana 52 (grupos de TCZ versus al grupo de PBO + 26 ²)	3296,00	No procede	1862,00*	1862,00**
Mediana en la semana 52 (grupos de TCZ versus al grupo de PBO + 52 ²)	No procede	3817,50	1862,00*	1862,00*
Endpoints exploratorios				
Tasa de recaída anualizada, semana 52 [§]	1,74	1,30	0,41	0,67
Media (DE)	(2,18)	(1,84)	(0,78)	(1,10)

* $p < 0,0001$ ** $p < 0,005$ (umbral de significancia en las pruebas de superioridad del endpoint primario y secundarios)*** Valor p descriptivo $< 0,005$ ¹ Análisis del tiempo (en días) transcurrido entre la remisión clínica y la primera recaída de la enfermedad² Los valores p se determinaron usando un análisis de Van Elteren para datos no paramétricos.[§] No se han realizado análisis estadísticos.1 v/sem: 1 vez por semana; 1 v/2 sem: 1 vez cada 2 semanas; HR = razón de riesgos (*hazard ratio*); IC = intervalo de confianza; PBO: placebo; TCZ: tocilizumab.*Resultados de calidad de vida*

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**ACTEMRA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN 400 mg/20 mL**

En el estudio WA28119, los resultados del cuestionario SF-36 se separaron en las puntuaciones globales del componente físico (PGCF) y del componente mental (PGCM). La variación media de la PGCF desde el inicio del estudio hasta la semana 52 fue mayor (lo que muestra mayor mejoría) en el grupo de tocilizumab 1 vez por semana y el grupo de tocilizumab cada 2 semanas (4,10 y 2,76, respectivamente) que en los dos grupos placebo (placebo más prednisona durante 26 semanas: -0,28; placebo más prednisona durante 52 semanas: -1,49), aunque sólo la comparación entre el grupo de tocilizumab 1 vez por semana más prednisona durante 26 semanas y el grupo de placebo más prednisona durante 52 semanas de tratamiento (5,59; IC 99%: 0,86, 10,32) mostró una diferencia estadísticamente significativa ($p = 0,0024$). En cuanto a la PGCM, la variación media desde el inicio del estudio hasta la semana 52 en el grupo de tocilizumab 1 vez por semana y de tocilizumab cada 2 semanas (7,28 y 6,12, respectivamente) fue mayor que en el grupo de placebo más prednisona durante 52 semanas (2,84; sin embargo las diferencias no fueron estadísticamente significativas [$p = 0,0252$ en el grupo de administración 1 vez por semana; $p = 0,1468$ en el grupo de administración cada 2 semanas]) y similar a la del grupo de placebo más prednisona durante 26 semanas (6,67).

La evaluación global de la actividad de la enfermedad por parte del paciente se realizó en una escala visual análoga (EVA) de 0-100 mm. La variación media de la evaluación global del paciente en la EVA desde el inicio del estudio hasta la semana 52 fue menor (lo que muestra una mejoría mayor) en el grupo tocilizumab 1 vez por semana y de tocilizumab cada 2 semanas (-19,0 y -25,3, respectivamente) que en los dos grupos placebo (placebo más prednisona durante 26 semanas: -3,4; placebo más prednisona durante 52 semanas: -7,2), aunque sólo la comparación entre el grupo de tocilizumab administrado cada 2 semanas más prednisona durante 26 semanas mostró una diferencia estadísticamente significativa en comparación con placebo (placebo más prednisona durante 26 semanas: $p = 0,0059$; placebo más prednisona durante 52 semanas: $p = 0,0081$).

En todos los grupos se calcularon los cambios en la puntuación en la escala FACIT de fatiga desde el inicio del estudio a la semana 52. Las medias (DE) de cambio de las puntuaciones fueron las siguientes: tocilizumab 1 vez por semana más prednisona durante 26 semanas: 5,61 (10,115); tocilizumab cada 2 semanas más prednisona durante 26 semanas: 1,81 (8,836); placebo más prednisona durante 26 semanas: 0,26 (10,702); placebo más prednisona durante 52 semanas: -1,63 (6,753).

Las medias (DE) de cambio en las puntuaciones del cuestionario EQ-5D (European Quality of Life-5 Dimensions) fueron las siguientes: tocilizumab 1 vez por semana más prednisona durante 26 semanas: 0,10 (0,198); tocilizumab cada 2 semanas más prednisona durante 26 semanas: 0,05 (0,215); placebo más prednisona durante 26 semanas: 0,07 (0,293); y placebo más prednisona durante 52 semanas: -0,02 (0,159).

Las puntuaciones más altas indican una mejoría tanto en la escala FACIT de fatiga como en el cuestionario EQ-5D.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ACTEMRA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN 400 mg/20 mL

Artritis idiopática juvenil poliarticular

La eficacia de tocilizumab se evaluó en un estudio de tres partes que incluía una extensión abierta en niños con artritis idiopática juvenil poliarticular (AIJp). La parte I constaba de un periodo de preinclusión, de 16 semanas, con tratamiento activo con tocilizumab ($n = 188$), seguida por la parte II, un periodo de 24 semanas sin tratamiento, randomizado, comparativo con placebo, con doble enmascaramiento (ITT, $n = 163$), seguida por la parte III, un periodo sin enmascaramiento de 64 semanas. Los pacientes aptos para participar cuyo peso era ≥ 30 kg recibieron tocilizumab en dosis de 8 mg/kg (4 dosis en total). Los pacientes con un peso inferior a 30 kg fueron asignados aleatoriamente, en una proporción 1:1, a recibir tocilizumab en dosis de 8 mg/kg o 10 mg/kg por vía I.V. cada 4 semanas (4 dosis en total). Los pacientes que finalizaron la parte I del estudio y alcanzaron al menos una respuesta AIJ-ACR30 en la semana 16 en comparación con el inicio del estudio participaron en el periodo sin tratamiento y bajo enmascaramiento (parte II) del estudio. En la parte II, los pacientes fueron asignados aleatoriamente a recibir tocilizumab (la misma dosis que recibieron en la parte I) o placebo en una proporción 1:1, con estratificación en función del uso concomitante de metotrexato y el uso concomitante de corticoides. Cada paciente continuó en la parte II del estudio hasta la semana 40 o hasta que cumpliera los criterios de recaída AIJ-ACR30 (respecto a la semana 16) y cumpliera los criterios para recibir tratamiento de rescate.

El endpoint primario fue la proporción de pacientes con recaída AIJ-ACR30 en la semana 40 en comparación con la semana 16. El 48,1 % (39/81) de los pacientes tratados con placebo presentaron una recaída, en comparación con el 25,6 % (21/82) de los pacientes tratados con tocilizumab. La diferencia de estas proporciones fue estadísticamente significativa ($p = 0,0024$).

Al concluir la parte I, las tasas de respuestas AIJ-ACR30, 50, 70 y 90 fueron del 89,4 %, 83,0 %, 62,2 % y 26,1 %, respectivamente.

En la siguiente tabla se muestra el porcentaje de pacientes que, durante la fase sin tratamiento (parte II) alcanzaron respuestas AIJ-ACR 30, 50 y 70 en la semana 40 en comparación con el inicio del estudio.

Tabla 10 Tasas de respuesta AIJ-ACR en la semana 40 en comparación con el inicio del estudio (porcentaje de pacientes)

Tasa de respuesta	TCZ $n = 82$	Placebo $n = 81$
AIJ-ACR 30	74,4 % [†]	54,3 % [†]
AIJ-ACR 50	73,2 % [†]	51,9 % [†]

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ACTEMRA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN 400 mg/20 mL

AIJ-ACR 70	64,6 % [†]	42,0 % [†]
------------	---------------------	---------------------

[†] $p < 0,01$, tocilizumab en comparación con placebo

Se llevó a cabo un estudio de 52 semanas abierto, multicéntrico, de farmacocinética-farmacodinámica y seguridad (WA28117) en pacientes pediátricos con AIJp, de 1-17 años de edad, para determinar la dosis s.c. apropiada de tocilizumab (TCZ) con la que se conseguían perfiles farmacocinético-farmacodinámicos y de seguridad comparables a los del esquema de administración i.v.

