Actemra®

Tocilizumab

80 mg/4 mL – 200 mg/10 mL concentrado para solución para perfusión

1. DESCRIPCIÓN

1.1 Grupo farmacológico/Terapéutico

Agente inmunosupresor (anticuerpo monoclonal) / Inhibidor de interleucinas

1.2 Vía de administración

Vía intravenosa

1.3 Forma farmacéutica

Concentrado para solución para perfusión (concentrado estéril).

1.4 Composición cualitativa y cuantitativa

Cada mL de concentrado contiene 20 mg de tocilizumab*

Cada vial contiene 80 mg de tocilizumab* en 4 mL (20 mg/mL).
Cada vial contiene 200 mg de tocilizumab* en 10 mL (20 mg/mL).

* anticuerpo monoclonal IgG1 recombinante humanizado anti receptor de interleucina-6 (IL-6) humana, producido en células de ovario de hámster chino mediante tecnología de ADN recombinante.

Excipientes con efecto conocido:
Cada vial de 80 mg contiene 0,10 mmol (2,21 mg) de sodio.
Cada vial de 200 mg contiene 0,20 mmol (4,43 mg) de sodio.

Para consultar la lista completa de excipientes véase la sección 4.1

2. DATOS CLÍNICOS

2.1 Indicaciones terapéuticas

Actemra está indicado, en combinación con metotrexato (MTX), para:

- El tratamiento de artritis reumatoide (AR) grave, activa y progresiva en adultos no tratados previamente con MTX.
- El tratamiento de la AR activa de moderada a grave en pacientes adultos con 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).

En estos pacientes Actemra puede ser administrado como monoterapia en caso de intolerancia a MTX o cuando el tratamiento continuado con MTX es inadecuado.
Actemra ha demostrado reducir la tasa de progresión del daño articular medido a través de análisis radiológico y mejorar la función física, cuando se administra en combinación con metotrexato.

Actemra está indicado para el tratamiento de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) en adultos que reciben corticosteroides sistémicos y requieren suplemento de oxígeno o ventilación mecánica.

Actemra está indicado para el tratamiento de artritis idiopática juvenil sistémica (AIJs) activa en pacientes desde 2 años de edad y mayores, que no han respondido adecuadamente a terapias anteriores con AINEs y corticoides sistémicos. Actemra puede ser administrado como monoterapia (en caso de intolerancia a metotrexato o cuando el tratamiento con metotrexato no es adecuado) o en combinación con metotrexato.

Actemra en combinación con metotrexato (MTX) está indicado para el tratamiento de artritis idiopática juvenil poliarticular (AIJp; factor reumatoide positivo o negativo y oligoartritis extendida) en pacientes de 2 años de edad y mayores, que no han respondido adecuadamente al tratamiento previo con MTX. Actemra puede administrarse como monoterapia en caso de intolerancia al MTX o cuando el tratamiento continuado con MTX no sea apropiado.

2.2 Posología y forma de administración

El tratamiento debe ser iniciado por profesionales sanitarios con experiencia en el diagnóstico y el tratamiento de artritis reumatoide, COVID-19, de artritis idiopática juvenil sistémica (AIJs), de artritis idiopática juvenil poliarticular (AIJp).

Todos los pacientes tratados con Actemra deben recibir la Tarjeta de Alerta de Paciente.

Posología

Pacientes con Artritis Reumatoide

La posología recomendada es de 8 mg/kg de peso corporal, administrados una vez cada cuatro semanas.

Para individuos cuyo peso corporal sea superior a 100 kg, no se recomiendan dosis que excedan de 800 mg (véase la sección 3.2).

No se han evaluado dosis por encima de 1,2 g en estudios clínicos (véase la sección 3.1).

Ajustes de dosis si los valores de laboratorio están fuera de los parámetros normales (véase la sección 2.4).

- Enzimas hepáticas fuera de los valores normales

Valor de laboratorio	Acción
> 1 a 3 x Límite superior de Normalidad (LSN)	Si procede, modificar la dosis de la medicación concomitante MTX. Si el incremento continúa dentro de este rango, reducir la dosis de Actemra a 4 mg/kg o interrumpir la administración de Actemra hasta que los valores de alanina aminotransferasa (ALT) o aspartato aminotransferasa (AST) se normalicen. Reestablecer la administración de Actemra con 4 mg/kg u 8 mg/kg, según sea clínicamente apropiado.
> 3 a 5 x LSN (confirmado por pruebas repetidas, véase la sección 2.4)	Debe interrumpirse el tratamiento con Actemra hasta que los valores sean < 3 x LSN y seguir las recomendaciones indicadas arriba, para valores > 1 a 3 x LSN. Si continúan los valores > 3 x LSN hay que interrumpir el tratamiento.
> 5 x LSN	Interrumpir el tratamiento con Actemra.

- Bajo Recuento Absoluto de Neutrófilos (RAN)

No se recomienda iniciar el tratamiento, en pacientes que no han sido tratados previamente con Actemra, si el recuento absoluto de neutrófilos está por debajo de 2 x 10^9/L.

Valores de laboratorio (células x 10^9/ L)	Acción
RAN > 1	Mantener la dosis.
RAN 0.5 a 1	Interrumpir el tratamiento con Actemra. Cuando el RAN aumente > 1 x 10^9/ L reestablecer el tratamiento con Actemra 4 mg/kg e incrementar la dosis a 8 mg/kg si es clínicamente apropiado.
RAN < 0.5	Interrumpir el tratamiento con Actemra.

- Bajo recuento de plaquetas

Valores de laboratorio (células x 10^3/ µL)	Acción
50 a 100	Interrumpir el tratamiento con Actemra Cuando el recuento de plaquetas > 100 x 10^3/ µL reestablecer el tratamiento con Actemra 4 mg/kg e incrementar la dosis a 8 mg/kg si es clínicamente apropiado.
< 50	Interrumpir el tratamiento con Actemra

Pacientes con COVID-19

La posología recomendada para el tratamiento de COVID-19 es una única perfusión intravenosa de 60 minutos de 8 mg/kg en pacientes que están recibiendo corticosteroides sistémicos y requieren suplemento de oxígeno o ventilación mecánica, ver sección 3.1. Si los signos o síntomas clínicos empeoran o no mejoran después de la primera dosis, se puede administrar una perfusión adicional de Actemra 8 mg/Kg. El intervalo entre las dos perfusiones debe ser al menos 8 horas.

Para las personas cuyo peso corporal sea superior a 100 Kg, no se recomiendan dosis superiores a 800 mg por perfusión (ver sección 3.2).

No se recomienda la administración de Actemra en pacientes con COVID-19 que presenten cualquiera de las siguientes anomalías de laboratorio:

Tipo de prueba de laboratorio	Valor de Laboratorio	Acción
Enzima hepática	≥10 x ULN	No se recomienda la administración de Actemra
Recuento absoluto de neutrófilos	< 1 x 10 /L	
Recuento de plaquetas	< 50 x 10^3/µL	

Poblaciones especiales

Población pediátrica

Pacientes con AIJs.

La dosis recomendada en pacientes mayores de 2 años es de 8mg/kg una vez cada dos semanas en pacientes con un peso mayor o igual a 30kg o 12mg/kg una vez cada dos semanas en pacientes cuyo peso sea menor de 30kg. La dosis debe ser calculada en base al peso del paciente en cada administración. Un cambio en la dosis únicamente se debe justificar por un cambio sustancial en el peso del paciente.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Actemra IV en niños menores de 2 años.

En pacientes con AIJs se recomienda interrumpir la dosis de tocilizumab por valores de laboratorio anómalos, ver tabla

de abajo. Si procede la dosis concomitante de metotrexato y/o de otra medicación puede ser modificada o suspendida y la dosis de tocilizumab interrumpida hasta que la situación clínica haya sido evaluada. Como en los pacientes con AIJs hay diversas comorbilidades que pueden afectar a los valores de laboratorio, la decisión de suspender tocilizumab por unos valores de laboratorio anómalos debe estar basada en la evaluación individual del médico para cada paciente.

- Enzimas hepáticas fuera de los valores normales

Valores de Laboratorio	**Acción**
> 1 a 3 x LSN	Si procede, modificar la dosis de la medicación concomitante de MTX. En este rango, cuando persisten los aumentos, se debe interrumpir Actemra hasta que los valores de ALT / AST se normalicen
> 3 x LSN a 5x LSN	Si procede, modificar la dosis de la medicación concomitante de MTX. Debe interrumpirse el tratamiento con Actemra hasta que los valores sean <3 x LSN y seguir las recomendaciones indicadas arriba, para valores > 1 a 3 x LSN
> 5x LSN	Interrumpir el tratamiento con Actemra. La decisión de suspender Actemra en AIJs por unos valores de laboratorio anómalos debe estar basada en la evaluación individual del médico para cada paciente.

- Bajo Recuento Absoluto de Neutrófilos (RAN)

Valores de laboratorio (células x 10^9/ L)	**Acción**
RAN > 1	Mantener la dosis.
RAN 0.5 a 1	Interrumpir el tratamiento con Actemra. Cuando el RAN aumente > 1 x 10^9/L reestablecer el tratamiento con Actemra.
RAN < 0.5	Interrumpir el tratamiento con Actemra. La decisión de suspender Actemra en AIJs por unos valores de laboratorio anómalos debe estar basada en la evaluación individual del médico para cada paciente.

- Bajo recuento de plaquetas

Valores de laboratorio (células x 10^3/µL)	**Acción**
50 a 100	Si procede, modificar la dosis de la medicación concomitante de MTX Interrumpir el tratamiento con Actemra. Cuando el recuento de plaquetas > 100 x 10^3/µL reestablecer el tratamiento con Actemra.
< 50	Interrumpir el tratamiento con Actemra. La decisión de suspender Actemra en AIJs por unos valores de laboratorio anómalos debe estar basada en la evaluación individual del médico para cada paciente.

No hay datos clínicos suficientes para evaluar el impacto de una reducción de la dosis de tocilizumab en pacientes con AIJs que han experimentado anomalías en los valores de laboratorio.

Los datos disponibles indican que la mejoría clínica se observa a las 6 semanas de iniciar el tratamiento con Actemra. Se debe reconsiderar cuidadosamente continuar el tratamiento en un paciente que no ha mostrado mejoría en este periodo de tiempo.

Pacientes con AIJp

La posología recomendada en pacientes mayores de 2 años de edad es 8 mg/kg una vez cada 4 semanas en

pacientes con un peso superior o igual a 30 kg, o de 10 mg/kg una vez cada 4 semanas en pacientes con un peso menor de 30 kg. La dosis debe calcularse basándose en el peso corporal del paciente en cada administración. Un cambio en la dosis únicamente se debe justificar por un cambio sustancial en el peso del paciente con el tiempo. No se ha establecido la seguridad y eficacia de Actemra en niños menores de 2 años de edad.

En pacientes con AIJp se recomienda interrumpir la dosis de tocilizumab por valores de laboratorio anómalos, ver tabla de abajo. Si procede, la dosis concomitante de metotrexato y/o de otra medicación puede ser modificada o suspendida y la dosis de tocilizumab interrumpida hasta que la situación clínica haya sido evaluada. Como en los pacientes con AIJp hay diversas comorbilidades que pueden afectar a los valores de laboratorio, la decisión de suspender tocilizumab por unos valores de laboratorio anómalos debe estar basada en la evaluación individual del médico para cada paciente.

- Enzimas hepáticas fuera de los valores normales

Valor de Laboratorio	**Acción**
> 1 a 3 x Límite Superior de Normalidad (LSN)	Si procede, modificar la dosis de la medicación concomitante de MTX. Si el incremento continúa dentro de este rango, suspender el tratamiento con Actemra hasta que los valores ALT/AST se normalicen.
> 3 x LSN a 5x LSN	Si procede, modificar la dosis de la medicación concomitante de MTX. Debe interrumpirse el tratamiento con Actemra hasta que los valores sean < 3 x LSN y seguir las recomendaciones indicadas arriba, para valores > 1 a 3 x LSN.
> 5x LSN	Interrumpir el tratamiento con Actemra. La decisión de suspender Actemra en pacientes con AIJp por unos valores de laboratorio anómalos debe estar basada en la evaluación individual del médico para cada paciente.

- Bajo Recuento Absoluto de Neutrófilos (RAN)

Valor de Laboratorio (células x 10^9/L)	**Acción**
RAN > 1	Mantener la dosis.
RAN 0.5 a 1	Interrumpir el tratamiento con Actemra. Cuando el RAN aumente > 1 x 10^9/L restablecer el tratamiento con Actemra
RAN < 0.5	Interrumpir el tratamiento con Actemra. La decisión de suspender Actemra en pacientes con AIJp por unos valores de laboratorio anómalos debe estar basada en la evaluación individual del médico para cada paciente

- Bajo recuento de plaquetas

Valor de Laboratorio (células x 10^3/µL)	**Acción**
50 a 100	Si procede, modificar la dosis de la medicación concomitante de MTX. Interrumpir el tratamiento con Actemra. Cuando el recuento de plaquetas sea > 100 x 10^3/µL restablecer el tratamiento con Actemra.

< 50	Interrumpir el tratamiento con Actemra. La decisión de suspender Actemra en pacientes con AIJp por unos valores de laboratorio anómalos debe estar basada en la evaluación individual del médico para cada paciente.

En pacientes con AIJp no se ha estudiado el efecto de las reducciones de dosis debidas a una anomalía en los valores de laboratorio.

Los datos disponibles indican que la mejoría clínica se observa a las 12 semanas de iniciar el tratamiento con Actemra. Se debe reconsiderar cuidadosamente continuar el tratamiento en un paciente que no ha mostrado mejoría en este periodo de tiempo.

Pacientes de edad avanzada
No se requiere el ajuste de dosis en pacientes de edad avanzada > 65 años.

Insuficiencia renal: No se requiere ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve.
Actemra no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia renal de moderada a grave (véase la sección 3.2). La función renal debe ser estrechamente vigilada en estos pacientes.

Insuficiencia hepática: No se ha estudiado Actemra en pacientes con insuficiencia hepática. Por tanto, no pueden hacerse recomendaciones sobre la dosis.

