
Actemra[®]



Tocilizumab

162 mg/0.9 mL – Solución inyectable

1. DESCRIPCIÓN

1.1 Grupo farmacológico/Terapéutico

Agente inmunosupresor (anticuerpo monoclonal) / Inhibidor de interleucinas

1.2 Vía de administración

Subcutánea

1.3 Forma farmacéutica

Solución inyectable

1.4 Composición cualitativa y cuantitativa

Cada jeringa precargada contiene 162 mg de tocilizumab en 0.9 mL.

Tocilizumab es un anticuerpo monoclonal de la inmunoglobulina G1 (IgG1) recombinante humanizado, subclase dirigida contra los receptores de interleucina 6 solubles y de membrana.

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 artritis idiopática juvenil sistémica (AIJs) activa en pacientes desde 1 año de edad y mayores, que no han respondido adecuadamente a tratamientos anteriores con AINES y corticoides sistémicos. Actemra puede ser administrado como monoterapia (en caso de intolerancia a MTX o cuando el tratamiento con MTX no es adecuado) o en combinación con MTX.

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 ser administrado como monoterapia en caso de intolerancia a MTX o cuando el tratamiento continuado con MTX es inadecuado.

Actemra está indicado para el tratamiento de Arteritis de Células Gigantes (ACG) en pacientes adultos.

2.2 Posología y forma de administración

La formulación de tocilizumab SC se administra en jeringas precargadas de un solo uso, equipadas en un dispositivo de seguridad para la aguja. El tratamiento debe ser iniciado por profesionales sanitarios con experiencia en el diagnóstico y el tratamiento de AR, AIJs, AIJp y/o ACG. La primera inyección debe ser administrada bajo la supervisión de un profesional sanitario cualificado. El paciente o padre/tutor puede autoinyectarse Actemra solo si el médico determina que es adecuado, el paciente o padre/tutor está de acuerdo en realizar un seguimiento cuando sea necesario y ha sido instruido en la técnica de inyección adecuada.

En los pacientes que cambien del tratamiento con tocilizumab IV a la administración SC, se debe administrar la primera dosis SC en el momento de la siguiente dosis IV programada, bajo la supervisión de un profesional sanitario cualificado.

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

Debe evaluarse la capacidad del paciente o padre/tutor para utilizar la administración subcutánea en su casa y se debe instruir a los pacientes o padre/tutor antes de la administración de la siguiente dosis para que informen a los profesionales sanitarios si experimentan síntomas de una reacción alérgica.

Los pacientes deben solicitar atención médica inmediata si desarrollan síntomas de reacciones alérgicas graves (véase la sección 2.4).

Posología

Artritis reumatoide (AR)

La posología recomendada es una dosis de 162 mg vía subcutánea una vez por semana.

Hay información limitada disponible sobre el cambio de pacientes de la formulación intravenosa a subcutánea de Actemra a dosis fija. Una vez iniciado el cambio el intervalo de dosis debería ser una vez a la semana.

Los pacientes que cambien de la formulación intravenosa a la formulación subcutánea, deberán administrarse su primera dosis subcutánea en lugar de la siguiente dosis intravenosa programada, bajo la supervisión de un profesional sanitario cualificado.

Arteritis de células gigantes (ACG)

La posología recomendada es una dosis de 162 mg por vía subcutánea una vez por semana en combinación con una reducción gradual de glucocorticoides. Se puede usar Actemra en monoterapia tras la suspensión de los glucocorticoides.

Actemra en monoterapia no debe ser usado para el tratamiento de recaídas agudas (véase la sección 2.4).

Debido a la naturaleza crónica de ACG, tratamientos superiores a 52 semanas se deben regir por la actividad de la enfermedad, el criterio del médico y la elección del paciente.

AR y ACG

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)	<p>Si procede, modificar la dosis de la medicación concomitante FAMEs (AR) o agentes inmunomoduladores (ACG).</p> <p>Si el incremento continúa dentro de este rango, reducir la frecuencia de dosis de Actemra a la inyección cada dos semanas o interrumpir la administración de Actemra hasta que los valores de alanina aminotransferasa (ALT) o aspartato aminotransferasa (AST) se normalicen.</p> <p>Reestablecer la administración de Actemra con la inyección semanal o cada dos semanas, según sea clínicamente apropiado.</p>
> 3 a 5 x LSN	<p>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.</p> <p>Si continúan los valores > 3 x LSN (confirmado por pruebas repetidas, véase la sección 2.4), hay que interrumpir el tratamiento con Actemra.</p>
> 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 $2 \times 10^9/L$.