Los pacientes aptos para participar recibieron tocilizumab en dosis en función del peso corporal: los pacientes con un peso ≥ 30 kg ($n = 25$) recibieron 162 mg de tocilizumab cada 2 semanas (c2s) y los pacientes con un peso inferior a 30 kg ($n = 27$) recibieron 162 mg de TCZ cada 3 semanas (c3s) durante 52 semanas. De estos 52 pacientes, 37 (71%) no habían recibido con anterioridad tocilizumab y 15 (29%) habían recibido TCZ i.v. y pasaron al TCZ s.c. al inicio del estudio.

Con los esquemas de TCZ s.c. de 162 mg c3s en los pacientes con un peso inferior a 30 kg y de 162 mg c2s en los pacientes con un peso ≥ 30 kg, respectivamente, se obtuvieron exposiciones farmacocinéticas y respuestas farmacodinámicas que confirman que los resultados relativos a la eficacia y seguridad son similares a los obtenidos con los esquemas de TCZ i.v. aprobados para la AIJp.

Los resultados exploratorios de eficacia mostraron que tocilizumab s.c. mejoró la mediana de la puntuación de la actividad de la artritis juvenil (Juvenile Arthritis Disease Activity Score) de 71 articulaciones (JADAS-71) en los pacientes sin tratamiento previo con tocilizumab y que mantuvo la mediana del JADAS-71 en los pacientes que pasaron del tratamiento con TCZ i.v. a TCZ s.c. durante todo el estudio en los pacientes de ambos grupos de peso (inferior a 30 y ≥ 30 kg).

Artritis idiopática juvenil sistémica

La eficacia del tocilizumab I.V. para el tratamiento de la AIJs se evaluó en un estudio de 12 semanas randomizado, doble ciego, placebo controlado, paralelo con dos brazos. Los pacientes (tratados con o sin MTX) fueron randomizados (tocilizumab:placebo = 2:1) a uno de los dos grupos de tratamiento; 75 pacientes recibieron infusiones de tocilizumab cada 2 semanas - 8 mg/kg si el peso era ≥ 30 kg y 12 mg/kg si el peso era inferior a 30 kg - y 37 pacientes recibieron infusiones de placebo cada 2 semanas. La reducción gradual de la dosis de corticoides se pudo realizar a partir de la semana 6 en los pacientes que alcanzaran una respuesta AIJ-ACR70. Al cabo de 12 semanas o en el momento en que los pacientes pasaron a recibir tratamiento de rescate, debido al empeoramiento de la enfermedad, se los trató en la fase de extensión abierta con la dosis apropiada a su peso.

El endpoint primario fue la proporción de pacientes que mostraron una mejoría ≥ 30 % en el conjunto básico de la AIJ-ACR (respuesta AIJ-ACR30) en la semana 12 y ausencia de fiebre

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ACTEMRA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN 400 mg/20 mL

(ningún registro de la temperatura fue $\geq 37,5$ °C en los 7 días precedentes). Alcanzaron este endpoint el 85 % (64/75) de los pacientes tratados con tocilizumab y el 24,3 % (9/37) de los que recibieron el placebo. La diferencia de estas proporciones fue sumamente significativa desde el punto de vista estadístico ($p = 0,0001$).

En la siguiente tabla se muestra el porcentaje de pacientes que alcanzaron respuestas AIJ-ACR 30, 50, 70 y 90. Las respuestas se han mantenido en la extensión abierta.

Tabla 11 Tasas de respuesta AIJ-ACR en la semana 12 (porcentaje de pacientes)

Tasa de respuesta	TCZ $n = 75$	Placebo $n = 37$
ACR 30	90,7 %*	24,3 %
ACR 50	85,3 %*	10,8 %
ACR 70	70,7 %*	8,1 %
ACR 90	37,3 %*	5,4 %

* $p < 0,0001$, tocilizumab en comparación con placebo

Síntomas y signos generales

En los pacientes tratados con tocilizumab, el 85 % de los que presentaron fiebre debido a la AIJs al inicio del estudio no tenían fiebre (no se registró ningún valor de temperatura $\geq 37,5$ °C en los 14 días precedentes) en la semana 12, en comparación con sólo el 21 % de los pacientes que recibieron placebo ($p < 0,0001$); el 64 % de los pacientes tratados con tocilizumab que presentaban el exantema característico de la AIJs al inicio del estudio no tenían exantema en la semana 12, en comparación con el 11 % de los pacientes que recibieron el placebo ($p = 0,0008$).

En la semana 12, se observó una reducción del dolor sumamente significativa desde el punto de vista estadístico en los pacientes tratados con tocilizumab, en comparación con los que recibieron el placebo. Al cabo de 12 semanas de tratamiento, la media ajustada del cambio en la puntuación del dolor en una escala analógico-visual fue una reducción de 41 puntos en una escala de 0-100 en los pacientes tratados con tocilizumab, en comparación con una reducción de 1 punto en los que recibieron el placebo ($p < 0,0001$).

Las respuestas relativas a los signos y síntomas generales se mantuvieron en la extensión abierta.

Reducción progresiva de la dosis de corticoides

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**ACTEMRA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN 400 mg/20 mL**

De los 31 pacientes que recibieron placebo y los 70 tratados con tocilizumab que recibían corticoides orales al inicio del estudio, 8 de los que recibieron placebo y 48 de los tratados con tocilizumab alcanzaron una respuesta AIJ-ACR70 en la semana 6 u 8, lo que permitió reducir la dosis de corticoides. En 17 (24 %) pacientes tratados con tocilizumab y en 1 (3 %) paciente que recibió placebo se pudo reducir la dosis de corticoides al menos en un 20 % sin que se produjera posteriormente una recaída AIJ-ACR30 o sin que aparecieran síntomas generales en la semana 12 ($p = 0,028$). Las reducciones de los corticoides continuaron, y en la semana 44 había 44 pacientes que no estaban recibiendo corticoides orales y en los que se mantenían las respuestas ACR.

Calidad de vida

En la semana 12, la proporción de pacientes tratados con tocilizumab que mostraron una mejoría mínimamente importante desde el punto de vista clínico en el índice CHAQ-DI (definida como una reducción de la puntuación total individual $\geq 0,13$) fue significativamente mayor que en los pacientes que recibieron el placebo: 77 % versus al 19 % ($p < 0,0001$). Las respuestas se mantuvieron en la extensión abierta.

Parámetros de laboratorio

Al inicio del estudio, 50 de 75 (67 %) pacientes tratados con tocilizumab tenían una concentración de hemoglobina por debajo del límite inferior normal (LIN). En la semana 12, 40 (80 %) de estos pacientes con una cifra baja de hemoglobina mostraban un aumento hasta valores dentro del intervalo normal, en comparación con sólo 2 de 29 (7 %) de los pacientes que recibieron placebo y tenían una concentración de hemoglobina por debajo del LIN al inicio del estudio ($p < 0,0001$). En la semana 6, 44 (88 %) pacientes tratados con tocilizumab que tenían una cifra baja de hemoglobina al inicio del estudio mostraron un aumento de la concentración de hemoglobina de ≥ 10 g/l, en comparación con 1 (3 %) paciente que recibió el placebo ($p < 0,0001$).

La proporción de pacientes tratados con tocilizumab que presentaban trombocitosis al inicio del estudio y una cifra normal de plaquetas en la semana 12 fue significativamente mayor en comparación con los pacientes que recibieron el placebo: 90 % y 4 %, respectivamente ($p < 0,0001$).

Tras la administración de tocilizumab se produjo un marcado descenso de las concentraciones medias de reactantes de fase aguda, PCR, VHS y proteína amiloide A plasmática.