Forma de administración
Tras dilución, Actemra debe ser administrado como perfusión intravenosa durante una hora tanto para pacientes con AR como para pacientes AIJs, pacientes con AIJp y COVID-19.

Pacientes con AR, AIJs, AIJp y COVID-19 con peso ≥ 30kg
Actemra debe ser diluido hasta un volumen final de 100 mL con una solución para inyección estéril, apirógena de cloruro sódico, 9 mg/mL (0,9 %) mediante una técnica aséptica.

Para consultar las instrucciones de dilución del medicamento antes de la administración véase la sección 4.6.

Pacientes con AIJs, con AIJp con peso < 30kg
Actemra debe ser diluido a un volumen final de 50 mL con una solución para inyección estéril, apirógena de cloruro sódico, 9 mg/mL (0,9 %) mediante una técnica aséptica.

Para consultar las instrucciones de dilución del medicamento antes de la administración véase la sección 4.6.

Si aparecen signos y síntomas de una reacción relacionada con la perfusión, ralentice o detenga la perfusión y administre la medicación/tratamiento de soporte adecuados de inmediato, ver sección 2.4.

2.3 Contraindicaciones
Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 4.1.
Infecciones graves y activas a excepción de COVID-19 (véase la sección 2.4).

2.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad
Para mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, la marca del medicamento y el número de lote administrado debe estar claramente registrado (o declarado) en la historia clínica del paciente.

Pacientes con AR, AIJs y AIJp

Infecciones
Se han notificado infecciones graves y en algunos casos mortales en pacientes que reciben agentes inmunosupresores incluido Actemra (véase la sección 2.8). No debe iniciarse el tratamiento con Actemra en pacientes con infecciones activas (véase la sección 2.3). Se debe interrumpir la administración de Actemra si un paciente desarrolla una infección grave, hasta que la infección esté controlada (véase la sección 2.8). Los profesionales sanitarios deben tener precaución cuando consideren el uso de Actemra en pacientes con un historial de infecciones recurrentes o crónicas o con procesos subyacentes (p. ej., diverticulitis, diabetes y enfermedad pulmonar intersticial) que puedan predisponer a los pacientes a infecciones.

Se recomienda estar alerta para la detección oportuna de infecciones graves en pacientes que reciben tratamientos biológicos, ya que los signos y síntomas de la inflamación aguda pueden reducirse, debido a la supresión de la reacción de fase aguda. Cuando se evalúe una potencial infección en un paciente hay que tener en cuenta los efectos de tocilizumab sobre la proteína C reactiva (PCR), neutrófilos y los signos y síntomas de la infección. Se deben dar instrucciones precisas a los pacientes (incluidos niños pequeños con AIJs o AIJp que pueden ser menos capaces de comunicar sus síntomas) y a los padres o cuidadores de los pacientes con AIJs o AIJp para que contacten inmediatamente con su profesional sanitario cuando aparezca cualquier síntoma que sugiera infección, para asegurar una evaluación rápida y un tratamiento adecuado.

Tuberculosis
Al igual que en otros tratamientos de artritis reumatoide, AIJs y AIJp con tratamientos biológicos, se recomienda realizar a los pacientes un cribado de infección latente de tuberculosis antes de comenzar el tratamiento con Actemra. Los pacientes con tuberculosis latente deben recibir tratamiento estándar con antimicobacterianos antes de comenzar el tratamiento con Actemra. Los profesionales sanitarios deben recordar el riesgo que existe de falsos negativos al realizar la prueba cutánea de la tuberculina y la detección del gamma interferón, especialmente en pacientes que están gravemente enfermos o inmunodeprimidos.

Se debe dar instrucciones a los pacientes para que acudan al médico si se presentan signos y síntomas (por ejemplo, tos persistente, debilidad / pérdida de peso, fiebre baja) que puedan sugerir una infección por tuberculosis, se produzca durante o después del tratamiento con Actemra.

Reactivación viral
Se ha notificado reactivación viral (por ejemplo, virus de la hepatitis B) en pacientes con AR que estaban en tratamiento con terapias biológicas. En los ensayos clínicos con tocilizumab, se excluyeron los pacientes con screening positivo para hepatitis.

Complicaciones de la diverticulitis
Se han notificado casos poco frecuentes de perforaciones diverticulares como complicaciones de una diverticulitis. Actemra en pacientes con AR (véase la sección 2.8) debe utilizarse con precaución en pacientes con antecedentes de ulceración intestinal o diverticulitis. Los pacientes que presenten síntomas potencialmente indicativos de diverticulitis complicada, como dolor abdominal, hemorragia y/o cambio inexplicado en los hábitos intestinales con fiebre deben ser evaluados rápidamente para la identificación precoz de diverticulitis, que puede asociarse con perforación gastrointestinal.

Reacciones de hipersensibilidad
Se han notificado reacciones de hipersensibilidad graves asociadas a la perfusión de Actemra (véase la sección 2.8). Estas reacciones pueden ser más graves y potencialmente mortales en pacientes que han experimentado reacciones de hipersensibilidad durante perfusiones previas, incluso si han recibido pre-medicación con esteroides

y antihistamínicos. Debe estar disponible un tratamiento adecuado para su uso inmediato en el caso de que se produjese una reacción anafiláctica durante el tratamiento de Actemra. Si se produce una reacción anafiláctica u otra hipersensibilidad grave/reacción grave relacionada con la perfusión, el tratamiento de Actemra debe interrumpirse inmediatamente y ser suspendido definitivamente.

Enfermedad hepática activa e insuficiencia hepática
El tratamiento con Actemra, especialmente cuando se administra simultáneamente con MTX, puede estar asociado a elevaciones de las transaminasas hepáticas, por tanto, debe tenerse precaución al valorar el tratamiento de pacientes con enfermedad hepática activa o insuficiencia hepática, (véase las secciones 2.2 y 2.8).

Hepatotoxicidad
Se han notificado frecuentemente elevaciones leves y moderadas transitorias o intermitentes de las transaminasas hepáticas con el tratamiento con Actemra (véase la sección 2.8). Se observó un aumento de la frecuencia de estas elevaciones cuando se usaron fármacos, los cuales son conocidos por producir hepatotóxicidad (p. ej., MTX) en combinación con Actemra. Se debe considerar realizar otras pruebas hepáticas, incluida bilirrubina, cuando esté clínicamente indicado.

Se han observado casos graves de daño hepático, incluyendo fallo hepático agudo, hepatitis e ictericia con Actemra (véase la sección 2.8). El daño hepático grave ocurrió entre 2 semanas hasta más de 5 años después de iniciar Actemra. Se han notificado casos de fallo hepático que han precisado trasplante hepático. Aconseje a los pacientes que soliciten asistencia médica inmediata si experimentan signos y síntomas de fallo hepático.

Debe tenerse precaución al valorar el inicio del tratamiento con Actemra en pacientes con elevación de las transaminasas (ALT) o (AST) > 1,5 x LSN. En AR, AIJp y AIJs, no se recomienda el tratamiento en pacientes con ALT o AST > 5 x LSN al inicio.

En pacientes con AR, AIJp y AIJs se deben vigilar la ALT /AST entre 4 y 8 semanas los 6 primeros meses de tratamiento y a partir de entonces cada 12 semanas. Para las modificaciones de la dosis, incluyendo la descontinuación de Actemra, basadas en los niveles de transaminasas véase la sección 2.2.
En elevaciones de ALT o AST > 3-5 LSN, confirmadas por pruebas repetidas, debe interrumpirse el tratamiento con Actemra.

Efectos hematológicos
Se han producido descensos de los recuentos de neutrófilos y plaquetas después del tratamiento con tocilizumab 8 mg/kg en combinación con metotrexato (véase la sección 2.8). El riesgo de neutropenia puede aumentar en pacientes que han sido previamente tratados con antagonistas del TNF.

No se recomienda iniciar el tratamiento, en pacientes que no han sido tratados previamente con Actemra, si el recuento absoluto de neutrófilos está por debajo de 2 x 10^9/L. Debe tenerse precaución al valorar el inicio del tratamiento con Actemra en pacientes con un recuento bajo de plaquetas (es decir, recuento de plaquetas por debajo de 100 x 10^3/µL). No se recomienda continuar el tratamiento en pacientes con AR, AIJp y AIJs que desarrollen un recuento absoluto de neutrófilos < 0,5 x 10^9/L o un recuento de plaquetas < 50 x 10^3/µL.

La neutropenia grave se puede asociar con un aumento del riesgo de infecciones graves, aunque no se ha observado una clara asociación entre el descenso de neutrófilos y la aparición de infecciones graves en los ensayos clínicos realizados con Actemra hasta la fecha.

En pacientes con AR el recuento de neutrófilos y plaquetas debe vigilarse de 4 a 8 semanas después del comienzo

del tratamiento y posteriormente, siguiendo las recomendaciones de la práctica clínica habitual. Para las modificaciones de la dosis, basadas en RAN y recuento de plaquetas véase la sección 2.2.

En pacientes con AIJs y con AIJp el recuento de neutrófilos y plaquetas deben ser vigilados en el momento de la segunda perfusión y posteriormente siguiendo las recomendaciones de las buenas prácticas clínicas, véase la sección 2.2.

Parámetros lipídicos
En los pacientes tratados con tocilizumab se han observado aumentos de parámetros lipídicos incluido colesterol total, lipoproteínas de baja densidad (LDL), lipoproteínas de alta densidad (HDL), y triglicéridos (véase la sección 2.8). En la mayoría de los pacientes no hubo aumento del índice aterogénico, y el aumento del colesterol total, respondió al tratamiento con agentes hipolipemiantes.

En pacientes con AIJs, AIJp y AR de 4 a 8 semanas después del inicio del tratamiento con Actemra, debe realizarse una evaluación de los parámetros lipídicos. Los pacientes deben tratarse de acuerdo con las directrices clínicas locales para el manejo de la hiperlipidemia.

Trastornos neurológicos
Los médicos deben estar atentos a síntomas potencialmente indicativos de trastornos desmielinizantes centrales de nueva aparición. Actualmente, se desconocen las posibilidades de que se produzca una desmielinización central con Actemra.

Tumores malignos
El riesgo de tumores malignos se incrementa en pacientes con artritis reumatoide. Los fármacos inmunomoduladores pueden aumentar el riesgo de tumores malignos.

Vacunación
No deben administrarse vacunas vivas o vivas atenuadas simultáneamente con Actemra, porque no se ha establecido la seguridad clínica. En un estudio, abierto, aleatorizado en pacientes adultos con AR tratados con Actemra y metotrexato lograron una respuesta eficaz a: la vacuna neumocócica polisacárida 23 valente y a la vacuna del toxoide tetánico, que fue comparable a la respuesta observada en pacientes tratados con metotrexato sólo. Se recomienda que todos los pacientes, especialmente los de AIJs y AIJp, estén al día con su vacunación de acuerdo con los actuales calendarios de vacunación antes de comenzar el tratamiento con Actemra. El intervalo entre la iniciación del tratamiento con Actemra y la administración de vacunas vivas debe estar de acuerdo con las guías actuales de vacunación de agentes inmunosupresores.

Riesgo cardiovascular
Los pacientes con artritis reumatoide tienen mayor riesgo de trastornos cardiovasculares y deben tener tratamiento de sus factores de riesgo (p. ej., hipertensión, hiperlipidemia) como parte de la asistencia habitual.

Combinación con agentes antagonistas del TNF
No hay experiencia en el uso de Actemra con antagonistas del TNF u otros tratamientos biológicos para la artritis reumatoide ni para AIJs ni para AIJp. No se recomienda el uso de Actemra con otros agentes biológicos.

Sodio
Este medicamento contiene 1,17 mmol (o 26,55 mg) de sodio en una dosis máxima de 1200 mg, lo que deberá tenerse en cuenta en el tratamiento de pacientes con dietas pobres en sodio. Dosis por debajo de 1025 mg de este producto contienen menos de 1mmol de sodio (23 mg) por lo que se considera esencialmente exento de sodio.

Pacientes con COVID-19

- No se ha establecido la eficacia de Actemra en el tratamiento de pacientes con COVID-19 que no presentan niveles elevados de proteína C reactiva (PCR), ver sección 3.1.
- Actemra no debe administrarse a pacientes con COVID-19 que no estén recibiendo corticosteroides sistémicos ya que no se puede excluir un aumento de la mortalidad en este subgrupo, ver sección 3.1.

Infecciones

En pacientes con COVID-19, no se debe administrar Actemra si tienen alguna otra infección activa grave concurrente. Los profesionales sanitarios deben tener cuidado al considerar el uso de Actemra en pacientes con antecedentes de infecciones recurrentes o crónicas o con enfermedades subyacentes (p. ej. diverticulitis, diabetes y enfermedad pulmonar intersticial) que pueden predisponer a los pacientes a infecciones.

Hepatotoxicidad

Los pacientes hospitalizados con COVID-19 pueden tener niveles elevados de ALT o AST. El fallo multiorgánico con afectación del hígado se reconoce como una complicación del COVID-19 grave. En la decisión de administrar tocilizumab se debe sopesar el beneficio potencial del tratamiento de COVID-19 con los riesgos potenciales del tratamiento agudo con tocilizumab. En pacientes con COVID-19 con ALT o AST elevados por encima de 10 x LSN, no se recomienda el tratamiento con Actemra. En pacientes con COVID-19, se debe monitorizar la ALT/AST de acuerdo con las prácticas clínicas estándar actuales.

Anomalías hematológicas

En pacientes con COVID-19 que desarrollan un RAN <1 x 10^9/L o un recuento de plaquetas <50 x 10^3/µL, no se recomienda la administración de tratamiento. Los recuentos de neutrófilos y plaquetas se deben monitorizar de acuerdo con las prácticas clínicas estándar actuales, ver sección 2.2.

Población pediátrica

Pacientes con AIJs

El síndrome de activación de macrófagos (SAM) es un trastorno grave y potencialmente mortal que puede desarrollarse en pacientes con AIJs. En los ensayos clínicos con tocilizumab no se han estudiado pacientes durante un episodio de activación de SAM.

2.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

La administración simultánea de una dosis única de 10 mg/kg de tocilizumab con 10-25 mg de metotrexato una vez por semana no tuvo efecto clínicamente significativo en la exposición al metotrexato.