Valor de Laboratorio (células $\times 10^9/L$)	Acción
RAN > 1	Mantener la dosis.
RAN 0.5 a 1	Interrumpir el tratamiento con Actemra. Cuando el RAN aumente > $1 \times 10^9/L$ restablecer el tratamiento con Actemra administrando una inyección cada dos semanas y aumentarlo a una inyección por semana, si es clínicamente apropiado.
RAN < 0.5	Interrumpir el tratamiento con Actemra.

- Bajo recuento de plaquetas

Valor de Laboratorio (células $\times 10^3/\mu L$)	Acción
50 a 100	Interrumpir el tratamiento con Actemra Cuando el recuento de plaquetas > $100 \times 10^3/\mu L$ reestablecer el tratamiento con Actemra administrando una inyección cada dos semanas y aumentarlo a una inyección por semana, si es clínicamente apropiado.
< 50	Interrumpir el tratamiento con Actemra.

AR Y ACG

Omisión de dosis

Si un paciente no se administra la inyección de Actemra subcutáneo semanal dentro de los 7 días de la dosis programada, se debe indicar al paciente que se debe administrar la dosis olvidada en el siguiente día programado. Si un paciente que se administra Actemra subcutáneo cada dos semanas olvida la inyección subcutánea dentro de los 7 días de la dosis programada, él /ella deberá ser instruido para administrarse la dosis olvidada inmediatamente y la siguiente dosis en el siguiente día programado.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

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

Insuficiencia renal

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. Actemra no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia renal 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.

Población Pediátrica

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de la formulación subcutánea de Actemra en niños desde el nacimiento hasta los menores de 1 año de edad. No hay datos disponibles.

Un cambio en la dosis únicamente se debe justificar por un cambio sustancial en el peso del paciente.

Actemra puede ser utilizado en monoterapia o en combinación con MTX.

Pacientes AIJs

En pacientes mayores de 1 año de edad, la dosis recomendada es de 162 mg por vía subcutánea una vez por semana en pacientes con un peso mayor o igual a 30 kg, o de 162 mg por vía subcutánea una vez cada 2 semanas en pacientes con un peso menor de 30 kg.

Los pacientes deben tener un peso mínimo de 10 kg cuando sean tratados con Actemra subcutáneo.

Pacientes AIJp:

En pacientes mayores de 2 años de edad, la dosis recomendada es de 162 mg por vía subcutánea una vez cada 2 semanas en pacientes con un peso mayor o igual a 30 kg, o de 162 mg por vía subcutánea una vez cada 3 semanas en pacientes con un peso menor de 30 kg.

Ajustes de dosis si los valores de laboratorio están fuera de los parámetros normales (AIJs y AIJp)

Si procede, la dosis concomitante de MTX y/o de otra medicación pueden ser modificadas o suspendidas y la dosis de tocilizumab interrumpida hasta que la situación clínica haya sido evaluada. Como en los pacientes con AIJs o 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

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 5 x 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.
> 5 x LSN	Interrumpir el tratamiento con Actemra. La decisión de suspender Actemra en AIJs o AIJp por unos valores de laboratorio anómalos debe estar basada en la evaluación individual del médico para cada paciente.

- Bajo Recuento Absoluto de Neutrófilo (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 RAN aumente a > 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 o AIJp 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 sea > 100 x 10 ³ /μL reestablecer el tratamiento con Actemra
< 50	Interrumpir el tratamiento con Actemra La decisión de suspender Actemra en AIJs o AIJp por unos valores de laboratorio anómalos debe estar basada en la evaluación individual del médico para cada paciente.

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

No se ha establecido la seguridad y eficacia de la formulación subcutánea de Actemra en niños con otros procesos distintos a AIJs o AIJp.

De los datos disponibles con la formulación IV se sugiere que la mejoría clínica se observa dentro de las 12 semanas tras iniciar el tratamiento con Actemra. La continuación del tratamiento debe ser cuidadosamente reconsiderado en un paciente que no muestre ninguna mejoría dentro de este período de tiempo.

Omisión de dosis

Si un paciente con AIJs no se administra la inyección de Actemra subcutáneo semanal dentro de los 7 días de la dosis programada, él/ella deberá ser instruido para administrarse la dosis olvidada en el siguiente día programado. Si un paciente que se administra Actemra subcutáneo cada dos semanas olvida la inyección subcutánea dentro de los 7 días de la dosis programada, él /ella deberá ser instruido para administrarse la dosis olvidada inmediatamente y la siguiente dosis en el siguiente día programado.

Si un paciente con AIJp no se administra la inyección subcutánea de Actemra dentro de los 7 días de la dosis programada, se debe indicar al paciente que se debe administrar la dosis olvidada tan pronto como lo recuerde y administrarse la siguiente dosis en el siguiente día programado. Si un paciente no se administra la inyección subcutánea de Actemra pasados 7 días de la dosis programada o no está seguro de cuándo debe inyectarse Actemra, consulte al médico o farmacéutico.