Se llevó a cabo un estudio de fase I, multicéntrico, abierto, de un solo grupo de tratamiento (NP25737) para evaluar la farmacocinética, seguridad, y de manera exploratoria la farmacodinámica y eficacia de tocilizumab a lo largo de 12 semanas en pacientes pediátricos con AIJs ($n = 11$) de edad inferior a 2 años. Los pacientes (a los que se administraba un tratamiento de base con corticoides, MTX o fármacos antiinflamatorios no esteroideos) recibieron tocilizumab por vía intravenosa en dosis de 12 mg/kg cada dos semanas. Los

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**ACTEMRA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN 400 mg/20 mL**

pacientes que completaron el periodo de 12 semanas pudieron continuar de forma opcional en el periodo de extensión (un total de 52 semanas o hasta la edad de 2 años, lo que fuera más prolongado).

Los endpoints primarios farmacocinéticos ($C_{\text{máx}}$, $C_{\text{mín}}$ y ABC 2 semanas) de TCZ en el estado de equilibrio en este estudio estaban dentro de los límites observados para estos parámetros en los pacientes pediátricos entre 2 y 17 años de edad del estudio WA18221.

Los tipos de EA observados durante el periodo de evaluación de 12 semanas del estudio NP25737 fueron coherentes con el perfil de seguridad observado en el estudio pivotal de fase III (WA18221). Tres de los 11 pacientes de menos de 2 años, presentaron reacciones de hipersensibilidad serias anti- tocilizumab inducidos por el tratamiento después del evento. Sin embargo, dado el pequeño tamaño muestral, el bajo número de eventos y la presencia de factores de confusión, no pueden extraerse conclusiones.

Los resultados exploratorios relativos a la eficacia indicaron que tocilizumab mejoró la mediana de la puntuación JADAS-71 a lo largo del estudio en todos los pacientes. Las respuestas farmacodinámicas observadas para los valores del sIL-6R, CRP y VHS fueron también coherentes con lo observado en el estudio pivotal de fase III.

Se llevó a cabo un estudio de 52 semanas sin enmascaramiento, multicéntrico, de la farmacocinética-farmacodinámica y la seguridad (WA28118) en pacientes pediátricos con AIJs, de 1-17 años de edad, para determinar la dosis s.c. apropiada de tocilizumab con la que se conseguían perfiles farmacocinético-farmacodinámicos y de seguridad comparables a los del esquema de administración i.v.

Los pacientes aptos para participar recibieron tocilizumab en dosis en función del peso corporal: los pacientes con un peso ≥ 30 kg ($n = 26$) una dosis de 162 mg de tocilizumab una vez por semana y los pacientes con un peso inferior a 30 kg ($n = 25$) una dosis de 162 mg de tocilizumab cada 10 días ($n = 8$) o cada 2 semanas ($n = 17$) durante 52 semanas. De estos 51 pacientes, 26 (51 %) no habían recibido con anterioridad tocilizumab y 25 (49%) habían recibido tocilizumab i.v. y pasaron al tocilizumab s.c. al inicio del estudio.

Los resultados exploratorios de la eficacia mostraron que el tocilizumab s.c. mejoraba todos los parámetros exploratorios de la eficacia, incluida la puntuación en la Escala de actividad clínica de la artritis juvenil sobre 71 articulaciones (en inglés, Juvenile Arthritis Disease Activity Score 71 [JADAS-71]) en los pacientes sin tratamiento previo con tocilizumab, y que en los pacientes que pasaron del tratamiento con tocilizumab i.v. al tocilizumab s.c. mantenía todos los parámetros exploratorios de la eficacia durante todo el estudio en los pacientes de ambos grupos de peso (< 30 y ≥ 30 kg).

3.2 Propiedades farmacocinéticas

La farmacocinética de tocilizumab se caracteriza por una eliminación no lineal que es una combinación de aclaramiento lineal y eliminación de Michaelis y Menten. La parte no lineal

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ACTEMRA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN 400 mg/20 mL

de la eliminación de tocilizumab da lugar a un aumento de la exposición que es mayor que el proporcional de la dosis. Los parámetros farmacocinéticos de tocilizumab no cambian con el tiempo. Como el aclaramiento total depende de la concentración plasmática de tocilizumab, la vida media de tocilizumab es también dependiente de la concentración y varía dependiendo del nivel de concentración plasmática. Los análisis farmacocinéticos poblacionales en cualquiera de las poblaciones de pacientes analizadas hasta la fecha indican que no existe ninguna relación entre el aclaramiento aparente y la presencia de anticuerpos anti-droga.

Artritis Reumatoide

La farmacocinética en sujetos sanos y en pacientes con AR indica que la farmacocinética es similar en ambas poblaciones.

La siguiente tabla muestra parámetros farmacocinéticos secundarios predictivos, mediante un modelo farmacocinético poblacional, con cada una de las cuatro pautas de administración aprobadas. El modelo farmacocinético poblacional se desarrolló a partir del análisis de una base de datos compuesta de datos de la administración I.V., obtenidos de 1793 pacientes de los estudios WA17822, WA17824, WA18062 y WA18063, y datos de la administración I.V. y S.C., obtenidos de 1759 pacientes de los estudios WA22762 y NA25220. Se incluye en la tabla la C_{media} ya que, en lo que respecta a las pautas de administración con diferentes intervalos posológicos, la C_{media} durante el intervalo posológico caracteriza la exposición comparativa mejor que el ABC_t .

Tabla 12 Media \pm DE predictivas de los parámetros farmacocinéticos en estado de equilibrio después de la administración I.V. y S.C. en pacientes con AR

Parámetro PK de TCZ	I.V.		S.C.	
	4 mg/kg cada 4 sem	8 mg/kg cada 4 sem	162 mg cada 2 sem	162 mg cada sem
$C_{m\acute{a}x}$ (μ g/ml)	83,8 \pm 23,1	182 \pm 50,4	13,2 \pm 8,8	49,8 \pm 21,0
C_{min} (μ g/ml)	0,5 \pm 1,5	15,9 \pm 13,1	5,7 \pm 6,8	43,0 \pm 19,8
C_{media} (μ g/ml)	17,8 \pm 6,1	56,6 \pm 19,3	10,2 \pm 8,0	47,4 \pm 20,5
Factor de acumulación $C_{m\acute{a}x}$	1,01	1,09	2,12	5,27
Factor de acumulación C_{min}	2,62	2,47	6,02	6,30
Factor de acumulación C_{media} o ABC_t^*	1,09	1,32	2,67	6,32

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ACTEMRA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN 400 mg/20 mL

* τ = 4 semanas en el caso de las pautas de administración I.V.; 2 semanas o 1 semana en el caso de las pautas de administración S.C.

A concentraciones plasmáticas altas, cuando el aclaramiento total de tocilizumab es predominantemente por aclaramiento lineal, se calculó, a partir de las estimaciones de los parámetros poblacionales, que la vida media terminal era aproximadamente de 21,5 días.

Mientras que después de la administración I.V. la concentración máxima (C_{\max}) aumentó de manera proporcional a la dosis entre dosis de 4 y 8 mg/kg I.V. cada 4 semanas, se observó un aumento de la concentración media (C_{media}) y la concentración mínima (C_{\min}) mayor que el proporcional a la dosis. En el estado de equilibrio, la C_{media} y la C_{\min} fueron 3,2 y 32 veces mayores con la dosis de 8 mg/kg que con la dosis de 4 mg/kg, respectivamente.

Las exposiciones obtenidas con la pauta de administración S.C de 162 mg cada semana fueron de 4,6 (C_{media}) a 7,5 veces (C_{\min}) mayores que con la pauta de administración S.C. de 162 mg cada 2 semanas.

Los factores de acumulación correspondientes al ABC y la C_{\max} después de administrar múltiples dosis de 4 y 8 mg/kg cada 4 semanas son bajos, mientras que los índices de acumulación fueron mayores en el caso de la C_{\min} (2,62 y 2,47). Los índices de acumulación tras administrar múltiples dosis de cualquiera de las pautas de administración S.C. fueron mayores que después de administrar la pauta I.V.; los mayores índices correspondieron a la C_{\min} (6,02 y 6,30, respectivamente). Se esperaba la mayor acumulación en lo que respecta a la C_{\min} , teniendo en cuenta la contribución del aclaramiento no lineal con concentraciones menores.