Los análisis farmacocinéticos de la población no revelaron ningún efecto en el aclaramiento de tocilizumab con MTX, anti-inflamatorios no esteroideos (AINEs) o corticosteroides.

La expresión de las enzimas CYP450 hepáticas se suprime por las citocinas, como la IL-6, que estimulan la inflamación crónica. Así pues, la expresión de CYP450 puede revertirse cuando se introduce un tratamiento potente inhibidor de las citocinas, como tocilizumab.

Los estudios in vitro con hepatocitos humanos cultivados demostraron que la IL-6 produjo una reducción de la expresión de enzimas CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4. Tocilizumab regulariza la expresión de estas enzimas.

Una semana después de la administración de una dosis única de tocilizumab, en un estudio realizado en pacientes con AR, los niveles de simvastatina (CYP3A4) disminuyeron en un 57%, a niveles similares o ligeramente superiores a los observados en sujetos sanos.

Cuando se comienza o se detiene el tratamiento con tocilizumab, se debe vigilar a los pacientes que toman medicamentos que se ajustan individualmente y se metabolizan mediante CYP450 3A4, 1A2, 2C9 o (p. ej., metilprednisolona, dexametasona, (con la posibilidad de padecer el síndrome de abstinencia de los glucocorticoides orales), atorvastatina, antagonistas del canal del calcio, teofilina, warfarina, fenprocumona, fenitoína, ciclosporina o benzodiazepinas), porque puede ser necesario un aumento de dosis para mantener el efecto terapéutico. Dada la larga semivida de eliminación ($t_{1/2}$), el efecto de tocilizumab sobre la actividad del enzima CYP450 podría persistir durante varias semanas después de suspender el tratamiento.

2.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante y hasta 3 meses después del tratamiento.

Embarazo

No hay datos suficientes acerca del uso de tocilizumab en mujeres embarazadas. Un estudio en animales ha mostrado un aumento del riesgo de aborto espontáneo / muerte embriofetal a una dosis alta (véase la sección 3.3). Se desconoce el riesgo potencial en los seres humanos.

Actemra no se debe utilizar durante el embarazo, salvo que sea claramente necesario.

Lactancia

Se desconoce si tocilizumab se excreta en la leche materna humana. La excreción de tocilizumab en leche no ha sido estudiada en animales. Debe tomarse una decisión acerca de continuar / suspender la lactancia o continuar / suspender el tratamiento con Actemra teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia materna para el niño y el beneficio del tratamiento con Actemra para la mujer.

Fertilidad

Los datos no clínicos disponibles no sugieren un efecto sobre la fertilidad bajo tratamiento con tocilizumab.

2.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Actemra sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña (véase la sección 2.8, mareos).

2.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las RAM notificadas con más frecuencia (que se produjeron en ≥ 5 % de los pacientes tratados con tocilizumab en monoterapia o en combinación con FAMEs para AR, AIJs y AIJp) fueron, infecciones en el tracto respiratorio superior, nasofaringitis, cefalea, hipertensión y elevación de la ALT.

Las reacciones adversas más graves fueron infecciones graves, complicaciones de la diverticulitis, y reacciones de hipersensibilidad.

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia (que ocurren en ≥ 5% de los pacientes tratados con tocilizumab para COVID-19) fueron aumento de las transaminasas hepáticas, estreñimiento e infección del tracto urinario.

Las reacciones adversas en los ensayos clínicos y/o la experiencia postcomercialización con Actemra basadas en

informes de casos espontáneos, la literatura de casos y casos de programas de estudios no intervencionistas se enumeran en la Tabla 1 y en la Tabla 2 por sistema de clasificación de órganos MedDRA. La categoría de frecuencia correspondiente para cada reacción adversa se basa en el siguiente convenio: muy frecuentes (≥ 1/10); frecuentes (≥ 1/100 a <1/10), poco frecuentes (≥ 1 / 1000 a <1/100), raras (> 1 / 10000 a <1 / 1000) o muy raras (<1 / 10000). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Pacientes con AR

El perfil de seguridad de Actemra ha sido estudiada en 4 estudios controlados con placebo (estudios II, III, IV y V), un estudio con MTX como control (estudio I) y sus fases de extensión (véase la sección 3.1).

El periodo controlado doble ciego fue de 6 meses en cuatro estudios (estudio I, III, IV y V) y de hasta 2 años en otro estudio (estudio II). En los estudios controlados doble ciego, 774 pacientes recibieron tocilizumab 4 mg/kg en combinación con MTX, 1870 pacientes recibieron tocilizumab 8 mg/kg en combinación con MTX u otros FAMEs y 288 pacientes recibieron tocilizumab 8 mg/kg en monoterapia.

La población expuesta a largo plazo incluye a todos los pacientes que recibieron al menos una dosis de tocilizumab en los estudios controlados y doble ciego o en las fases abiertas de los estudios de extensión. De los 4009 pacientes expuestos, 3577 recibieron tratamiento durante al menos 6 meses, 3296 durante al menos 1 año, 2806 recibieron tratamiento durante al menos 2 años y 1222 durante 3 años.

Tabla 1. Lista de las RAFs que se producen en pacientes con artritis reumatoide que reciben tratamiento con tocilizumab como monoterapia o en combinación con MTX u otros FAMEs en el periodo controlado doble ciego o durante la experiencia poscomercialización.

Sistema de clasificación de órganos MedDRA	**Categoría de frecuencia con términos preferidos**			
	Muy frecuentes	**Frecuentes**	**Poco frecuentes**	**Raros**
Infecciones e infestaciones	Infección de las vías respiratorias superiores	Celulitis, Neumonía, Herpes simple oral, Herpes zoster	Diverticulitis	-
Trastornos de la sangre y el sistema linfático	-	Leucopenia, Neutropenia, Hipofibrinogenemia	-	-
Trastornos del sistema inmunológico	-	-	-	Anafilaxia (mortal)[1,2,3]
Trastornos endocrinos	-	-	Hipotiroidismo	-
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Hipercolesterolemia*	-	Hipertrigliceridemia	-
Trastornos del sistema nervioso	-	Cefalea, Mareos	-	-
Trastornos oculares	-	Conjuntivitis	-	-

Trastornos vasculares	-	Hipertensión	-	-
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	-	Tos, Disnea	-	-
Trastornos digestivos	-	Dolor abdominal, Ulceración oral, Gastritis	Dolor abdominal, Ulceración oral, Gastritis	-
Trastornos hepatobiliares	-	-	-	Daño hepático inducido por medicamentos, hepatitis, ictericia Muy raros: Fallo hepático
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	-	Erupción, Prurito, Urticaria	-	Sindrome de Stevens-Johnson[3]
Trastornos renales y del tracto urinario	-	-	Nefrolitiasis	-
Trastornos Generales y en el lugar de administración	-	Edema periférico, Reacciones de hipersensibilidad	-	-
Exploraciones complementarias	-	Elevación de las transaminasas hepáticas, Aumento de peso, Elevación de la bilirrubina total*	-	-

** Incluida las elevaciones obtenidas como parte de la monitorización de rutina del laboratorio (ver texto más abajo)*

[1]Véase la sección 2.3

[2]Véase la sección 2.4

[3]Esta reacción adversa se identificó por vigilancia post-comercialización, pero no se observó en ensayos clínicos controlados.
La categoría de frecuencia se estimó utilizando el límite superior del intervalo de confianza del 95% calculado a partir del número total de pacientes expuestos a TCZ en ensayos clínicos.

Infecciones

En los estudios controlados de 6 meses, la tasa de todas las infecciones notificadas con el tratamiento de tocilizumab 8 mg/kg más FAMEs fue de 127 acontecimientos por 100 pacientes-años comparada con 112 acontecimientos por 100 pacientes-años en el grupo de placebo más FAMEs. En la población expuesta a largo plazo, la tasa global de infecciones con Actemra fue de 108 acontecimientos por 100 pacientes-años de exposición. En los ensayos clínicos controlados de 6 meses, la tasa de todas las infecciones graves comunicadas con tocilizumab 8 mg/kg más FAMEs fue de 5,3 acontecimientos por 100 pacientes-años de exposición comparada con 3,9 acontecimientos por 100 pacientes-años de exposición en el grupo de placebo más FAMEs. En el estudio de monoterapia, la tasa de infecciones graves fue de 3,6 acontecimientos por 100 pacientes-años de exposición en el grupo de tocilizumab y 1,5 acontecimientos por 100 pacientes-años de exposición en el grupo de MTX.

En la población expuesta a largo plazo, la tasa global de infecciones (bacterianas, víricas y fúngicas) fue de 4,7 acontecimientos por 100 pacientes-años. Entre las infecciones graves notificadas algunas mortales se incluyeron tuberculosis activa, que se puede presentar con enfermedad intrapulmonar o extrapulmonar, infecciones

pulmonares invasivas, incluidas candidiasis, aspergilosis, coccidiodomicosis y *Peumocystis jirovecii*, neumonía, celulitis, herpes zoster, gastroenteritis, diverticulitis, sepsis y artritis bacteriana. Se han notificado casos de infecciones oportunistas.

Enfermedad Pulmonar Intersticial
El deterioro de la función pulmonar puede aumentar el riesgo de desarrollo de infecciones. Durante la comercialización se han notificado casos de enfermedad pulmonar intersticial (incluyendo neumonía, y fibrosis pulmonar) alguno de los cuales fue mortal.

Perforación Gastrointestinal
Durante 6 meses de ensayos clínicos controlados, la tasa global de perforaciones gastrointestinales fue de 0,26 acontecimientos por 100 pacientes años en tratamiento con tocilizumab. En la población expuesta a largo plazo la tasa global de perforaciones gastrointestinales fue 0,28 acontecimientos por 100 pacientes años. Las notificaciones de perforación gastrointestinal con tocilizumab fueron comunicadas inicialmente como complicaciones de la diverticulitis tales como peritonitis purulenta generalizada, perforación gastrointestinal inferior, fístulas y abscesos.

Reacciones relacionadas a la perfusión
En los estudios controlados de 6 meses se notificaron acontecimientos adversos asociados a perfusión (acontecimientos seleccionados que se producen durante o dentro de las 24 horas después de la perfusión) el 6,9% de los pacientes en el grupo de tocilizumab 8 mg/kg más FAMEs y el 5,1% de los pacientes del grupo placebo más FAMEs. Los acontecimientos notificados durante la perfusión fueron fundamentalmente episodios de hipertensión; los acontecimientos notificados en el plazo de 24 horas desde la terminación de una perfusión fueron cefalea y reacciones cutáneas (erupción, urticaria). Estos acontecimientos no fueron limitantes para el tratamiento.

La tasa de reacciones anafilácticas (que se produjeron en un total de 8/4009 pacientes, 0,2 %) fue varias veces más elevada con la dosis de 4 mg/kg que con la de 8 mg/kg. Se notificaron reacciones de hipersensibilidad clínicamente significativas asociadas a tocilizumab y que precisaron suspensión del tratamiento en un total de 56 de 4009 pacientes (1,4%) tratados con tocilizumab durante los estudios clínicos controlados y abiertos. Estas reacciones se observaron generalmente de la segunda a la quinta perfusión de tocilizumab (véase la sección 2.4). Se ha notificado una reacción de anafilaxia mortal durante el tratamiento con tocilizumab después de la autorización de comercialización (véase la sección 2.4).

Inmunogenicidad

En ensayos clínicos controlados de 6 meses se ha estudiado un total de 2876 pacientes en cuanto a anticuerpos anti-tocilizumab. Cuarenta y seis pacientes (1,6%) desarrollaron anticuerpos anti-tocilizumab de los cuales 6 tuvieron una reacción de hipersensibilidad asociada y médicamente significativa, que en cinco de los casos condujo a la retirada. Treinta pacientes (1,1%) desarrollaron anticuerpos neutralizadores.

Anomalías hematológicas:
Neutrófilos
En los ensayos clínicos controlados de 6 meses se produjeron descensos de los recuentos de neutrófilos por debajo de 1 x 10^9/L en el 3,4 % de los pacientes tratados con tocilizumab 8 mg/kg más FAMEs en comparación con < 0,1 % de los pacientes con placebo más FAMEs. Aproximadamente la mitad de los pacientes que desarrollaron RAN < 1 x 10^9/L lo hicieron en el plazo de 8 semanas después de comenzar el tratamiento. Se notificaron descensos por debajo de 0,5 x 10^9/L en el 0,3 % de los pacientes que recibieron tocilizumab 8 mg/kg más FAMEs. Se han notificado casos de infecciones con neutropenia.

Durante el periodo controlado doble ciego y en el periodo de exposición a largo plazo, el patrón y la incidencia de

descensos en los recuentos de neutrófilos continuaron en línea con lo observado en los 6 meses de ensayos clínicos controlados.

Plaquetas
En los ensayos clínicos controlados de 6 meses se produjeron descensos de los recuentos de plaquetas por debajo de 100 x 10^3/µL en el 1,7 % de los pacientes tratados con tocilizumab 8 mg/kg más FAMEs en comparación con < 1 % de los pacientes con placebo más FAMEs. Estos descensos se produjeron sin episodios hemorrágicos asociados.

Durante el periodo controlado doble ciego y en el periodo de exposición a largo plazo, el patrón y la incidencia de descensos en los recuentos de plaquetas continuaron en línea con lo observado en los 6 meses de ensayos clínicos controlados.

Se han notificado casos muy poco frecuentes de pancitopenia durante la comercialización.

Elevaciones de las transaminasas hepáticas
Durante los ensayos clínicos controlados de 6 meses se observaron elevaciones transitorias de ALT/AST > 3 x LSN en el 2,1 % de los pacientes con tocilizumab 8 mg/kg en comparación con el 4,9 % de los pacientes con MTX y en el 6,5 % de los pacientes que recibieron 8 mg/kg de tocilizumab más FAMEs en comparación con el 1,5 % de los pacientes con placebo más FAMEs.