Forma de administración

Actemra es para uso subcutáneo.

Después de una adecuada formación en técnicas de inyección, los pacientes pueden autoinyectarse Actemra si su médico determina que es lo apropiado. Todo el contenido (0,9 mL) de la jeringa precargada deberá administrarse como inyección subcutánea. Las zonas recomendadas para la inyección (abdomen, muslos y parte superior del brazo) deberán alternarse y las inyecciones nunca deben administrarse en lunares, cicatrices, o en áreas donde la piel esté sensible, magullada, roja, dura o no intacta.

La jeringa precargada no debe agitarse.

Para consultar las instrucciones detalladas para la administración de Actemra en jeringa precargada que se incluyen en el inserto, (véase la sección 4.6).

2.3 Contraindicaciones

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

2.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

La formulación subcutánea de Actemra no está indicada para su administración por vía intravenosa.

La formulación subcutánea de Actemra no está indicada para su administración en niños con AIJs con un peso menor de 10 Kg.

Trazabilidad

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

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 agentes inmunosupresores como Actemra, ya que los signos y síntomas de la inflamación aguda pueden reducirse, debido a la supresión de los reactantes 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 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 biológicos, se recomienda realizar a todos 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 antimicobacteriano 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 y a los padres/cuidadores de los pacientes con AIJs o AIJp 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 Actemra, 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 en pacientes tratados con Actemra (véase la sección 2.8). Actemra 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 inexplicable 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 incluyendo anafilaxis asociadas a Actemra (véase la sección 2.8). Estas reacciones pueden ser más graves y potencialmente mortales en pacientes que han experimentado reacciones de hipersensibilidad durante tratamientos previos con tocilizumab, incluso si han recibido pre-medicación con esteroides y antihistamínicos. Si se produce una reacción anafiláctica u otra hipersensibilidad grave, el tratamiento con Actemra debe interrumpirse inmediatamente, iniciar un tratamiento apropiado y se debe suspender tocilizumab 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 la sección 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 hepatotoxicidad (p. ej., MTX) en combinación con Actemra. Se debe considerar realizar otras pruebas hepáticas, incluida bilirrubina, cuando esté clínicamente indicado.

Se han observado casos de daño hepático grave inducido por medicamentos, 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 $> 1,5 \times$ LSN. No se recomienda el tratamiento en pacientes con ALT o AST $> 5 \times$ LSN al inicio.

En pacientes con AR, ACG, AIJp y AIJs se deben vigilar la ALT /AST cada 4 y 8 semanas los 6 primeros meses de tratamiento y a partir de entonces cada 12 semanas. Para las modificaciones de las dosis basadas en los niveles de transaminasas, incluyendo discontinuación de Actemra. Véase la sección 2.2. En elevaciones de ALT o AST $> 3-5 \times$ LSN, 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 RAN está por debajo de 2×10^9 /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 100×10^3 / μ L). No se recomienda continuar el tratamiento en pacientes que desarrollen un recuento absoluto de neutrófilos $< 0,5 \times 10^9$ /L o un recuento de plaquetas $< 50 \times 10^3$ / μ L.

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 y ACG 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 dosis basadas en RAN y recuento de plaquetas, (véase la sección 2.2).

En pacientes con AIJs o AIJp, el recuento de neutrófilos y plaquetas debe vigilarse en el momento de la segunda administración y posteriormente, siguiendo las recomendaciones de las buenas prácticas clínicas (véase la sección 2.2).

Parámetros lipídicos

En los pacientes tratados con Actemra 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.

Debe realizarse una evaluación de los parámetros lipídicos en todos los pacientes de 4 a 8 semanas después del inicio del tratamiento con Actemra. 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 ensayo, 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 pacientes pediátricos o los pacientes de edad avanzada, 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. No se recomienda el uso de Actemra con otros agentes biológicos.

ACG

Actemra en monoterapia no debe usarse en el tratamiento de recaídas agudas, ya que la eficacia en estos casos no ha sido establecida. Los glucocorticoides deben ser administrados de acuerdo con el criterio médico y las guías de práctica clínica.

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 SAM activo.

2.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Los ensayos de interacciones se han realizado sólo en adultos.

La administración simultánea de una dosis única de 10 mg/kg de Actemra 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 Actemra con MTX, anti-inflamatorios no esteroideos (AINEs) o corticosteroides en pacientes con AR. En pacientes con ACG, no se observaron efectos de dosis acumuladas de corticosteroides durante la exposición a Actemra.

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 Actemra.

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

Una semana después de la administración de una dosis única de tocilizumab, en un ensayo 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 de la 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 Actemra en mujeres embarazadas. Un ensayo 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 Actemra 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 Actemra.