En cuanto a la C_{\max} , más del 90 % del estado de equilibrio se alcanzó tras la 1ª perfusión I.V. y después de la 12ª inyección S.C. y la 5ª inyección S.C. en las pautas de administración cada semana y cada 2 semanas, respectivamente. En lo que respecta al ABC $_{\tau}$ y la C_{media} el 90 % del estado de equilibrio se alcanzó después de la 1ª y la 3ª perfusión con las dosis de 4 mg/kg y 8 mg/kg I.V., respectivamente, y después de la 6ª y la 12ª inyección de las pautas de administración S.C. de 162 mg cada 2 semanas y cada semana, respectivamente. En el caso de la C_{\min} , aproximadamente el 90 % del estado de equilibrio se alcanzó después de la 4ª perfusión I.V. y de la 6ª y 12ª inyección de las respectivas pautas de administración S.C.

En el análisis farmacocinético poblacional se identificó que peso corporal era una covariable significativa que influía en la farmacocinética de tocilizumab. Cuando se administró por vía I.V. en dosis en función del peso (mg/kg), se previó que los valores medios de la exposición en el estado de equilibrio en los individuos con un peso \geq kg fueran mayores que los valores medios de la población de pacientes. En consecuencia, no se recomienda administrar dosis de tocilizumab superiores a 800 mg por perfusión a los pacientes con un peso >100 kg (v. 2.2 *Posología y forma de administración*). Dado que para la administración S.C. de tocilizumab se emplea una dosis fija, no es necesario hacer modificaciones si se utiliza esta vía.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ACTEMRA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN 400 mg/20 mL

Arteritis de células gigantes (ACG)

La farmacocinética de tocilizumab en pacientes con ACG se determinó usando un modelo farmacocinético poblacional a partir del análisis de una base de datos compuesto por 149 pacientes con ACG tratados con 162 mg S.C. cada semana o con 162 mg S.C. cada 2 semanas. El modelo desarrollado tenía la misma estructura que el modelo farmacocinético poblacional desarrollado anteriormente y basado en datos de pacientes con AR.

Tabla 13 Media \pm DE predictivas de los parámetros farmacocinéticos en el estado de equilibrio después de la administración S.C. en pacientes con ACG

Parámetro PK de TCZ	S.C.	
	162 mg cada 2 sem	162 mg cada sem
C_{\max} ($\mu\text{g/ml}$)	$19,3 \pm 12,8$	$73 \pm 30,4$
C_{\min} ($\mu\text{g/ml}$)	$11,1 \pm 10,3$	$68,1 \pm 29,5$
C_{media} ($\mu\text{g/ml}$)	$16,2 \pm 11,8$	$71,3 \pm 30,1$
Factor de acumulación C_{\max}	2,26	8,88
Factor de acumulación C_{\min}	5,61	9,59
Factor de acumulación C_{media} o ABC_t	2,81	10,91

* $t = 2$ semanas o 1 semana en el caso de los dos esquemas de administración s.c., respectivamente

El perfil en estado de equilibrio tras administrar la dosis semanal de tocilizumab fue prácticamente constante, con fluctuaciones muy pequeñas entre los valores mínimos y máximos, mientras que existieron fluctuaciones sustanciales cuando tocilizumab se administró cada 2 semanas. Aproximadamente el 90% del estado de equilibrio (ABC_t) se había alcanzado en la semana 14 en el grupo de administración 1 vez cada 2 semanas y en la semana 17 en el grupo de administración 1 vez por semana.

Artritis idiopática juvenil poliarticular

La farmacocinética de tocilizumab en pacientes con AIJp se caracterizó mediante un análisis farmacocinético poblacional que incluyó a 237 pacientes tratados con 8 mg/kg i.v. cada 4 semanas (pacientes con un peso ≥ 30 kg), 10 mg/kg i.v. cada 4 semanas (peso inferior a 30 kg), 162 mg s.c. cada 2 semanas (peso ≥ 30 kg) o 162 mg s.c. cada 3 semanas (peso inferior a 30 kg).

Tabla 14 Media \pm DE predictivas de los parámetros farmacocinéticos en el estado de equilibrio después de la administración I.V. o S.C. a pacientes con AIJp

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ACTEMRA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN 400 mg/20 mL

	I.V.		S.C.	
Parámetro FC del TCZ	8 mg/kg cada 4 sem ≥30 kg	10 mg/kg cada 4 sem <30 kg	162 mg cada 2 sem ≥30 kg	162 mg cada 3 sem <30 kg
C _{máx} (µg/ml)	183 ± 42,3	168 ± 24,8	29,4 ± 13,5	75,5 ± 24,1
C _{mín} (µg/ml)	6,55 ± 7,93	1,47 ± 2,44	11,8 ± 7,08	18,4 ± 12,9
C _{media} (µg/ml)	42,2 ± 13,4	31,6 ± 7,84	21,7 ± 10,4	45,5 ± 19,8
Factor de acumulación C _{máx}	1,04	1,01	1,72	1,32
Factor de acumulación C _{mín}	2,22	1,43	3,58	2,08
Factor de acumulación C _{media} o ABC _τ *	1,16	1,05	2,04	1,46

*τ = 4 semanas en el caso de los esquemas de administración i.v.; 2 semanas o 3 semanas en el caso de los dos esquemas de administración s.c., respectivamente

Después de la administración i.v., se alcanzó aproximadamente el 90% del estado de equilibrio en la semana 12 con la dosis de 10 mg/kg (peso inferior a 30 kg) y en la semana 16 con la dosis de 8 mg/kg (peso ≥30 kg). Tras la administración s.c., se alcanzó aproximadamente el 90% del estado de equilibrio en la semana 12 con los esquemas de administración de 162 mg s.c. cada 2 semanas y cada 3 semanas.

Artritis idiopática juvenil sistémica

La farmacocinética del tocilizumab en pacientes con AIJs se caracterizó mediante un análisis farmacocinético poblacional que incluyó a 140 pacientes tratados con 8 mg/kg i.v. cada 2 semanas (pacientes con un peso ≥30 kg), 12 mg/kg i.v. cada 2 semanas (peso <30 kg), 162 mg s.c. 1 vez por semana (peso ≥30 kg), 162 mg s.c. cada 10 días o cada 2 semanas (peso <30 kg).

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ACTEMRA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN 400 mg/20 mL

Tabla 15. Media \pm DE previstas de los parámetros farmacocinéticos en el estado de equilibrio después de la administración i.v. o s.c. en pacientes con AIJs

	I.V.		S.C.	
Parámetro FC del TCZ	8 mg/kg cada 2 sem ≥ 30 kg	12 mg/kg cada 2 sem <30 kg	162 mg cada sem ≥ 30 kg	162 mg cada 2 sem <30 kg
C _{máx} (μ g/ml)	256 \pm 60,8	274 \pm 63,8	99,8 \pm 46,2	134 \pm 58,6
C _{mín} (μ g/ml)	69,7 \pm 29,1	68,4 \pm 30,0	79,2 \pm 35,6	65,9 \pm 31,3
C _{media} (μ g/ml)	119 \pm 36,0	123 \pm 36,0	91,3 \pm 40,4	101 \pm 43,2
Índice de acumulación C _{máx}	1,42	1,37	3,66	1,88
Índice de acumulación C _{mín}	3,20	3,41	4,39	3,21
Índice de acumulación C _{media} o ABC τ *	2,01	1,95	4,28	2,27

* τ = 2 semanas en el caso de los esquemas de administración i.v.; 1 semana o 2 semanas en el caso de los dos esquemas de administración s.c., respectivamente.

Tras la administración i.v., se alcanzó aproximadamente el 90% del estado de equilibrio en la semana 8 con los esquemas de administración de 12 mg/kg y de 8 mg/kg cada 2 semanas. Tras la administración s.c., se alcanzó aproximadamente el 90% del estado de equilibrio en la semana 12 con los esquemas de administración de 162 mg s.c. cada semana y cada 2 semanas.