La adición de fármacos potencialmente hepatotóxicos (p. ej., MTX) a la monoterapia con tocilizumab produjo aumento de la frecuencia de estas elevaciones. Se observaron elevaciones de ALT / AST > 5 x LSN en el 0,7 % de los pacientes en monoterapia con tocilizumab y en el 1,4 % de los pacientes con tocilizumab más FAME, la mayoría de los cuales abandonaron de forma permanente el tratamiento con tocilizumab. Durante un periodo controlado doble ciego la incidencia de niveles de bilirrubina indirecta por encima del límite superior normal, obtenidos como un parámetro de rutina de laboratorio, es de 6,2% en pacientes tratados con 8 mg/kg de tocilizumab + FAMEs. Un total de 5,8% de pacientes sufrieron una elevación de los niveles de bilirrubina indirecta de > 1 a 2 x LSN y 0,4% tuvieron una elevación de > 2 x LSN.

Durante el periodo controlado doble ciego y en el periodo de exposición a largo plazo, el patrón y la incidencia de aumento en ALT/AST continuaron en línea con lo observado en los 6 meses de ensayos clínicos controlados.

Parámetros lipídicos
Durante 6 meses de ensayos clínicos controlados se han notificado de forma frecuente incrementos en los parámetros lipídicos, tales como: colesterol total, triglicéridos, colesterol LDL, y/o colesterol HDL.
Se observó, con monitorización de rutina, en el laboratorio, que aproximadamente el 24 % de los pacientes que recibieron Actemra en los ensayos clínicos experimentaron una elevación sostenida del colesterol total ≥ 6,2 mmol/L y un 15 % experimentaron un aumento sostenido de los valores de LDL ≥ 4,1 mmol/L. Las elevaciones en los parámetros lipídicos respondieron al tratamiento con agentes hipolipemiantes.

Durante el periodo controlado doble ciego y en el periodo de exposición a largo plazo, el patrón y la incidencia de aumento en los parámetros lipídicos continuaron en línea con lo observado en los 6 meses de ensayos clínicos controlados.

Tumores malignos
Los datos clínicos son insuficientes para evaluar la posible incidencia de tumores malignos después de la exposición a tocilizumab. Hay en marcha evaluaciones de seguridad a largo plazo.

Reacciones Cutáneas

Se han notificado raramente casos de Síndrome de Stevens-Johnson ocurridos tras la comercialización.

Pacientes con COVID-19

La evaluación de seguridad de Actemra en COVID-19 se basó en 3 ensayos aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo (estudios ML42528, WA42380 y WA42511). En estos estudios un total de 974 pacientes recibieron tratamiento con Actemra. No se incluyen datos de seguridad de RECOVERY, ya que la recopilación fue limitada.

Las siguientes reacciones adversas, enumeradas por sistema de clasificación de órganos MedDRA en la Tabla 2, se han relacionado a partir de eventos que ocurrieron en al menos el 3% de los pacientes tratados con Actemra y con más frecuencia que en los pacientes que recibieron placebo en la población agrupada evaluable de seguridad de los estudios clínicos ML42528, WA42380 y WA42511.

Tabla 2: Lista de reacciones adversas[1] identificadas a partir de la población combinada con evaluación de seguridad de los estudios clínicos de Actemra en pacientes con COVID-19[2]

Sistema de clasificación de órganos MedDRA	**Muy frecuentes**	**Frecuentes**
Infecciones e infestaciones.	-	Infecciones del tracto urinario
Trastornos del metabolismo y la nutrición.	-	Hipopotasemia
Trastornos psiquiátricos	-	Ansiedad, Insomnio
Trastornos vasculares	-	Hipertensión
Trastornos gastrointestinales	-	Estreñimiento, diarrea, náuseas
Trastornos hepatobiliares	-	Aumento de las transaminasas hepáticas

[1] Los pacientes se cuentan una vez para cada categoría independientemente del número de reacciones

[2] Incluye reacciones notificadas en los estudios WA42511, WA42380 y ML42528

Descripción de reacciones adversas

Infecciones

En la población agrupada evaluable de seguridad de los estudios ML42528, WA42380 y WA42511, las tasas de eventos de infección/infecciones graves fueron equilibradas entre los pacientes con COVID-19 que recibieron tocilizumab (30.3% / 18.6%, n = 974) versus placebo (32.1% / 22.8%, n = 483).

El perfil de seguridad observado en el grupo de tratamiento con corticosteroides sistémicos basales fue consistente con el perfil de seguridad de tocilizumab de la población general presentado en la Tabla 2. En este subgrupo, se produjeron infecciones e infecciones graves en el 27.8% y el 18.1% de los pacientes tratados con tocilizumab IV y en el 30.5% y el 22.9% de los pacientes tratados con placebo, respectivamente.

Anomalías de laboratorio

La incidencia de anomalías de laboratorio fue generalmente similar entre los pacientes con COVID-19 que recibieron una o dos dosis de Actemra-IV en comparación con los que recibieron placebo en los ensayos aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo, con pocas excepciones. Las disminuciones de plaquetas y neutrófilos y las elevaciones de ALT y AST fueron más frecuentes entre los pacientes que recibieron Actemra-IV que con placebo (ver secciones 2.2 y 2.4).

Pacientes con AIJs y AIJp

A continuación, se resume el perfil de seguridad de tocilizumab en la población pediátrica con AIJs y AIJp. En general en los pacientes con AIJs y AIJp, las RAM fueron de una clase similar a las observadas en los pacientes con AR, véase la sección 2.8.

Las RAM en pacientes con AIJs y AIJp tratados con tocilizumab se presentan en la Tabla 3 según la clasificación MedDRA por órganos y sistemas. La correspondiente categoría de frecuencia para cada RAM está basada de la siguiente manera: muy frecuentes (≥1/10); frecuentes (≥1/100 a <1/10) o poco frecuentes (≥1/1000 a <1/100).

Tabla 3: Lista de las RAM que se producen en pacientes de ensayos clínicos con AIJs y AIJp que reciben tratamiento con tocilizumab como monoterapia o en combinación con MTX.

Sistema de clasificación de órganos MeDRA	**Términos preferidos**	**Frecuencia**		
Infecciones e infestaciones		**Muy frecuentes**	**Frecuentes**	**Poco frecuentes**
	Infección de las vías respiratorias superiores	AIJp, AIJs		
	Nasofaringitis	AIJp, AIJs		
Trastornos del sistema nervioso				
	Dolor de cabeza	AIJp	AIJs	
Trastornos gastrointestinales				
	Náuseas		AIJp	
	Diarrea		AIJp, AIJs	
Trastornos Generales y alteraciones en el lugar de administración				
	Reacciones relacionadas con la perfusión		AIJp[1], AIJs[2]	
Exploraciones complementarias				
	Elevación de las transaminasas hepáticas		AIJp	
	Descenso en el recuento de neutrófilos	AIJs	AIJp	
	Descenso en el recuento de plaquetas		AIJs	AIJp
	Aumento del colesterol		AIJs	AIJp

1. Eventos relacionados con las reacciones a la perfusión en los pacientes AIJp incluido, pero no limitado a dolor de cabeza, náuseas e hipotensión

2. Eventos relacionados con las reacciones a la perfusión en los pacientes AIJs incluido, pero no limitado a rash, urticaria, diarrea, malestar epigástrico, artralgias y dolor de cabeza

Pacientes con AIJp

El perfil de seguridad de Actemra IV en pacientes con AIJp se ha estudiado en 188 pacientes de 2 a 17 años de edad. El total de pacientes que recibieron tocilizumab fue de 184,4 pacientes-año. La frecuencia de RAM en pacientes con AIJp puede verse en la tabla 3. Los tipos de RAM en pacientes con AIJp fueron similares a las observadas en pacientes con AR y AIJs, véase la sección 2.8. Comparado con la población adulta con artritis reumatoide, se notificaron con más frecuencia en AIJp, los eventos de nasofaringitis, dolor de cabeza, náuseas, y disminución en el recuento de neutrófilos. Sin embargo, eventos como aumento del colesterol, fueron notificados menos frecuentemente en población con AIJp que en población adulta con artritis reumatoide.

Infecciones
La tasa de infecciones en la población total expuesta a tocilizumab fue de 163,7 por 100 pacientes años. Los acontecimientos más comunes observados fueron nasofaringitis e infecciones del tracto respiratorio superior. La tasa de infecciones graves fue numéricamente más alta en pacientes con peso <30 kg tratados con 10 mg/kg de tocilizumab (12,2 por 100 pacientes-años) comparada con pacientes con peso ≥30 kg, tratados con 8 mg/kg de tocilizumab (4,0 por 100 pacientes-años). La incidencia de infecciones que conducen a interrupciones de la dosis fue también numéricamente superior en pacientes con peso < 30 kg tratados con 10 mg/kg de tocilizumab (21,4%) comparado con pacientes con peso ≥30 kg, tratados con 8 mg/kg de tocilizumab (7,6%).

Reacciones relacionadas con la perfusión
En pacientes con AIJp, las reacciones relacionadas con la perfusión se definen como todos los eventos ocurridos durante o en las 24 horas siguientes a la perfusión. En la población total expuesta a tocilizumab, 11 pacientes (5,9%) experimentaron reacciones relacionadas con la perfusión durante la perfusión y 38 pacientes (20,2%) experimentaron un evento dentro de las 24 horas siguientes a la perfusión. Los eventos más comunes ocurridos durante la perfusión fueron dolor de cabeza, náuseas e hipotensión y dentro de las 24 horas siguientes a la perfusión fueron mareos e hipotensión. En general, las reacciones adversas al medicamento observadas durante o en las 24 horas siguientes a la perfusión fueron similares en naturaleza a aquellas observadas en pacientes con AR y con AIJs, véase la sección 2.8.

No se han notificado reacciones de hipersensibilidad clínicamente significativas asociadas con tocilizumab que requiriesen interrupción del tratamiento.

Inmunogenicidad
Un paciente del grupo de peso <30 kg y 10 mg/kg desarrolló anticuerpos anti-tocilizumab positivos sin desarrollar reacción de hipersensibilidad y que posteriormente le condujo a la retirada del ensayo.

Neutrófilos
Durante la monitorización rutinaria en los valores de laboratorio en toda la población expuesta a tocilizumab, se observó una disminución en el recuento de neutrófilos por debajo de 1 x 10^9/L en el 3,7% de los pacientes.

Plaquetas
Durante la monitorización rutinaria de los valores de laboratorio en toda la población expuesta a tocilizumab, el 1% de los pacientes tuvo una disminución en el recuento de plaquetas a ≤ 50 × 10^3/µL sin episodios de sangrado asociados.

Elevación de las transaminasas hepáticas
Durante la monitorización rutinaria de los valores de laboratorio en toda la población expuesta a tocilizumab, una elevación en ALT o AST ≥ 3 x LSN ocurrió en el 3,7% y en menos del 1% de los pacientes, respectivamente.

Parámetros lipídicos
Durante la monitorización rutinaria de los valores de laboratorio del estudio WA19977 de Actemra intravenoso, se produjo una elevación post-basal de los valores de colesterol LDL de ≥ 130 mg/ dL y de colesterol total de ≥ 200 mg/ dL en el 3,4% y el 10,4% de los pacientes, respectivamente, en cualquier momento del tratamiento del estudio.

Pacientes con AIJs
El perfil de seguridad de Actemra IV en AIJs se ha estudiado en 112 pacientes de 2 a 17 años de edad. En las 12 semanas de la fase controlada, doble ciego, 75 pacientes recibieron tratamiento con tocilizumab (8 mg/kg o 12mg/kg en base al peso corporal). Después de 12 semanas o en el momento de cambiar a Actemra, debido al empeoramiento de la enfermedad, los pacientes fueron tratados en la fase abierta de extensión.

En general, las reacciones adversas en pacientes AIJs fueron de una clase similar a las observadas en los pacientes con AR, véase la sección 2.8. La frecuencia de reacciones adversas en pacientes AIJs está incluida en la Tabla 3. Comparado con la población adulta con artritis reumatoide, se notificaron con más frecuencia en pacientes con AIJs, nasofaringitis, disminución en el recuento de neutrófilos, aumento de las transaminasas hepáticas, y diarrea. Sin embargo, eventos como aumento del colesterol, fueron menos frecuentemente notificados en población con AIJs que en población adulta con artritis reumatoide.

Infecciones
En las 12 semanas de la fase controlada, la tasa de todas las infecciones del grupo Actemra IV fue 344,7 por 100 pacientes años y 287,0 por 100 pacientes años en el grupo de placebo. En la fase abierta de extensión (parte II), la tasa global de infecciones continua similar 306,6 por 100 pacientes años.

En las 12 semanas de la fase controlada, la tasa de infecciones graves en el grupo de Actemra IV fue de 11,5 por 100 pacientes años. En un año de la fase abierta de extensión la tasa global de infecciones graves continúa estable 11,3 por 100 pacientes años. Las infecciones graves fueron similares a las observadas en pacientes con AR incluyendo varicela y otitis media.

Reacciones relacionadas con la perfusión
Las reacciones relacionadas con la perfusión están definidas como los eventos ocurridos durante o en las 24 horas siguientes a la perfusión. En las 12 semanas de la fase controlada el 4% de los pacientes tratados con tocilizumab tuvo eventos durante la perfusión. A un paciente se le interrumpió el tratamiento en el ensayo por evento (angioedema) considerado grave y amenazante para la vida.

En las 12 semanas de la fase controlada del estudio, el 16% de los pacientes del grupo de tocilizumab y el 5,4% de los pacientes del grupo placebo experimentaron eventos en las 24 horas siguientes a la perfusión. En el grupo de tocilizumab se dieron los siguientes eventos, pero no limitados a erupción, urticaria, diarrea, malestar epigástrico, artralgia, y dolor de cabeza. Uno de los eventos, urticaria, fue considerado grave.

Se notificaron reacciones de hipersensibilidad clínicamente significativas asociadas con tocilizumab y que requirieron interrupción del tratamiento en 1 de cada 112 pacientes (<1%) tratados con tocilizumab durante la fase controlada y hasta la inclusión en la fase abierta del ensayo clínico.

Inmunogenicidad
En todos los 112 pacientes se analizaron los anticuerpos anti-tocilizumab al inicio. Dos pacientes desarrollaron anticuerpos anti-tocilizumab positivos, uno de ellos tuvo una reacción de hipersensibilidad que le condujo a la retirada del ensayo. La incidencia de formación de anticuerpos anti-tocilizumab podría ser subestimada debido a interferencia de tocilizumab con el método analítico y a las altas concentraciones de producto observadas en niños en comparación con adultos.

Neutrófilos
Durante la monitorización de los valores de laboratorio en las 12 semanas de la fase controlada, descendió el recuento de neutrófilos por debajo del 1 x 10^9/L en un 7% de los pacientes del grupo de tocilizumab y no disminuyó en el grupo placebo.

En la fase abierta de extensión, disminuyó el recuento de neutrófilos por debajo de 1 x 10^9/L en un 15% de los pacientes del grupo de tocilizumab.

Plaquetas
Durante la monitorización de los valores de laboratorio en las 12 semanas de la fase controlada, el 3% de los pacientes del grupo de placebo y el 1% del grupo de tocilizumab tuvieron un descenso el recuento de plaquetas

hasta ≤ 100 x 10^3/µL.

En la fase abierta de extensión, el descenso del recuento de plaquetas por debajo de 100 x 10^3/µL, se dio en el 3% de los pacientes en el grupo de tocilizumab, sin episodios de sangrado asociados.

Elevación en las transaminasas hepáticas
Durante la monitorización de los valores de laboratorio en las 12 semanas de la fase controlada, el aumento en ALT o AST ≥ 3 x LSN fue de un 5% y un 3% respectivamente en el grupo de tocilizumab y un 0% en el grupo de placebo.

En la fase abierta de extensión, el aumento de ALT o AST > 3 x LSN fue de un 12% y un 4% respectivamente en el grupo de tocilizumab.

Inmunoglobulina G
Los niveles de inmunoglobulina G disminuyen durante la terapia. Un descenso a límites inferiores a la normalidad se produjo en 15 pacientes en algún momento del ensayo.

Parámetros lipídicos
Durante la monitorización de los valores de laboratorio en las 12 semanas de la fase controlada, (Estudio WA18221), el 13,4% y el 33,3% de los pacientes experimentaron una elevación post-basal de los valores colesterol LDL de ≥ 130 mg/ dL y de colesterol total de ≥ 200 mg/ dL, respectivamente, en cualquier momento durante el tratamiento del estudio.

En la fase abierta de extensión (estudio WA18221), el 13,2% y el 27,7% de los pacientes experimentaron una elevación post-basal de los valores de colesterol LDL de ≥ 130 mg/ dL y de colesterol total de ≥ 200 mg/ dL, respectivamente, en cualquier momento durante el tratamiento del estudio.

Notificación de sospechas de reacciones adversas
Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de emisión de informes. Al igual que al departamento de Farmacovigilancia de Roche Farma (Perú) S.A.: farmacovigilancia.peru@roche.com / Teléfono: 01-630-2930.

Los pacientes deben comunicar cualquier reacción adversa que no estuviese descrita en el inserto a su médico o su químico farmacéutico.

2.9 Sobredosis
Hay pocos datos disponibles acerca de la sobredosis con Actemra. Se notificó un caso de sobredosis accidental en el que un paciente con mieloma múltiple recibió una dosis única de 40 mg/kg. No se observaron reacciones adversas.

No se observaron reacciones adversas graves en voluntarios sanos que recibieron una dosis única de hasta 28 mg/kg, aunque se observó neutropenia limitante de la dosis.

Población pediátrica
No se han observado casos de sobredosis en población pediátrica.

3. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

3.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agente inmunosupresor, inhibidores de la interleucina; Código ATC: L04AC07.

Mecanismo de acción

Tocilizumab se une específicamente a los receptores de IL-6 tanto solubles como unidos a membranas (IL-6Rs e IL-6Rm). Se ha demostrado que tocilizumab inhibe la señalización mediada por IL-6Rs e IL-6Rm. La IL-6 es una citocina proinflamatoria pleiotrópica producida por diversos tipos celulares incluidas células T y B, los monocitos y los fibroblastos. La IL-6 participa en diversos procesos fisiológicos como la activación de los linfocitos T, la inducción de secreción de inmunoglobulina, la inducción de síntesis hepática de proteínas de la fase aguda y la estimulación de la hemopoyesis. Se ha implicado a la IL-6 en la patogenia de enfermedades como enfermedades inflamatorias, osteoporosis y neoplasias.

Efectos farmacodinámicos

En ensayos clínicos en pacientes con AR tratados con tocilizumab, se observaron reducciones rápidas de la proteína C reactiva (PCR), la velocidad de sedimentación globular (VSG), el amiloide A sérico (AAS) y el fibrinógeno. De forma coherente con el efecto sobre los reactantes de la fase aguda, el tratamiento con tocilizumab se asoció a reducción del recuento de plaquetas dentro del rango normal. Se observaron aumentos de los niveles de hemoglobina, debidos a la reducción por tocilizumab de los efectos impulsados por la IL-6 sobre la producción de hepcidina para aumentar la disponibilidad del hierro. En pacientes tratados con tocilizumab, se observaron disminuciones de los niveles de PCR dentro de los valores normales ya a la segunda semana y las reducciones se mantuvieron mientras se mantenía el tratamiento.

En voluntarios sanos a los que se administró tocilizumab a dosis de 2 a 28 mg/kg, el recuento absoluto de neutrófilos disminuyó a su nivel más bajo transcurridos de 3 a 5 días tras la administración. Posteriormente los niveles de neutrófilos se recuperaron hasta el valor basal de una manera dosis dependiente. Los pacientes con artritis reumatoide han mostrado un patrón similar en el recuento absoluto de neutrófilos tras la administración con tocilizumab (véase la sección 2.8).

En pacientes con COVID-19 con una dosis de 8 mg/kg de tocilizumab administrada por vía intravenosa, se observaron disminuciones en los niveles de PCR dentro de los rangos normales ya en el día 7.

Pacientes con AR

Eficacia clínica y seguridad

Se ha evaluado la eficacia de tocilizumab para aliviar los signos y síntomas de artritis reumatoide en cinco ensayos aleatorizados, doble ciego, multicéntricos. Los ensayos I-V incluyeron a pacientes ≥ 18 años de edad con artritis reumatoide activa diagnosticada según los criterios del American College of Rheumatology (ACR) y que tenían al menos ocho articulaciones doloridas y seis inflamadas al inicio.

En el ensayo I, tocilizumab se administró por vía intravenosa cada cuatro semanas como monoterapia.
En los estudios II, III y V, tocilizumab se administró por vía intravenosa cada cuatro semanas en combinación con MTX frente a placebo y MTX. En el estudio IV, tocilizumab se administró por vía intravenosa cada 4 semanas en combinación con otros FAMEs frente a placebo y otros FAMEs. El objetivo primario de los cinco estudios fue la proporción de pacientes que alcanzaron respuesta ACR20 la semana 24.

En el ensayo I se evaluaron 673 pacientes que no habían sido tratados con MTX en los seis meses previos a la aleatorización y que no habían suspendido el tratamiento previo con MTX como consecuencia de efectos tóxicos clínicamente importantes o falta de respuesta. La mayoría (67 %) de los pacientes no habían recibido nunca MTX.

Se administraron dosis de 8 mg/kg de tocilizumab cada cuatro semanas como monoterapia. El grupo de comparación recibió MTX semanal (dosis ajustada desde 7,5 mg a un máximo de 20 mg por semana durante un período de ocho semanas).

En el ensayo II, un estudio de dos años con análisis planificados en las semanas 24, 52 y 104, se evaluaron 1196 pacientes con una respuesta clínica inadecuada a MTX. Se administraron dosis de 4 u 8 mg/kg de tocilizumab o placebo cada cuatro semanas como terapia ciega durante 52 semanas en combinación con MTX estable (de 10 mg a 25 mg semanales). Después de 52 semanas todos los pacientes pudieron recibir tratamiento abierto con tocilizumab 8mg/kg. De los pacientes que completaron el estudio, el 86% de los que inicialmente fueron asignados al brazo placebo + MTX recibieron tratamiento abierto con tocilizumab 8mg/kg en el segundo año. El objetivo primario en la semana 24 fue la proporción de pacientes que alcanzaron respuesta ACR20. En la semana 52 y 104, los objetivos co-primarios fueron la prevención del daño articular y la mejora de la función física.

En el ensayo III se evaluaron 623 pacientes con una respuesta clínica inadecuada a MTX. Se administraron dosis de 4 u 8 mg/kg de tocilizumab o placebo cada cuatro semanas, en combinación con MTX estable (de 10 mg a 25 mg semanales).
En el ensayo IV se evaluaron 1220 pacientes con una respuesta inadecuada a un tratamiento reumatológico instaurado, con uno o más FAMEs. Se administraron dosis de 8 mg/kg de tocilizumab o placebo cada cuatro semanas, en combinación con FAMEs estables.

En el ensayo V se evaluaron 499 pacientes con una respuesta clínica inadecuada o intolerancia a uno o más tratamientos antagonistas TNF. El tratamiento con antagonistas TNF se suspendió antes de la aleatorización. Se administraron dosis de 4 u 8 mg/kg de tocilizumab o placebo cada cuatro semanas, en combinación con MTX estable (de 10 mg a – 25 mg semanales).

Respuesta clínica
En todos los ensayos, los pacientes tratados con tocilizumab 8 mg/kg tuvieron unas tasas de respuesta en ACR 20, 50 y 70 significativamente mayores a los 6 meses que los controles (véase Tabla 4). En el estudio I, se demostró la superioridad de tocilizumab 8 mg/kg frente al comparador activo MTX.

El efecto del tratamiento fue similar en los pacientes independientemente de cuestiones como factor reumatoide, edad, sexo, raza, número de tratamientos previos o estado de la enfermedad. El tiempo hasta al inicio de la acción fue rápido (ya a la semana 2) y la magnitud de la respuesta siguió mejorando con la duración del tratamiento. Se han observado respuestas duraderas continuadas durante más de 3 años en los ensayos de extensión abiertos I, y V.

En pacientes tratados con tocilizumab 8 mg/kg, se observaron mejorías significativas en todos los componentes individuales de la respuesta ACR, incluidos: Recuentos de articulaciones doloridas e inflamadas; evaluación global por los pacientes y los médicos; puntuaciones del índice de discapacidad; evaluación del dolor y PCR en comparación con los pacientes que recibieron placebo más MTX / u otros FAMEs en todos los estudios.

Los pacientes de los estudios I-V tenían un nivel medio de actividad de la enfermedad DAS 28 6,5- 6,8 al inicio. Se observó una reducción significativa (mejoría media), del nivel inicial DAS28 3,1- 3,4 en los pacientes tratados con tocilizumab frente a los pacientes control (1,3-2,1). La proporción de pacientes que alcanzaron una remisión clínica DAS28 (DAS28<2,6), a las 24 semanas, fue significativamente mayor en los pacientes que recibieron tocilizumab (28 - 34 %) comparado con los pacientes del control (1 - 12 %). En el ensayo II, un 65 % de los pacientes alcanzaron un DAS28< de 2,6 a la semana 104, comparado con un 48% que lo alcanzó a la semana 52 y un 33 % que lo alcanzó en la semana 24.

En un análisis conjunto de los estudios II, III y IV, la proporción de pacientes que alcanzaron una respuesta ACR20,

50 y 70 fue significativamente mayor (59 % frente al 50 %, 37 % frente a 27 %, 18 % frente al 11 %, respectivamente) en el grupo de tocilizumab 8 mg/kg más FAMEs frente al grupo tratado con tocilizumab 4 mg/kg más FAMEs (p < 0,03). De forma similar, la proporción de pacientes que alcanzaron remisión en el DAS28 (DAS28 < 2,6) fue significativamente mayor (31 % frente al 16 %, respectivamente) en los pacientes que recibieron tocilizumab 8 mg/kg más FAME que en pacientes que reciben tocilizumab 4 mg/kg más FAME (p < 0,0001).

Tabla 4. Respuestas ACR en ensayos controlados con placebo / MTX / FAMEs (Porcentaje de pacientes)

	Estudio I AMBITION		**Estudio II LITHE**		**Estudio III OPTION**		**Estudio IV TOWARD**		**Estudio V RADIATE**	
Semana	**TCZ 8 mg/kg**	**MTX**	**TCZ 8mg/kg + MTX**	**PBO + MTX**	**TCZ 8mg/kg + MTX**	**PBO + MTX**	**TCZ 8mg/kg + FAME**	**PBO + FAME**	**TCZ 8mg/kg + MTX**	**PBO + MTX**
	N 286	**N 284**	**N 398**	**N 393**	**N 205**	**N 204**	**N 803**	**N 413**	**N 170**	**N 158**
ACR 20										
24	70 %***	52 %	56%***	27 %	59%***	26 %	61%***	24 %	50%***	10 %
52			56%***	25 %						
ACR 50										
24	44 %**	33 %	32%***	10 %	44%***	11 %	38%***	9 %	29%***	4 %
52			36%***	10 %						
ACR 70										
24	28 %**	15 %	13%***	2 %	22%***	2 %	21%***	3 %	12 %**	1 %
52			20%***	4 %						

TCZ -Tocilizumab
MTX - Metotrexato
PBO -Placebo
FAME - Fármaco Antirreumático Modificador de la Enfermedad
*** - p<0,01, TCZ VS PBO + MTX/ FAME*
**** - p<0,0001, TCZ VS PBO + MTX/ FAME*

Respuesta clínica mayor
Después de 2 años de tratamiento con tocilizumab y metotrexato, el 14% de los pacientes alcanzaron una respuesta clínica mayor (mantenimiento de la respuesta ACR 70 durante 24 semanas o más).

Respuesta radiográfica
En el ensayo II, en pacientes con una respuesta inadecuada a MTX, se evaluó radiográficamente la inhibición del daño articular estructural y se expresó como un cambio en la escala de Sharp modificada y sus componentes, la puntuación de erosión y la puntuación de estrechamiento del espacio articular. Se demostró inhibición del daño estructural articular con una progresión radiográfica significativamente menor en los pacientes que recibieron tocilizumab en comparación con el control (véase Tabla 5).

En la extensión abierta del estudio II la inhibición de la progresión del daño estructural en los pacientes tratados con tocilizumab más MTX se mantuvo en el segundo año de tratamiento. En la semana 104 el cambio medio desde la basal en el índice total Sharp-Genant fue significativamente menor en los pacientes del brazo tocilizumab 8 mg/kg más MTX (p<0.0001) que en los del brazo placebo más MTX.