La farmacocinética de tocilizumab fue similar en los pacientes pediátricos de edad inferior a 2 años y en los pacientes de más de 2 años con un peso corporal inferior a 30 kg al administrarles 12 mg/kg de tocilizumab i.v. cada 2 semanas.

3.2.1 Absorción

Tras la administración S.C. en pacientes con AR y ACG, la vida media de absorción fue de aproximadamente 4 días. La biodisponibilidad de la formulación S.C. fue de 0,8.

En los pacientes con ACG, la mediana del T_{máx} fue de 3 días tras administrar la dosis semanal de tocilizumab y de 4,5 días después de administrar la dosis de tocilizumab cada 2 semanas.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**ACTEMRA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN 400 mg/20 mL**

Tras la administración s.c. en pacientes con AIJp, la semivida de absorción fue de aproximadamente 2 días, y la biodisponibilidad de la formulación s.c. en pacientes con AIJp fue del 96%

Tras la administración s.c. en pacientes con AIJs, la semivida de absorción fue de unos 2 días, y la biodisponibilidad de la formulación s.c. en pacientes con AIJs fue del 95 %.

3.2.2 Distribución

Tras la administración I.V., tocilizumab sufre una eliminación bifásica de la circulación plasmática. En pacientes con AR, el volumen de distribución central fue de 3,5 L, y el volumen de distribución periférico fue de 2,9 L, con un volumen de distribución en estado de equilibrio resultante de 6,4 L.

En los pacientes con ACG, el volumen de distribución central fue de 4,09 L y el volumen de distribución periférico fue de 3,37 L, con un volumen de distribución en el estado de equilibrio resultante de 7,46 l.

En pacientes pediátricos con AIJp, el volumen de distribución central fue de 1,98 L, el volumen de distribución periférico fue de 2,1 L, con un volumen de distribución en estado de equilibrio resultante de 4,08 L.

En pacientes pediátricos con AIJs, el volumen de distribución central fue de 1,87 L, el volumen de distribución periférico fue de 2,14 L, con un volumen de distribución en estado de equilibrio resultante de 4,01L.

Metabolismo**3.2.3 Eliminación**

El aclaramiento total de tocilizumab fue dependiente de la concentración y es la suma del aclaramiento lineal y el aclaramiento no lineal. El aclaramiento lineal se calculó como un parámetro en el análisis farmacocinético poblacional y fue de 12,5 ml/h en pacientes con AR, 6,7 ml/h en pacientes con ACG, 5,8 ml/h en pacientes pediátricos con AIJp y 5,7 ml/h en pacientes pediátricos con AIJs. El aclaramiento no lineal dependiente de la concentración desempeña una función importante cuando las concentraciones de tocilizumab son bajas. Una vez que la vía de aclaramiento no lineal está saturada, a concentraciones de tocilizumab más elevadas, el aclaramiento está determinado principalmente por el aclaramiento no lineal. Como el aclaramiento total depende de la concentración plasmática de tocilizumab, la $t_{1/2}$ de tocilizumab depende también de la concentración y sólo puede calcularse a un nivel dado de concentración plasmática.

En pacientes con AR, con la administración I.V., la $t_{1/2}$ aparente dependiente de la concentración es de hasta 11 días con la dosis de 4 mg y 13 días con la dosis de 8 mg administradas cada 4 semanas en pacientes con AR en el estado de equilibrio. Con la administración S.C., la $t_{1/2}$ aparente dependiente de la concentración es de hasta 13 días con la dosis de 162 mg por semana y 5 días con la dosis de 162 mg cada 2 semanas en pacientes

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**ACTEMRA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN 400 mg/20 mL**

con AR en el estado de equilibrio. A concentraciones plasmáticas altas, cuando el aclaramiento total de tocilizumab está dominado por el aclaramiento lineal, se calculó, a partir de las estimaciones de parámetros poblacionales, que la $t_{1/2}$ terminal era de 21,5 días aproximadamente.

En los pacientes con ACG, en el estado de equilibrio, la $t_{1/2}$ efectiva de tocilizumab fue de 18,3-18,9 días con la pauta de administración de 162 mg por semana y de 4,2-7,9 días con la pauta de administración de 162 mg cada 2 semanas. A concentraciones plasmáticas altas, cuando el aclaramiento total del tocilizumab está dominado por el aclaramiento lineal, se calculó, a partir de las estimaciones de parámetros poblacionales, que la $t_{1/2}$ efectiva era de 32 días aproximadamente.

La $t_{1/2}$ efectiva de tocilizumab I.V. en niños con AIJp es de hasta 17 días en las dos categorías de peso (8 mg/kg si el peso era ≥ 30 kg o 10 mg/kg cuando el peso era inferior a 30 kg) durante un intervalo de administración en el estado de equilibrio. Después de la administración s.c., la $t_{1/2}$ efectiva de tocilizumab en los pacientes con AIJp es de hasta 10 días en las dos categorías de peso (esquema de administración cada 2 semanas si el peso es ≥ 30 kg o cada 3 semanas cuando el peso es < 30 kg) durante un intervalo de administración en el estado de equilibrio.

En niños con AIJs, la $t_{1/2}$ del tocilizumab i.v. es de hasta 16 días con los esquemas de administración de 12 mg/kg y de 8 mg/kg cada 2 semanas durante un intervalo de administración en el estado de equilibrio. Después de la administración s.c., la $t_{1/2}$ efectiva del tocilizumab en los pacientes con AIJs es de hasta 14 días con los esquemas de administración de 162 mg cada semana y cada 2 semanas durante un intervalo de administración en el estado de equilibrio.

3.2.4 Farmacocinética en poblaciones especiales***Insuficiencia hepática***

No se han realizado estudios formales del efecto de la insuficiencia hepática en la farmacocinética de tocilizumab.

Insuficiencia renal

No se han realizado estudios formales del efecto de la insuficiencia renal en la farmacocinética de tocilizumab.

La mayoría de los pacientes del análisis farmacocinético poblacional en los estudios en la AR y la ACG tenían una función renal normal o una insuficiencia renal leve. La insuficiencia renal leve (estimación del aclaramiento de creatinina según la fórmula de Cockcroft-Gault) no afectó a la farmacocinética de tocilizumab.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ACTEMRA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN 400 mg/20 mL

Aproximadamente un tercio de los pacientes del estudio WA28119 tenían insuficiencia renal moderada al inicio del estudio (estimación del aclaramiento de creatinina: 30-59 ml/min). En estos pacientes no se observó ninguna repercusión en la exposición a tocilizumab.

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada.

Otras poblaciones especiales

Los análisis farmacocinéticos poblacionales en pacientes adultos con AR y ACG mostraron que la edad, el sexo y la raza no afectaron a la farmacocinética de tocilizumab. No es necesario ajustar la dosis en función de estos factores demográficos.

3.3 Datos no clínicos preclínicos sobre seguridad

3.3.1 Carcinogenicidad

No se ha realizado ningún estudio de la carcinogenicidad de tocilizumab. Los datos preclínicos disponibles mostraron la contribución de la IL-6, una citocina pleotrópica, a la progresión maligna y la resistencia a la apoptosis en diversos tipos de cáncer. Estos datos no indican un riesgo importante de comienzo del cáncer o progresión del mismo cuando se administra tratamiento con tocilizumab. Consecuentemente, no se han observado lesiones proliferativas en un estudio de la toxicidad crónica de 6 meses en el macaco ni se han descrito tampoco en ratones atímicos con deficiencia crónica de IL-6.

3.3.2 Genotoxicidad

Mutagenicidad

Todos los estudios de genotoxicidad convencionales con tocilizumab, tanto en células procariotas como eucariotas, fueron negativos.

3.3.3 Trastornos de la fecundidad

Los datos ~~pre~~ no clínicos no indican un efecto en la fecundidad bajo tratamiento con un análogo de tocilizumab. No se observaron efectos sobre los órganos endocrinos activos o sobre órganos del aparato reproductor en un estudio de toxicidad crónica en el macaco, ni se vio afectada la capacidad reproductora en ratones de ambos sexos con deficiencia de IL-6.