Tabla 5. Cambios radiográficos medios en 52 semanas en el estudio II

	PBO + MTX (+TCZ desde la semana 24) N = 393	**TCZ 8 mg/kg + MTX N = 398**
Puntuación total de Sharp-Genant	1,13	0,29*
Puntuación de erosión	0,71	0,17*
Puntuación de EEA	0,42	0,12**

PBO -Placebo
MTX - Metotrexato
TCZ - Tocilizumab
EEA - Estrechamiento del espacio articular
** - p≤0,0001, TCZ vs PBO + MTX*
*** - p<0,005, TCZ vs PBO + MTX*

Tras 1 año de tratamiento con tocilizumab más MTX, el 85% de los pacientes (n=348) no presentaron progresión del daño estructural, definido por un cambio en el índice total de Sharp de cero o menos, comparado con el 67% de los pacientes tratados con placebo más MTX (n=290) (p≤ 0.0001). Esto se mantuvo consistente tras 2 años de tratamiento (83%; n= 353). El noventa y tres por ciento (93%; n=271) de los pacientes no presentaron progresión entre la semana 52 y la semana 104.

Resultados relacionados con la salud y la calidad de vida
Los pacientes tratados con tocilizumab comunicaron una mejora en todos los resultados notificados (Cuestionario de evaluación de la salud. Índice de Discapacidad (HAQ-DI), Formulario corto 36 (SF-36) y Evaluación funcional del tratamiento de enfermedades crónicas. Se observaron mejoras estadísticamente significativas en las puntuaciones de HAQ-DI en pacientes tratados con Actemra en comparación con los pacientes tratados con FAMEs. Durante el periodo abierto del estudio II, la mejora de la función física se ha mantenido hasta los 2 años. En la semana 52, el cambio medio en HAQ-DI fue de -0.58 en el grupo de tocilizumab 8mg/kg más MTX comparado con -0.39 del grupo placebo más MTX. El cambio medio en HAQ-DI se mantuvo a la semana 104 en el grupo tocilizumab 8 mg/kg más MTX (-0.61).

Niveles de hemoglobina
Se observaron mejoras estadísticamente significativas en los niveles de hemoglobina con tocilizumab en comparación con los FAMEs (p < 0,0001) en la semana 24. Los niveles medios de hemoglobina aumentaron la semana 2 y permanecieron dentro del intervalo normal hasta la semana 24.

Tocilizumab versus adalimumab en monoterapia
En el ensayo VI (WA19924), un ensayo doble ciego de 24 semanas que comparó tocilizumab en monoterapia con adalimumab en monoterapia, se evaluó a 326 pacientes con AR que eran intolerantes a MTX o dónde el tratamiento continuado con MTX se consideraba inapropiado (incluyendo respondedores inadecuados a MTX). Los pacientes en el brazo de tocilizumab recibieron una perfusión intravenosa (IV) de tocilizumab (8 mg/kg) cada 4 semanas (q4w) y una inyección subcutánea (SC) de placebo cada 2 semanas (q2w). Los pacientes en el brazo de adalimumab recibieron una inyección SC de adalimumab (40 mg) cada 2 semanas (q2w) más una perfusión IV de placebo cada 4 semanas (q4w).
Se observó un efecto de tratamiento superior, estadísticamente significativo de tocilizumab sobre adalimumab, en el control de la actividad de la enfermedad, desde el valor basal a la semana 24, para la variable primaria cambio en DAS28 y para todas las variables secundarias (véase Tabla 6).

Tabla 6: Resultados de eficacia para el ensayo VI (WA19924)

	ADA + Placebo (IV) N = 162	TCZ + Placebo (SC) N = 163	Valor-p[(a)]
Variable primaria – Media ajustada desde el valor basal a la semana 24			
DAS28 (media ajustada)	-1,8	-3,3	
Diferencia en la media ajustada (95% IC)	-1,5 (-1,8; -1,1)		<0,0001
Variables secundarias - Porcentaje de Respondedores en la semana 24[(b)]			
DAS28 < 2,6, n (%)	17 (10,5)	65 (39,9)	<0,0001
DAS28 ≤ 3,2, n (%)	32 (19,8)	84 (51,5)	<0,0001
ACR20 response, n (%)	80 (49,4)	106 (65,0)	0,0038
ACR50 response, n (%)	45 (27,8)	77 (47,2)	0,0002
ACR70 response, n (%)	29 (17,9)	53 (32,5)	0,0023

[a]*El valor de p está ajustado por región y duración de AR para todas las variables y adicionalmente todos los valores basales para todas las variables.*

[b]*Imputación de no respondedores usado para datos que faltan. Multiplicidad controlada usando el procedimiento de Bonferroni-Holm.*

El perfil clínico global de acontecimientos adversos fue similar entre tocilizumab y adalimumab. La proporción de pacientes con acontecimientos adversos graves fue equilibrada entre los grupos de tratamiento (tocilizumab 11,7 % vs. Adalimumab 9,9 %). Las reacciones adversas a medicamentos en el brazo de tocilizumab fueron consistentes con el perfil de seguridad conocido de tocilizumab y la frecuencia de las reacciones adversas notificadas fue similar en comparación con la Tabla 1. Se notificó en el brazo de tocilizumab una mayor incidencia de infecciones e infestaciones (48 % vs 42 %), sin diferencias en la incidencia de infecciones graves (3,1 %). Ambos tratamientos en estudio indujeron el mismo patrón de cambios en los parámetros de seguridad del laboratorio (disminución en neutrófilos y recuento de plaquetas, aumento en ALT, AST y lípidos), sin embargo, la magnitud del cambio y la frecuencia de fuertes anomalías fue superior con tocilizumab en comparación con adalimumab. Cuatro pacientes (2,5 %) en el brazo de tocilizumab y dos pacientes (1,2 %) en el brazo de adalimumab experimentaron una disminución en el recuento de neutrófilos de grado 3 o 4 según los Criterios de Toxicidad Común (CTC). Once pacientes (6,8 %) en el brazo de tocilizumab y cinco pacientes (3,1 %) en el brazo de adalimumab experimentaron un incremento de las ALT de grado 2 o superior según CTC. El incremento medio de LDL desde el valor basal fue 0,64 mmol/L (25 mg/dL) para pacientes en el brazo de tocilizumab y 0,19 mmol/L (7 mg/dL) para pacientes en el brazo de adalimumab. La seguridad observada en el brazo de tocilizumab fue consistente con el perfil de seguridad conocido de tocilizumab y no se observaron reacciones adversas al medicamento nuevas ni inesperadas (véase Tabla 1).

Pacientes sin tratamiento previo con MTX, AR precoz

El ensayo VII, un estudio de 2 años de duración con el análisis primario previsto en la semana 52, evaluó a 1162 pacientes adultos con AR temprana de moderada a grave no tratados previamente con MTX (duración media de la enfermedad ≤ 6 meses). Aproximadamente el 20% de los pacientes habían recibido tratamiento previo con FAMEs distintos a MTX. Este estudio evaluó la eficacia en la reducción de los signos y síntomas y la tasa de progresión del daño articular de tocilizumab IV 4 u 8 mg/kg en combinación con MTX cada 4 semanas, frente tocilizumab IV 8 mg/kg en monoterapia y frente a MTX en monoterapia, hasta la semana 104. La variable primaria fue la proporción de pacientes que lograron la remisión DAS28 en la semana 24 (DAS28 < 2,6). La variable principal se alcanzó con una proporción significativamente mayor de pacientes en el grupo de tocilizumab 8 mg/kg + MTX y en el grupo de tocilizumab en monoterapia comparado con el grupo de MTX en monoterapia. El grupo de pacientes tratados con tocilizumab 8mg/kg+MTX también mostró una diferencia estadísticamente significativa en

los resultados de las variables secundarias. Se observó una mayor respuesta en todas las variables secundarias para tocilizumab 8 mg/kg en monoterapia comparado con MTX monoterapia, incluido los resultados radiográficos. En este estudio, se analizó también la remisión ACR/EULAR (Boolean e Index) en las variables exploratorias y las respuestas más altas se observaron en los grupos de tocilizumab. Los resultados del estudio VII se muestran en la Tabla 7.

Tabla 7: Resultados de Eficacia para el ensayo VII (WA19926) para pacientes sin tratamiento previo con MTX, AR precoz

			TC Z 8 m g/k g + MTX N=290	**TC Z 8 m g/k g + pl ace bo N=292**	**TC Z 4 m g/k g + MTX N=288**	**Pl ace bo + MTX N=287**
	Variables primarias					
Remisión DAS28						
	Semana 24	n (%)	130 (44,8)***	113 (38,7)***	92 (31,9)	43 (15,0)
	Variables secundarias principales					
Remisión DAS 28						
	Semana 52 (%)	ACR n (%)	142 (49,0)***	115 (39,4)	98 (34,0)	56 (19,5)
	Semana 24	ACR20, n (%)	216 (74,5)*	205 (70,2)	212 (73,6)	187 (65,2)
		ACR50, n (%)	165 (56,9)**	139 (47,6)	138 (47,9)	124 (43,2)
		ACR70, n (%)	112 (38,6)**	88 (30,1)	100 (34,7)	73 (25,4)
	Semana 52	ACR20, n (%)	195 (67,2)*	184 (63,0)	181 (62,8)	164 (57,1)
		ACR50, n (%)	162 (55,9)**	144 (49,3)	151 (52,4)	117 (40,8)
		ACR70, n (%)	125 (43,1)**	105 (36,0)	107 (37,2)	83 (28,9)
HAQ-DI (la mediana ajustada del cambio respecto a la inicial)						
	Semana 52		-0,81*	-0,67	-0,75	-0,64
	Variables Radiográficas (media ajustada respecto a la inicial)					
	Semana 52	mT SS	0,08***	0,26	0,42	1,14
		Puntuación de Erosión	0,05**	0,15	0,25	0,63
		JSN	0,03	0,11	0,17	0,51
No progresión radiográfica n (%) (cambios respecto al inicial en mTSS de ≤0)			226 (83)‡	226 (82)‡	211 (79)	194 (73)
	Variables Exploratorias					

Semana 24: ACR/EULAR Remisión Boolean, n (%)	47 (18,4) ‡	38 (14,2)	43 (16,7) ‡	25 (10,0)
ACR/EULAR Remisión Index, n (%)	73 (28,5) ‡	60 (22,6)	58 (22,6)	41 (16,4)
Semana 52: ACR/EULAR Remisión Boolean, n (%)	59 (25,7) ‡	43 (18,7)	48 (21,1)	34 (15,5)
ACR/EULAR Remisión Index, n (%)	83 (36,1) ‡	69 (30,0)	66 (29,3)	49 (22,4)

mTSS - Índice Total Sharp modificado
JSN - Estrechamiento del espacio articular

Todas las comparaciones de eficacia vs Placebo + MTX. ***p≤0.0001; **p<0.001; *p<0.05;
‡p < 0.05 vs. Placebo + MTX, la variable fue exploratoria (no incluida en la jerarquía del test estadístico, por lo que no ha sido controlada por la multiplicidad)

COVID-19
Eficacia clínica

RECOVERY (Evaluación aleatoria de la terapia COVID-19) Estudio de grupo colaborativo en adultos hospitalizados con diagnóstico de COVID-19

RECOVERY fue un gran estudio de plataforma multicéntrico, aleatorizado, controlado, abierto, realizado en el Reino Unido para evaluar la eficacia y seguridad de posibles tratamientos en pacientes adultos hospitalizados con COVID-19 grave. Todos los pacientes elegibles recibieron la atención habitual y se sometieron a una aleatorización inicial (principal). Los pacientes elegibles para el ensayo tenían sospechas clínicas o confirmación por el laboratorio de infección por SARS-CoV-2 y no tenían contraindicaciones médicas para ninguno de los tratamientos. Todos los pacientes con evidencia clínica de COVID-19 progresivo (definido como saturación de oxígeno <92% en aire ambiente o recibiendo oxigenoterapia, y PCR ≥75 mg/L) se calificaron para pasar a una segunda aleatorización para recibir tocilizumab intravenoso o únicamente la atención habitual.

Se realizaron análisis de eficacia en la población con intención de tratar (ITT) que comprendía 4116 pacientes, que fueron aleatorizados: 2022 pacientes en el grupo de tocilizumab + atención habitual y 2094 pacientes en el grupo de atención habitual únicamente. Las características demográficas y de enfermedad basales de la población con ITT estaban bien equilibradas en los grupos de tratamiento. La edad media de los participantes fue de 63.6 años (desviación estándar [DE] 13.6 años). La mayoría de los pacientes eran hombres (67%) y blancos (76%). El nivel medio (rango) de PCR fue de 143 mg/L (75-982).

Al inicio del estudio, el 0.2% (n = 9) de los pacientes no recibían suplemento de oxígeno, el 45% de los pacientes requirió oxígeno de bajo flujo, el 41% de los pacientes requirió ventilación no invasiva u oxígeno de alto flujo y el 14% de los pacientes requirió ventilación mecánica invasiva; se informó que el 82% recibían corticosteroides sistémicos (definidos como pacientes que iniciaron el tratamiento con corticosteroides sistémicos antes o en el momento de la aleatorización). Las comorbilidades más frecuentes fueron diabetes (28.4%), cardiopatía (22.6%) y enfermedad pulmonar crónica (23.3%).

La variable primaria fue el tiempo hasta la muerte hasta el día 28. El hazard ratio que comparó el grupo de tocilizumab + atención habitual con el grupo de atención habitual sola fue de 0.85 (IC del 95%: 0.76 a 0.94), un resultado estadísticamente significativo (p = 0.0028). Se estimó que las probabilidades de morir en el día 28 eran del 30.7% y el 34.9% en los grupos de tocilizumab y de atención habitual, respectivamente. La diferencia de riesgo se estimó en -4.1% (IC del 95%: -7.0% a -1.3%), de acuerdo con el análisis primario. La razón de riesgo entre el subgrupo preespecificado de pacientes que recibieron corticosteroides sistémicos al inicio fue de 0.79 (IC del 95%: 0.70 a 0.89), y para el subgrupo preespecificado que no recibió corticosteroides sistémicos al inicio fue de 1.16 (IC del 95%: 0.91 a 1.48).

La mediana de tiempo hasta el alta hospitalaria fue de 19 días en el brazo de tocilizumab + atención habitual y > 28 días en el brazo de atención habitual (hazard ratio [IC del 95%] = 1.22 [1.12 a 1.33]).

Entre los pacientes que no requirieron ventilación mecánica invasiva al inicio del estudio, la proporción de pacientes que requirieron ventilación mecánica o fallecieron el día 28 fue del 35% (619/1754) en el grupo de tratamiento tocilizumab + atención habitual y del 42% (754/1800) en el brazo de tratamiento habitual solo (hazard ratio [IC del 95%] = 0.84, [0.77 a 0.92] p <0.0001).

Población pediátrica

Pacientes con AIJs

Eficacia clínica

La eficacia de tocilizumab para el tratamiento de AIJs activa fue evaluada en un ensayo de 12 semanas de duración, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, con grupos paralelos y de dos brazos.

Los pacientes incluidos en el ensayo tenían una duración de la enfermedad de al menos 6 meses de enfermedad activa, pero sin haber experimentado un brote agudo que requiriese una dosis de corticosteroides de más de 0,5 mg/Kg de prednisona o equivalente. No se ha investigado la eficacia para el tratamiento del síndrome de activación de los macrófagos.

Los pacientes (tratados con o sin metotrexato) fueron aleatorizados (tocilizumab: placebo = 2:1) para recibir tocilizumab a dos dosis, 75 pacientes recibieron perfusiones de tocilizumab cada dos semanas, 8 mg/kg para pacientes ≥ 30 kg o 12 mg/kg para pacientes con < 30 kg y 37 pacientes fueron asignados a recibir placebo cada dos semanas. Se permitió la disminución de corticosteroides desde la semana 6 para pacientes que mejoraron su respuesta ACR 70 de su AIJ. Después de 12 semanas o en el momento de salir del estudio, debido a un empeoramiento de la enfermedad, los pacientes fueron tratados en la fase abierta de extensión con la dosificación apropiada para su peso.

Respuesta clínica

El objetivo primario fue la proporción de pacientes con al menos un 30% de mejoría en el JIA ACR (respuesta ACR 30 en AIJ) en la semana 12 y sin fiebre (registro de temperatura no ≥ 37.5 °C en los últimos 7 días). El 85% de los pacientes tratados con tocilizumab (64/75) y el 24% de los pacientes tratados con placebo alcanzaron este objetivo. Estas proporciones fueron significativamente diferentes (p<0,0001).

El porcentaje de pacientes que mejoró el ACR AIJ 30, 50, 70, 90 se muestra en la tabla 8.

Tabla 8. Respuestas ACR en AIJ rangos a las 12 semanas (% pacientes)

Respuesta Rango	**Tocilizumab N = 75**	**Placebo N = 37**
AIJ ACR 30	90.7%[1]	24.3%
AIJ ACR 50	85.3%[1]	10.8%
AIJ ACR 70	70.7%[1]	8.1%
AIJ ACR 90	37.3%[1]	5.4%

[1]*p<0,0001, tocilizumab vs. placebo*

Efectos sistémicos

De los pacientes tratados con tocilizumab, el 85 % que habían tenido fiebre al inicio debida a su AIJs estaban sin fiebre (ningún registro de temperatura ≥ 37,5 °C en los últimos 14 días) en la semana 12 frente a un 21% de los pacientes tratados con placebo (p<0.0001).

Para pacientes tratados con tocilizumab, el cambio medio ajustado en la escala del dolor VAS, después de 12 semanas de tratamiento con tocilizumab, fue de 41 puntos en una escala de 0 a 100, comparado con una reducción de un 1 para pacientes tratados con placebo (p<0.0001).

Disminución en corticosteroides

A los pacientes que mejoraron la respuesta ACR 70 en AIJ se les permitió reducir la dosis de corticosteroides. Diecisiete pacientes tratados con tocilizumab (24%) frente a 1 paciente tratado con placebo (3%) redujeron su dosis de corticosteroides en al menos un 20% sin experimentar un brote (ACR 30 en su AIJ) o la aparición de síntomas sistémicos hasta la semana 12 (p=0,028). La disminución de los corticosteroides continuó, con 44 pacientes libres de corticosteroides orales en la semana 44, mientras mantenían las respuestas ACR en su AIJ.

Resultados relacionados con la salud y la calidad de vida

En la semana 12, la proporción de pacientes tratados con tocilizumab mostraron una mejora mínima clínicamente importante en el Cuestionario de Evaluación de Salud Infantil - Índice de Discapacidad (definida como una disminución de la puntuación total ≥ 0,13) fue significativamente mayor que en los pacientes tratados con placebo, 77% frente a 19 % (p <0,0001).

Parámetros de laboratorio

Cincuenta de setenta y cinco pacientes (67 %) tratados con tocilizumab tuvieron un valor de hemoglobina < LIN al inicio del estudio. Cuarenta (80 %) de estos pacientes tuvo un aumento de hemoglobina dentro de los límites normales en la semana 12, en comparación con sólo 2 de 29 (7 %) de pacientes tratados con placebo y que con la hemoglobina < LIN al inicio del estudio (p <0,0001).

Pacientes con AIJp

Eficacia clínica

Se ha evaluado la eficacia de tocilizumab en el ensayo WA19977 que consta de 3 partes, incluyendo una extensión abierta en niños con AIJp activa. La Parte I consistió en un periodo de introducción de tratamiento activo con tocilizumab de 16 semanas de duración (n=188), seguido por la Parte II, un periodo de retirada de 24 semanas de duración, doble ciego y controlado por placebo (n=163) y una Parte III, periodo abierto de 64 semanas. En la parte 1, los pacientes elegibles ≥ 30 kg recibieron 8 mg/kg de tocilizumab IV cada 4 semanas, durante 4 dosis. Los pacientes <30 kg fueron aleatorizados 1:1 para recibir tocilizumab 8 mg/kg o 10 mg/kg IV cada 4 semanas, durante 4 dosis. Los pacientes que completaron la Parte I del ensayo y alcanzaron al menos una respuesta ACR30 JIA en la semana 16 en comparación con la respuesta basal fueron elegibles para entrar en el periodo de retirada ciego (Parte II) del ensayo. En la Parte II, los pacientes fueron aleatorizados a tocilizumab (misma dosis recibida en la Parte I) o placebo en proporción 1:1, se estratificó por uso concurrente de metotrexato y corticosteroides. Los pacientes continuaron en la Parte II del ensayo hasta la semana 40 o hasta la aparición de un brote según los criterios de ACR30 JIA (comparado con la semana 16) y fuesen aptos para recibir el tratamiento de escape con tocilizumab (misma dosis recibida en la Parte 1).

Respuesta clínica

La variable primaria de eficacia fue la proporción de pacientes con un brote de ACR30 JIA en la semana 40 con respecto a la semana 16. El cuarenta y ocho por ciento 48,1%, (39/81) de los pacientes tratados con placebo sufrieron un brote comparado con el 25,6% (21/82) de los pacientes tratados con tocilizumab. Estas proporciones resultaron diferentes con significación estadística (p= 0,0024).

Como conclusión de la Parte I, las respuestas ACR 30/50/70/90 JIA fueron 89,4%, 83,0%, 62,2% y 26,1% respectivamente.

Durante la fase de retirada (Parte II), el porcentaje de pacientes que alcanzaron las respuestas ACR 30, 50 y 70 JIA en la semana 40 en relación a la respuesta basal, se muestran en la tabla 9. En este análisis estadístico, los pacientes que tuvieron un brote (y salieron de TCZ) durante la Parte II o que se retiraron, se clasificaron como no respondedores. Un análisis adicional de las respuestas ACR JIA, considerando los datos observados en la semana 40, independientemente del estado del brote, mostraron que en la semana 40, el 95,1% de los pacientes que habían recibido terapia continuada de TCZ, habían alcanzado ACR 30 JIA o mayor.

Tabla 9. ACR JIA Tasa de respuesta observada en la semana 40 en comparación con la respuesta basal (Porcentaje de pacientes)

Tasa de Respuesta	Tocilizumab N=82	Placebo N=81
ACR 30	74,4%*	54,3%*
ACR 50	73,2%*	51,9%*
ACR 70	64,6%*	42,0%*

** p<0.01, tocilizumab vs. placebo*

El número de articulaciones activas se redujo significativamente en comparación con el valor basal en pacientes que reciben tocilizumab en comparación con placebo (cambios promedios ajustados de -14.3 vs - 11.4, p=0,0435). La evaluación global del médico de la actividad de la enfermedad, según lo medido en una escala de 0-100 mm, mostró una mayor reducción de la actividad de la enfermedad con tocilizumab en comparación con el placebo (cambios promedios ajustados de -45,2 mm vs -35,2 mm, p=0,0031).

El cambio medio ajustado en la escala del dolor VAS, después de 40 semanas de tratamiento con tocilizumab, fue de 32,4 mm en una escala de 0-100 mm, comparado con una reducción de 22,3 mm para los pacientes tratados con placebo (estadísticamente muy significativa, p=0,0076).

Las respuestas ACR fueron numéricamente inferiores en pacientes tratados con un biológico previo como se muestra en la tabla 10.

Tabla 10. Número y proporción de pacientes con un brote ACR 30 AIJ y proporción de pacientes con respuesta ACR 30/50/70/90 AIJ, en la semana 40, tratados con un biológico previo (Población ITT - Parte II Estudio)

	Placebo		**TCZ**	
Uso de Biológico	**Si (N = 23)**	**No (N = 58)**	**Si (N = 27)**	**No (N = 55)**
Brote ACR 30 AIJ	18 (78,3)	21 (36,2)	12 (44,4)	9 (16,4)
Respuesta ACR 30 AIJ	6 (26,1)	38 (65,5)	15 (55,6)	46 (83,6)
Respuesta ACR 50 AIJ	5 (21,7)	37 (63,8)	14 (51,9)	46 (83,6)
Respuesta ACR 70 AIJ	2 (8,7)	32 (55,2)	13 (48,1)	40 (72,7)
Respuesta ACR 90 AIJ	2 (8,7)	17 (29,3)	5 (18,5)	32 (58,2)

Los pacientes randomizados a tocilizumab presentaron menos brotes ACR 30 y un aumento general de las respuestas ACR que los pacientes que recibieron placebo independientemente de los antecedentes del uso de

biológicos previo.

COVID-19
La Agencia Europea del Medicamento ha aplazado la obligación de presentar los resultados de los estudios con Actemra en uno o más subconjuntos de la población pediátrica en el tratamiento de COVID-19.

3.2 Propiedades farmacocinéticas

Vía intravenosa

Pacientes con AR

Se determinó la farmacocinética de tocilizumab usando un análisis de farmacocinética de poblaciones en una base de datos compuesta por 3552 pacientes con artritis reumatoide tratados con una perfusión de una hora de 4 u 8 mg/kg de tocilizumab cada 4 semanas durante 24 semanas o con 162 mg de tocilizumab administrados por vía subcutánea una vez por semana o cada dos semanas durante 24 semanas.

Los siguientes parámetros son válidos para una dosis de 8 mg/kg de tocilizumab administrados cada 4 semanas: los valores medios previstos (± DE) en equilibrio fueron de Área bajo la curva (AUC) =38000 ± 13000 h·µg/mL, Concentración mínima ($C_{mín}$) = 15,9 ± 13,1 µg/mL y Concentración máxima ($C_{máx}$) = 182 ± 50,4 µg/mL de tocilizumab. Los cocientes de acumulación para AUC y $C_{máx}$ fueron pequeños, de 1,32 y 1,09, respectivamente. El cociente de acumulación fue mayor para la $C_{mín}$ (2,49), lo que era esperado de acuerdo con la contribución del aclaramiento no lineal a concentraciones menores. Se alcanzó el equilibrio después de la primera administración para la $C_{máx}$ y después de 8 y 20 semanas para el AUC y la $C_{mín}$, respectivamente. El área bajo la curva (AUC), $C_{mín}$ y $C_{máx}$ de tocilizumab aumentó con el aumento del peso corporal. En un peso corporal ≥ 100 kg, los valores medios previstos (± DE) en equilibrio de AUC, $C_{mín}$ y $C_{máx}$ de tocilizumab fueron 50000 ± 16800 µg•h/mL, 24,4 ± 17,5 µg/mL, y 226 ± 50,3 µg/mL, respectivamente, los cuales son mayores que los valores de exposición media de los pacientes (es decir, cualquier peso corporal) indicados anteriormente. La curva dosis-respuesta para tocilizumab se allana a mayor exposición, resultando en una menor ganancia de eficacia por cada aumento incremental en la concentración de tocilizumab, de manera que no se demostraron incrementos de eficacia clínicamente significativos en pacientes tratados con > 800 mg de tocilizumab. Por lo tanto, no se recomienda dosis de tocilizumab superiores a 800 mg en perfusión (véase la sección 4.2).

Pacientes COVID-19

La farmacocinética de tocilizumab se caracterizó mediante un análisis farmacocinético poblacional de una base de datos compuesta por 380 pacientes adultos con COVID-19 en el Estudio WA42380 (COVACTA) y el Estudio CA42481 (MARIPOSA) que se trataron con una sola perfusión de 8 mg/kg de tocilizumab o dos perfusiones separadas por al menos 8 horas. Se estimaron los siguientes parámetros (media prevista ± DE) para una dosis de tocilizumab de 8 mg/Kg: área bajo la curva durante 28 días (AUC_{0-28}) = 18312 (5184) hora•µg/mL, concentración en el día 28 ($C_{día28}$) = 0.934 (1.93) µg/mL y concentración máxima ($C_{máx}$) = 154 (34.9) µg/mL. También se estimaron el AUC_{0-28}, $C_{día28}$ y $C_{máx}$, después de dos dosis de 8 mg/Kg de tocilizumab separadas por 8 horas (media prevista ± DE): 42240 (11520) hora•µg/mL y 8.94(8.5) µg/mL, y 296 (64.7) µg/mL respectivamente.