3.3.4 Toxicidad para la función reproductora

Teratogenicidad

Cuando se administró tocilizumab por vía I.V. a macacos durante la fase temprana de la gestación, no se observaron efectos adversos directos o indirectos en la gestación o el desarrollo embrionario fetal.

3.3.5 Otros efectos

En un estudio de la toxicidad embrionario fetal en el macaco, se observó un ligero aumento de los abortos y de las muertes embrionarias con una exposición sistémica acumulada elevada (más de 100 veces la exposición humana) en el grupo que recibió la dosis alta de 50 mg/kg/día, en

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ACTEMRA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN 400 mg/20 mL

comparación con el placebo o con otros grupos de dosis bajas. La incidencia de aborto se encontraba dentro de los valores históricos observados en el macaco en cautividad y los casos concretos de aborto o muerte embriofetal no mostraron una relación constante con la administración o la duración de la administración de tocilizumab. Aunque la IL-6 no parece ser una citocina decisiva para el crecimiento fetal o el control inmunitario de la interfaz materno-fetal, no puede descartarse que exista una relación entre esta observación y tocilizumab.

Se ha observado que un análogo murino de tocilizumab pasa a la leche de ratonas lactantes.

El tratamiento con un análogo murino no causó toxicidad en ratones jóvenes. En particular, no se vieron afectados el crecimiento esquelético, la función inmunitaria ni la maduración sexual.

El perfil de seguridad de tocilizumab en los ensayos no clínicos en el macaco no indica que existan diferencias entre la vía de administración I.V. y la S.C.

4. DATOS FARMACÉUTICOS

4.1 Conservación

Tocilizumab I.V.

Este medicamento no debe usarse después de la fecha de caducidad, indicada con «VEN» en el envase.

Viales: Consérvense a 2-8 °C. No se debe congelar. El envase debe mantenerse en el acondicionamiento externo para protegerlo de la luz.

Solución para perfusión preparada: La solución para perfusión de tocilizumab preparada es física y químicamente estable en solución de cloruro de sodio al 0,9 % (m/v) a 30 °C durante 24 horas.

Desde el punto de vista microbiológico, la perfusión preparada debe usarse inmediatamente. Si no se utiliza de inmediato, los períodos y las condiciones de conservación antes usarlo son responsabilidad del usuario; normalmente no debería conservarse durante más de 24 horas a 2-8 °C, a no ser que la dilución se haya realizado en condiciones asépticas controladas y validadas.

Tocilizumab S.C.

Este medicamento no debe usarse después de la fecha de caducidad indicada en la jeringa precargada, así como en el envase. La jeringa precargada debe conservarse en un refrigerador a una temperatura de 2-8 °C. No debe congelarse. Se mantendrá en el acondicionamiento externo para protegerlo de la luz. Manténgase en un lugar seco.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**ACTEMRA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN 400 mg/20 mL****4.2 Instrucciones especiales de uso, manipulación y eliminación****Tocilizumab I.V.**

Los medicamentos parenterales han de examinarse visualmente antes de su administración por si presentaran partículas o cambios de color.

Sólo se deben infundir aquellas soluciones que sean entre límpidas y opalescentes, entre incoloras y de color amarillo claro y que carezcan de partículas visibles

Artritis reumatoide:

De una bolsa de perfusión de 100 ml, extraíga-se un volumen de solución de cloruro de sodio al 0,9 % igual al volumen de la solución de tocilizumab necesario para administrar la dosis del paciente. Extraíga-se la cantidad necesaria de tocilizumab (0,4 ml/kg) en condiciones asépticas y dilúyase hasta alcanzar la concentración calculada de tocilizumab en una bolsa de perfusión de 100 ml que contenga solución de cloruro de sodio al 0,9 % estéril y apirógena. Para mezclar la solución, invierta suavemente la bolsa de perfusión para evitar que se forme espuma.

Pacientes con AIJp y AIJs con un peso ≥ 30 kg:

De una bolsa de perfusión de 100 ml, extraíga-se un volumen de solución de cloruro de sodio al 0,9 % igual al volumen de la solución de tocilizumab necesario para administrar la dosis del paciente. Extraíga-se la cantidad necesaria de tocilizumab (0,4 ml/kg) en condiciones asépticas y dilúyase hasta alcanzar la concentración calculada de tocilizumab en una bolsa de perfusión de 100 ml que contenga solución de cloruro de sodio al 0,9 % estéril y apirógena. Para mezclar la solución, invierta suavemente la bolsa de perfusión para evitar que se forme espuma.

Pacientes con AIJp con un peso inferior a 30 kg:

De una bolsa de perfusión de 50 ml, extraíga-se un volumen de solución de cloruro de sodio al 0,9 % igual a 0,5 ml/kg de peso del paciente y elimínese. Este volumen debe sustituirse en la bolsa de solución salina con el mismo volumen de tocilizumab en condiciones asépticas. Para mezclar la solución, invierta suavemente la bolsa de perfusión para evitar que se forme espuma.

Pacientes con AIJs con un peso inferior a 30 kg:

De una bolsa de perfusión de 50 ml, extraíga-se un volumen de solución de cloruro de sodio al 0,9 % igual a 0,6 ml/kg de peso del paciente y elimínese. Este volumen debe sustituirse en la bolsa de solución salina con el mismo volumen de tocilizumab en condiciones asépticas. Para mezclar la solución, invierta suavemente la bolsa de perfusión para evitar que se forme espuma.

Tocilizumab S.C.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**ACTEMRA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN 400 mg/20 mL**

No se debe usar este medicamento si está turbio o contiene partículas, si no es entre incoloro y amarillento, o si alguna parte de la jeringa precargada con dispositivo de seguridad preinsertado parece estar dañada.

Eliminación de las jeringas y agujas

En lo que respecta al uso y la eliminación de la jeringa precargada con dispositivo de seguridad preinsertado y de la pluma precargada, se seguirán estrictamente las siguientes indicaciones:

- Nunca deben reutilizarse las jeringas ni las plumas precargadas.
- Coloque todas las jeringas y las plumas precargadas en un recipiente desechable para objetos punzocortantes.
- Mantenga ese recipiente fuera del alcance de los niños.
- No tire los recipientes para objetos punzocortantes con el resto de la basura doméstica.
- Elimine el recipiente completo conforme a las normas locales o según le indique el profesional sanitario que le atiende.

En lo que se refiere al uso doméstico, los pacientes deben conseguir un recipiente para objetos punzocortantes a fin de eliminar las jeringas y las plumas precargadas.

Eliminación de los medicamentos no utilizados o caducados

La emisión de productos farmacéuticos al medio ambiente debe reducirse al mínimo. Evítese tirar los medicamentos por los desagües o a la basura doméstica, y utilícense los sistemas de recogida disponibles localmente.

4.3 Presentación

Viales de 4 ml con 80 mg	1, 4
Viales de 10 ml con 200 mg	1, 4
Viales de 20 ml con 400 mg	1, 4
Jeringa precargada 162 mg/0,9 ml	4

Medicamento: guárdese fuera del alcance de los niños
--

Información de Marzo 2019 (CDS 16.0 y 17.0 y 18.0) ~~Marzo 2018 (CDS 15.0)~~

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**ACTEMRA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN 400 mg/20 mL**
¿Qué necesita saber usted para usar la jeringa precargada de Actemra con seguridad?

Es importante que lea, entienda y siga estas instrucciones para que usted o su cuidador use correctamente la jeringa precargada de Actemra. Estas instrucciones no sustituyen al entrenamiento de su profesional de la salud.

Un profesional de la salud le mostrará cómo preparar e inyectar correctamente antes de usar la jeringa precargada de Actemra por primera vez. Consulte a un profesional de la salud cualquier pregunta que pueda tener. No intente administrar una inyección hasta que esté seguro de saber cómo usar la jeringa precargada de Actemra. Es importante permanecer bajo el cuidado de su médico durante el uso de Actemra.