Distribución

En pacientes con artritis reumatoide, el volumen central de distribución fue de 3.72 L, el volumen periférico de distribución fue de 3.35 L, lo que da un volumen de distribución en el equilibrio de 7.07 L.

En pacientes adultos con COVID-19, el volumen de distribución central fue de 4.52 L, el volumen de distribución periférico fue de 4.23 L, lo que resultó en un volumen de distribución de 8.75 L.

Eliminación

Después de la administración intravenosa, tocilizumab experimenta una doble eliminación de la circulación una tras un aclaramiento lineal y otra tras un aclaramiento no lineal dependiente de la concentración. En pacientes con AR, el aclaramiento lineal fue de 9.5 mL/h. En pacientes adultos con COVID-19 el aclaramiento lineal fue 17.6 mL/h en pacientes con categoría 3 de la escala ordinal inicial (OS 3, pacientes que requieren suplemento de oxígeno), 22.5 mL/h en pacientes con OS 4 basal (pacientes que requieren alto flujo de oxígeno o ventilación no invasiva), 29 mL/h en pacientes con OS 5 basal (pacientes que requieren ventilación mecánica) y 35.4 mL/h en pacientes con OS 6 basal (pacientes que requieren oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO) o ventilación mecánica y apoyo adicional en órganos). El aclaramiento no lineal dependiente de la concentración desempeña un papel importante a concentraciones bajas de tocilizumab. Una vez saturada la vía de aclaramiento no lineal, a concentraciones mayores de tocilizumab, la eliminación viene determinada fundamentalmente por el aclaramiento lineal.

En pacientes con AR la semivida ($t_{1/2}$) de tocilizumab fue dependiente de la concentración. En equilibrio, después de una dosis de 8 mg/Kg cada 4 semanas, la $t_{1/2}$ eficaz se redujo con concentraciones descendentes dentro de un intervalo posológico de 18 días a 6 días.

En pacientes con COVID-19, las concentraciones séricas estuvieron por debajo del límite de cuantificación después de un promedio de 35 días tras una perfusión de tocilizumab IV 8 mg/Kg.

Linealidad

Los parámetros farmacocinéticos de tocilizumab no cambiaron con el tiempo. Se observó un aumento mayor que el proporcional a la dosis en el área bajo la curva (AUC) y la concentración mínima ($C_{mín}$) con las dosis de 4 y 8 mg/kg, cada 4 semanas. La concentración máxima ($C_{máx}$) aumentó de forma proporcional a la dosis. En equilibrio, el AUC y la $C_{mín}$ pronosticados fueron 3,2 y 30 veces mayores con 8 mg/kg que con 4 mg/kg, respectivamente.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal: No se ha realizado ningún estudio formal del efecto de la insuficiencia renal sobre la farmacocinética de tocilizumab. La mayoría de los pacientes del análisis de farmacocinética de población tenían una función renal normal o insuficiencia renal leve. La insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina basado en Cockroft-Gault < 80 mL/min y ≥50 mL/min) no tuvo impacto sobre la farmacocinética de tocilizumab.

Insuficiencia hepática: No se ha realizado ningún estudio formal del efecto de la insuficiencia hepática sobre la farmacocinética de tocilizumab.

Edad, género y etnia: Los análisis de farmacocinética de poblaciones en pacientes con artritis reumatoide y COVID-19 demostraron que la edad, el sexo y la raza no afectaron a la farmacocinética de tocilizumab.

Los resultados del análisis farmacocinético poblacional de los pacientes con COVID-19 confirmaron que el peso corporal y la gravedad de la enfermedad son covariables que tienen un impacto considerable en el aclaramiento lineal de tocilizumab.

Pacientes con AIJs:

La farmacocinética de tocilizumab se determinó mediante un análisis farmacocinético de población incluida en una base de datos compuesta de 140 pacientes con AIJ tratados con 8 mg / kg IV administrado cada 2 semanas (pacientes con un peso corporal ≥ 30 kg) 12 mg / kg IV cada 2 semanas (pacientes con peso corporal <30 kg), 162 mg SC administrado cada semana (pacientes con un peso corporal ≥ 30 kg), 162 mg SC administrado cada 10 días o cada 2 semanas (pacientes con peso inferior a 30 kg).

Tabla 11. Valores medios previstos ± DE de los parámetros PK en estado estacionario después de la administración

de la dosis IV en pacientes con AIJs

Parámetros PK de Actemra	8 mg/kg Q2W ≥ 30 kg	12 mg/kg Q2W inferior a 30 kg
$C_{máx}$ (µg/mL)	256 ± 60,8	274 ± 63,8
$C_{mín}$ (µg/mL)	69,7 ± 29,1	68,4 ± 30,0
C_{media} (µg/mL)	119 ± 36,0	123 ± 36,0
$C_{máx}$ acumulada	1,42	1,37
$C_{mín}$ acumulada	3,20	3,41
C_{media} acumulada o AUC_{τ}*	2,01	1,95

**τ = 2 semanas para los regímenes IV*

Después de la administración de la dosis IV, aproximadamente el 90% del estado estacionario se alcanzó en la semana 8 para ambos regímenes Q2W de 12 mg/kg (peso < 30 kg) y 8 mg/kg (peso ≥ 30 kg).

En pacientes con AIJs, el volumen de distribución central fue de 1,87L y el volumen de distribución periférico fue de 2,14L, resultando en un volumen de distribución en el equilibrio de 4,01L. El aclaramiento lineal estimado como parámetro en el análisis farmacocinético de la población, fue 5,7 mL/h.

La vida media de tocilizumab en pacientes con AIJs es de hasta 16 días para las dos categorías de peso (8mg/kg para pesos ≥ 30 kg o 12 mg/kg o para pesos < 30 kg) en la semana 12.

Pacientes con AIJp:

Se determinó la farmacocinética en pacientes AIJp de tocilizumab usando un análisis de farmacocinética de poblaciones la cual incluyó 237 pacientes que fueron tratados con 8mg/kg IV cada 4 semanas (pacientes con peso ≥ 30 kg), 10 mg/kg IV cada 4 semanas (pacientes con peso < 30 kg), 162 mg SC cada 2 semanas (pacientes con peso ≥ 30 kg), o 162 mg SC cada 3 semanas (pacientes con peso < 30 kg).

Tabla 12. Valores medios previstos ± DE de los parámetros PK en estado estacionario después de la administración de la dosis IV en pacientes con AIJp

Parámetros PK de Actemra	8 mg/kg Q4W ≥ 30 kg	12 mg/kg Q4W inferior a 30 kg
$C_{máx}$ (µg/mL)	183 ± 42,3	168 ± 24,8
$C_{mín}$ (µg/mL)	6,55 ± 7,93	1,47 ± 2,44
C_{media} (µg/mL)	42,2 ± 13,4	31,6 ± 7,84
$C_{máx}$ acumulada	1,04	1,01
$C_{mín}$ acumulada	2,22	1,43
C_{media} acumulada o AUC_{τ}*	1,16	1,05

**τ =4 semanas para los regimenes IV*

Después de la administración de la dosis IV de 10 mg/kg (PC < 30 kg), aproximadamente el 90% del estado estacionario se alcanzó en la semana 12 y en la semana 16 para la dosis de 8 mg/kg (PC ≥ 30 kg).

La semivida de tocilizumab en pacientes con AIJp es de hasta 16 días para las dos categorías de peso (8 mg/kg para pesos ≥30 kg o 10 mg/kg para pesos <30 kg) durante un intervalo de dosis en estado estacionario.

3.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas y genotoxicidad.

No se realizaron estudios de carcinogenia dado que los anticuerpos monoclonales IgG1 no se consideran potencialmente carcinogénicos.

Los datos de los estudios no clínicos disponibles demostraron el efecto de IL-6 a la progresión maligna y la resistencia a la apoptosis de diversos tipos de cáncer, estos datos no sugieren un riesgo relevante para la iniciación y la progresión del cáncer bajo tratamiento con tocilizumab. Además, no se observaron lesiones proliferativas en un estudio crónico, de 6 meses, de toxicidad en macacos o en ratones con deficiencia de IL-6.

Los datos de los estudios no clínicos disponibles no sugieren un efecto sobre la fertilidad bajo el tratamiento con tocilizumab. No se observaron efectos sobre los órganos endocrinos activos y del aparato reproductor en un estudio de toxicidad crónica en macacos y el rendimiento reproductor no se vio afectado en ratones deficitarios en IL-6. Se observó que tocilizumab administrado a macacos durante la gestación precoz no tiene efecto lesivo directo o indirecto sobre el embarazo o el desarrollo embrionario-fetal. Sin embargo, se observó un leve aumento de los abortos / las muertes embrionarias-fetales con una alta exposición sistémica (> 100 x la exposición humana) en el grupo de dosis alta de 50 mg/kg/día en comparación con placebo y otros grupos de dosis bajas. Aunque la IL-6 no parece ser una citocina crítica para el crecimiento fetal o el control inmunológico del interfaz materno/fetal, no puede excluirse una relación de este hallazgo con tocilizumab.

El tratamiento con un análogo de murina no ha supuesto toxicidad en ratones jóvenes. En particular, no ha habido alteración en el crecimiento esquelético, la función inmune y la maduración sexual.

4. DATOS FARMACÉUTICOS

4.1 Lista de excipientes

Sacarosa
Polisorbato 80
Fosfato sódico dibásico hidratado
Dihidrógeno fosfato de sodio dihidratado
Agua para inyectables

4.2 Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros excepto los mencionados en la sección 4.6.

4.3 Período de validez

Vial cerrado: 30 meses

Producto diluido: Después de la dilución, la solución preparada para perfusión es física y químicamente estable en solución para inyección de cloruro sódico 9 mg/mL (0,9 %). Se puede almacenar durante 24 horas a 30 °C y hasta 2 semanas en nevera entre 2°C – 8°C.

Desde un punto de vista microbiológico, la solución preparada para perfusión debe usarse inmediatamente. Si no se usa inmediatamente, los tiempos de conservación en uso y las condiciones antes del uso son responsabilidad del usuario y no deberían superar las 24 horas a 2 °C – 8 °C, a menos que la dilución haya tenido lugar en condiciones asépticas controladas y validadas.

El producto no deberá ser utilizado si la fecha de expiración (EXP), que figura en el envase del producto, no se encuentra vigente.

4.4 Precauciones especiales de conservación

Conserve los viales en refrigerador (entre 2°C -8°C). No congelar.

Mantener los vial(es) en el embalaje exterior para protegerlos de la luz.

Para las condiciones de conservación tras la dilución del medicamento, véase la sección 4.3.

4.5 Naturaleza y contenido del envase

Actemra se suministra en vial de (vidrio tipo I) con un tapón (de goma de butilo) que contiene 4mL o 10mL de concentrado. Envases de 1 y 4 viales.

Caja x 1 y 4 viales de 4 mL con 80 mg o caja x 1 y 4 viales de 10 mL con 200 mg.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

4.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Instrucciones para la dilución previa a la administración

Los medicamentos parenterales deben inspeccionarse visualmente antes de la administración por si tienen partículas o cambio de color. Sólo deben diluirse las soluciones que sean transparentes a opalescentes, incoloras a amarillo pálido y carentes de partículas visibles. Utilice una aguja y una jeringa estéril para preparar Actemra.

Pacientes con AR y COVID-19 (con peso ≥ 30 kg)

Retire de una bolsa de perfusión de 100 mL un volumen de solución para inyección estéril y apirógena de cloruro sódico 9 mg/mL (0,9 %) igual que el volumen de concentrado de Actemra necesario para la dosis del paciente, en condiciones asépticas. La cantidad necesaria de concentrado de Actemra (0,4 mL/kg) debe ser retirada del vial y colocada en los 100 mL de la bolsa de perfusión. El volumen final debe ser 100 mL. Para mezclar la solución, invierta suavemente la bolsa de perfusión para evitar la formación de espuma.

Uso en la población pediátrica

Pacientes con AIJs, AIJp con peso ≥ 30 kg

Retire de una bolsa de perfusión de 100 mL un volumen de solución para inyección estéril y apirógena de cloruro sódico 9mg/mL (0,9 %) igual que el volumen de concentrado de Actemra necesario para la dosis del paciente, en condiciones asépticas. La cantidad necesaria de concentrado de Actemra (0,4 mL/kg) debe ser retirada del vial y colocada en los 100 mL de la bolsa de perfusión. El volumen final debe ser 100 mL. Para mezclar la solución, invierta suavemente la bolsa de perfusión para evitar la formación de espuma.

Pacientes con AIJs con peso < 30 kg

Retire de una bolsa de perfusión de 50 mL un volumen de solución para inyección estéril y apirógena de cloruro sódico 9 mg/mL (0,9 %) igual que el volumen de concentrado de Actemra necesario para la dosis del paciente, en condiciones asépticas. La cantidad necesaria de concentrado de Actemra (0,6 mL/kg) debe ser retirada del vial y colocada en los 50 mL de la bolsa de perfusión. El volumen final debe ser de 50 mL. Para mezclar la solución, invierta suavemente la bolsa de perfusión para evitar la formación de espuma.

Pacientes con AIJp con peso < 30 kg

Retire de una bolsa de perfusión de 50 mL, un volumen de solución para inyección estéril y apirógena de cloruro sódico 9 mg/mL (0,9 %) igual que el volumen de concentrado de Actemra necesario para la dosis del paciente, en condiciones asépticas. La cantidad necesaria de concentrado de Actemra (0,5 mL/kg) debe ser retirada del vial y colocada en los 50 mL de la bolsa de perfusión. El volumen final debe ser de 50 mL. Para mezclar la solución, invierta suavemente la bolsa de perfusión para evitar la formación de espuma.

Actemra se suministra en viales de uso único.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se

realizará de acuerdo con la normativa local.

Se recomienda consultar al médico o químico farmacéutico, según proceda, para cualquier aclaración sobre la utilización del producto.

Titular del registro sanitario
Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

Roche Farma (PERU) S.A.
Ca. Dionisio Derteano 144 Of. 1301, San Isidro, Lima 27
Teléfono: + 51 630 2930

Fecha de revisión: Octubre 2022

Producto biológico: guárdese fuera del alcance de los niños