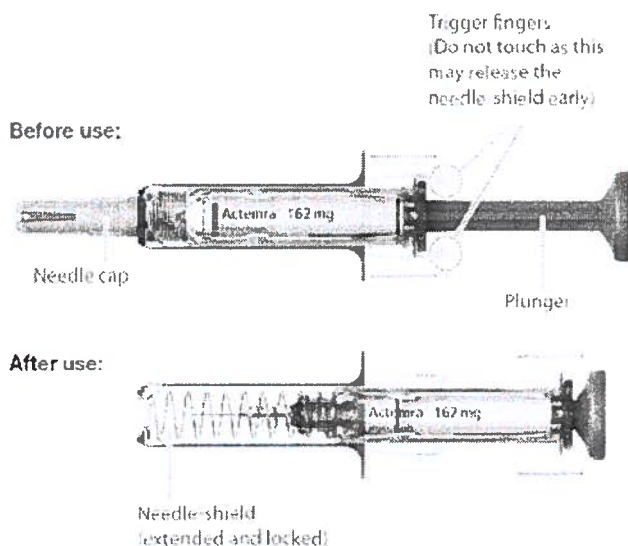
Uso previsto

La jeringa precargada de Actemra está destinada a ser utilizada por los pacientes o cuidadores que han sido adecuadamente formados. La jeringa precargada tiene un mecanismo de seguridad para prevenir lesiones accidentales con agujas cubriendo automáticamente la aguja después de la inyección. Por favor, no intente abrir la jeringa precargada en ningún momento. La jeringa precargada es para un solo uso, y es cuando debe ser descartado. Se le inyectará el medicamento cada semana, o cada dos semanas, según las indicaciones de su médico.

Información adicional:

- No utilizar si la jeringa precargada parece estar dañada.
- No lo utilice si el medicamento está turbio, brumoso, descolorido o contiene partículas.
- No trate de abrir la jeringa precargada en ningún momento.
- No retire la tapa de la aguja hasta que esté listo para inyectar.
- No se inyecte a través de ropa que cubra la piel.
- Nunca vuelva a usar la misma jeringa precargada.
- No toque el gatillo de activación de la jeringa, ya que esto puede dañarla.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ACTEMRA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN 400 mg/20 mL
Partes de la jeringa precargada



Usted necesitará lo siguiente para dar la inyección:

Incluido en el paquete:

- Jeringa precargada

No se incluye en el paquete:

- Algodón con alcohol
- Bola de algodón o gasa estéril
- Recipiente resistente a los pinchazos o contenedor de objetos punzantes para la eliminación segura de la tapa de la aguja y de la jeringa precargada utilizada

Un lugar para preparar los suministros:

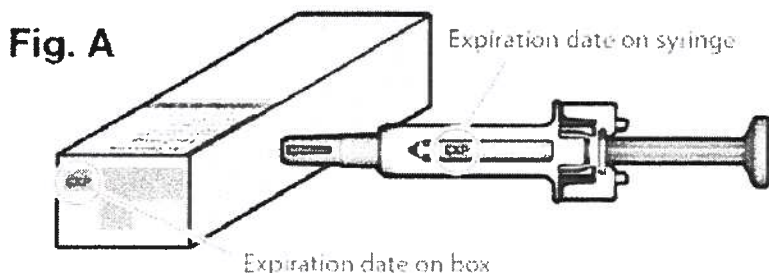
- Busque una superficie bien iluminada, limpia y plana, como una mesa

Paso 1. Inspeccione visualmente la jeringa

- Tome la caja que contiene la jeringa precargada de la nevera y abra la caja. No toque el gatillo de activación de la jeringa, ya que esto puede dañarla.
- Retire la jeringa de la caja y examine visualmente la jeringa, así como el medicamento en la jeringa. Esto es importante para asegurarse que la jeringa y el medicamento son seguros de usar.
- Verifique la fecha de caducidad indicada en la caja de cartón y la jeringa (ver fig. A) para asegurarse de que no ha pasado (expirado). No utilice la jeringa precargada si ha pasado la

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**ACTEMRA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN 400 mg/20 mL**

fecha de caducidad. Esto es importante para asegurarse que la jeringa y el medicamento son seguros de usar.



Deseche la jeringa y no lo use si:

- El medicamento está nublado
- El medicamento contiene partículas
- El medicamento es de cualquier otro color que no sea de incoloro a amarillo
- alguna parte de la jeringa parece estar dañada

Paso 2. Deje que la jeringa alcance la temperatura ambiente

- No retire la tapa de la aguja en la jeringa hasta el paso 5.
- Coloque la jeringa en una superficie plana y limpia y deje que la jeringa alcance la temperatura ambiente durante unos 25-30 minutos para calentarse. No permitir que la jeringa alcance la temperatura ambiente podría resultar en una inyección incómoda y puede ser difícil presionar el émbolo.
- No caliente la jeringa precargada de ninguna otra manera.

Paso 3. Lávese las manos

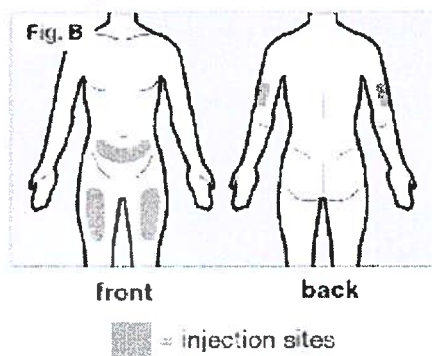
- Lávese las manos con agua y jabón.

Paso 4. Elija y prepare el lugar de inyección

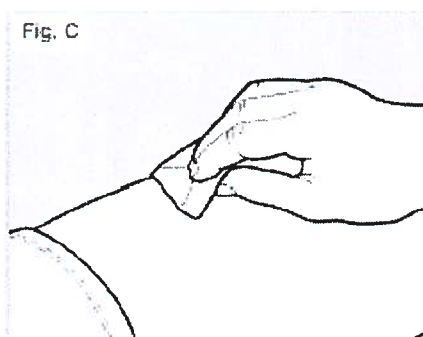
- Los lugares de inyección recomendados son la parte delantera y la media de los muslos y la parte baja del abdomen, debajo del ombligo, excepto de un área de cinco centímetros alrededor directamente del ombligo.
- Si un cuidador está dando la inyección, también se puede utilizar el área externa de los brazos superiores. (Ver fig. B)

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ACTEMRA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN 400 mg/20 mL



- Debe usar un lugar diferente cada vez que usted aplique una inyección de al menos tres centímetros de la zona que utilizó para su inyección previa.
- No inyecte en áreas que podrían molestar por un cinturón o pretina. No inyecte en lunares, cicatrices, moretones, o áreas donde la piel esté sensible, roja, dura o no intacta.
- Limpie el área con una gasa con alcohol (Ver Fig. C) para reducir el riesgo de infección.

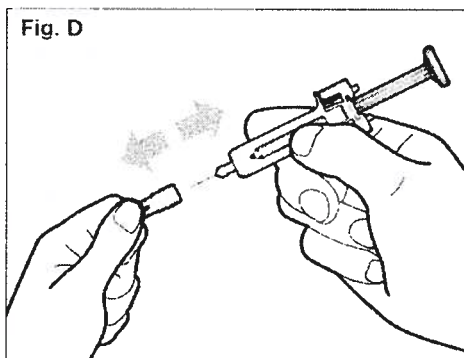


- Deje que la piel seque durante aproximadamente 10 segundos.
- Asegúrese de no tocar el área limpiada antes de la inyección. No airee o sople en el área limpiada.

Paso 5. Quite la tapa de la aguja

- No sostenga la jeringa por el émbolo mientras quita la tapa de la aguja.
- Sostenga el protector de la aguja de la jeringa firmemente con una mano y quite la tapa de la aguja con la otra mano. (Ver Fig. D) Si no se puede quitar la tapa de la aguja debe solicitar la ayuda de un cuidador o a un profesional de la salud.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ACTEMRA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN 400 mg/20 mL



- No toque la aguja ni permita que toque ninguna superficie.
- Es posible que vea una gota de líquido en el extremo de la aguja. Esto es normal.
- Deseche la tapa de la aguja en el envase resistente a la punción o contenedor de objetos punzantes.

NOTA: Una vez que la tapa de la aguja se retira, la jeringa debe utilizarse inmediatamente.

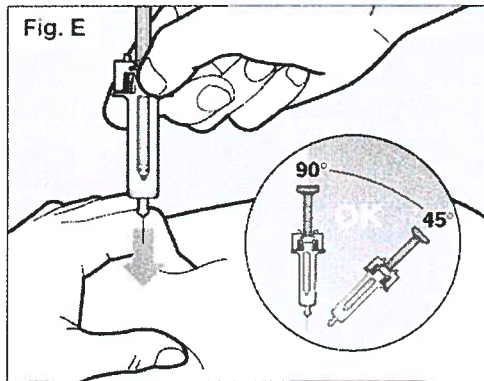
- Si no se utiliza dentro de los 5 minutos, la jeringa debe desecharse en el recipiente resistente a los pinchazos o contenedor de objetos punzantes y debe utilizarse una nueva jeringa.
- No vuelva a colocar la tapa de aguja después de removerla.

Paso 6. Dar la inyección

- Sostenga la jeringa cómodamente a la mano.
- Para asegurarse de que la aguja pueda ser insertada correctamente en la piel, pellizque un pliegue de piel suelta en el sitio de inyección limpio con su mano libre. Pellizcar la piel es importante para asegurarse de que se inyecta bajo la piel (en el tejido graso), pero no más profundo (en el músculo). La inyección en el músculo puede resultar en una inyección incómoda.
- No sostenga o empuje el émbolo mientras se inserta la aguja en la piel.
- Inserte la aguja completamente en la piel pellizcada en un ángulo entre 45° a 90° con un movimiento rápido y firme. (Ver Fig. E)

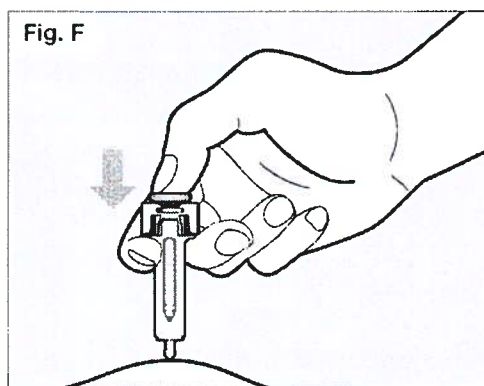
**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ACTEMRA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN 400 mg/20 mL



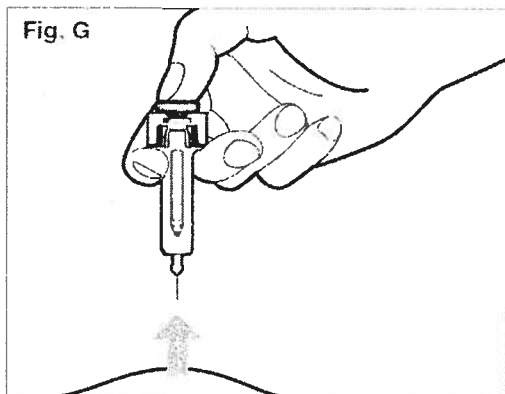
Es importante elegir el ángulo correcto para asegurar que la medicación se administra debajo de la piel (en el tejido graso), de lo contrario, la inyección podría ser doloroso y el medicamento puede no funcionar.

- A continuación, mantener la jeringa en posición y soltar el pellizco de la piel.
- Inyecte lentamente todo el medicamento presionando suavemente el émbolo hacia abajo (ver fig. F). Debe presionar el émbolo hasta el fondo para asegurarse de que reciba la dosis completa del medicamento y para garantizar que los gatillos de activación están completamente empujados a un lado. Si el émbolo no se presiona completamente el protector de la aguja no se extenderá para cubrir la aguja cuando se retira. Si la aguja no está cubierto proceder con cuidado, y colocar la jeringa en el envase resistente a la punción para evitar lesiones con la aguja.

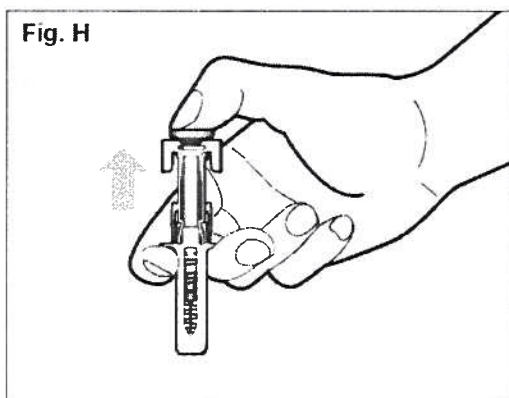


- Una vez que el émbolo se empuja hasta el fondo, seguir presionando hacia abajo el émbolo para asegurarse de que todo el medicamento es inyectado antes de retirar la aguja de la piel.
- Mantenga presionado el émbolo mientras se retira la aguja de la piel en el mismo ángulo que se inserta. (Ver Fig. G)

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ACTEMRA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN 400 mg/20 mL



- Una vez que la aguja se retira completamente de la piel, se puede liberar el émbolo, lo que permite la protección de la aguja para proteger la aguja. (Ver Fig. H)



- Si ve gotas de sangre en el lugar de la inyección, puede presionar con una bola de algodón o gasa estéril sobre el lugar de la inyección durante unos 10 segundos.
- No frote el sitio de inyección.

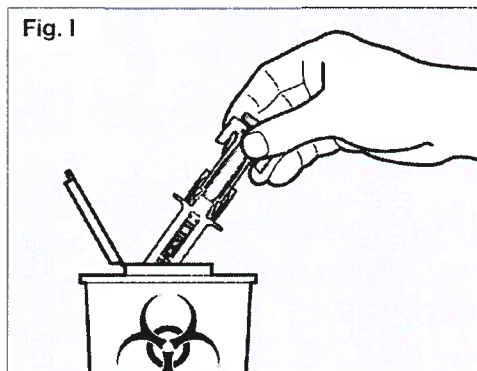
Paso 7. Deseche la jeringa

- No intente volver a tapar la jeringa.
- Tire a la basura las jeringas usadas en un recipiente resistente a los pinchazos o contenedor de objetos punzantes.

Pregúntele a su profesional médico o farmacéutico para obtener información acerca de dónde se puede obtener un contenedor de "objetos punzantes" u otros tipos de envases resistentes a la punción que puede utilizar para eliminar de forma segura sus jeringas precargadas usadas, si usted no tiene uno. (Ver Fig. I)

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ACTEMRA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN 400 mg/20 mL



Consulte con un profesional de la salud para obtener instrucciones sobre la forma correcta de botar las jeringas utilizadas. Puede haber leyes locales o estatales sobre la manera de deshacerse de las jeringas usadas.

No tire las jeringas usadas o el contenedor resistente a la punción en la basura de la casa y no lo recicle.

- Deseche el contenedor completo como es indicado por su profesional médico o farmacéutico.
- Mantenga siempre el envase resistente a la punción fuera del alcance de los niños.

Consejos respecto de reacciones de hipersensibilidad del paciente (también conocida como anafilaxis, si es grave)

Si se presentan síntomas, tales como, pero no limitado a, erupciones en la piel, picazón, escalofríos, inflamación de la cara, labios, lengua o garganta, dolor en el pecho, sibilancias, dificultad para respirar o tragar, o sensación de mareo o desmayo, en cualquier momento después de una inyección, usted debe buscar atención médica de emergencia inmediatamente.

Consejos respecto de la detección temprana y el tratamiento para limitar el riesgo de una infección grave del paciente

Esté alerta a las primeras señales de infección, como:

- Dolores en el cuerpo, fiebre, escalofríos
- Tos, malestar / opresión, falta de aliento
- Enrojecimiento, calor, hinchazón inusual de la piel o articulaciones
- Dolor abdominal / dolor y/o cambios en la función intestinal

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ACTEMRA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN 400 mg/20 mL

Llame a su médico y busque atención médica de inmediato si cree que puede estar desarrollando una infección.

Si usted tiene alguna inquietud o pregunta acerca de la jeringa, comuníquese con su profesional médico o far

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