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

El perfil de seguridad resultó de la exposición a Actemra durante los ensayos clínicos de 4150 pacientes; la mayoría de estos pacientes estaban participando en ensayos de AR en adultos (n=4009), mientras que el resto de la experiencia resultó de los ensayos en ACG (n=149), AIJp (n=240) y AIJs (n=112). El perfil de seguridad de Actemra permanece similar e indiferenciado en estas indicaciones.

Las Reacciones Adversas a Fármacos (RAFs) notificadas con más frecuencia 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.

Tabla con la lista de reacciones adversas

Las RAM procedentes de ensayos clínicos y/o experiencia poscomercialización con Actemra de acuerdo a los casos espontáneos, literatura y casos de estudios no intervencionales reportados, están listados en la Tabla 1 y se presentan según la clasificación MedDRA por órganos y sistemas. La correspondiente categoría de frecuencia para cada RAM está basada de la siguiente manera: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$) o muy raras ($< 1/10000$). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 1. Lista de las RAFs que se producen en pacientes tratados con Actemra

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	Estomatitis, Úlcera gástrica	-
Trastornos hepatobiliares	-	-	-	Daño hepático inducido por medicamentos, Hepatitis, Ictericia, Muy raros: Fallo hepático
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	-	Erupción, Prurito, Urticaria	-	Síndrome 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*	-	-

* Incluidas 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 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.

Uso subcutáneo

AR

La seguridad de Actemra subcutáneo en AR incluye un ensayo doble ciego, controlado, multicéntrico, SC-I. SC-I es un ensayo de no inferioridad, que comparó la eficacia y seguridad de Actemra 162 mg administrados una vez por semana frente a 8 mg/kg vía intravenosa en 1262 pacientes con AR. Todos los pacientes recibieron previamente FAMES no biológicos. La seguridad e inmunogenicidad observada por la administración de Actemra subcutáneo, estuvo en línea con el perfil de seguridad conocido de Actemra intravenoso y no se observaron reacciones adversas nuevas o inesperadas (ver tabla 1). Se observó una mayor frecuencia de reacciones en el lugar de la inyección en el brazo subcutáneo comparado con la inyección subcutánea con placebo del brazo intravenoso.

Reacciones en el lugar de la inyección (RLI)

Durante el periodo controlado de 6 meses, en SC-I, la frecuencia de reacciones en el lugar de la inyección, fue de 10,1 % (64/631) para Actemra subcutáneo y de 2,4 % (15/631) para el placebo subcutáneo (del grupo de tocilizumab intravenoso) con inyecciones semanales. Estas reacciones en el lugar de la inyección (incluyendo eritema, prurito, dolor y hematomas) fueron de intensidad leve a moderada en cuanto a gravedad. La mayoría fue resuelta sin ningún tratamiento y no se necesitó interrumpir el tratamiento.

Inmunogenicidad

En SC-I, en un total de 625 pacientes tratados con Actemra 162 mg semanal, se estudiaron los anticuerpos anti-Actemra en un periodo de 6 meses controlado. Cinco pacientes (0,8 %) desarrollaron anticuerpos anti-Actemra positivos, de los cuales, todos desarrollaron anticuerpos anti-Actemra neutralizantes. Un paciente dio positivo el isotipo de IgE (0,2 %).

En SC-II, en un total de 434 pacientes tratados con tocilizumab 162 mg cada dos semanas, se estudiaron los anticuerpos anti-Actemra en un periodo de 6 meses controlado. Siete pacientes (1,6 %) desarrollaron anticuerpos anti-Actemra positivos, de los cuales, seis (1,4 %) desarrollaron anticuerpos anti-Actemra neutralizantes. Cuatro pacientes dieron positivo el isotipo de IgE (0,9 %).

No se observó correlación entre el desarrollo de anticuerpos con la respuesta clínica o efectos adversos.

Anomalías hematológicas:

Neutrófilos

Durante 6 meses del ensayo clínico SC-I con Actemra, en la monitorización de rutina del laboratorio, se produjeron descensos en el recuento de neutrófilos por debajo de $1 \times 10^9/L$ en el 2,9 % de los pacientes en la dosis subcutánea semanal.

No hubo relación clara entre el descenso de neutrófilos por debajo de $1 \times 10^9/L$ y la aparición de infecciones graves.

Plaquetas

Durante 6 meses del ensayo clínico SC-I con Actemra, en la monitorización de rutina del laboratorio, ninguno de los pacientes tratados con la dosis subcutánea semanal tuvieron un descenso en el recuento de plaquetas $\leq 50 \times 10^3/\mu L$.

Elevaciones de las transaminasas hepáticas

Durante 6 meses del ensayo clínico SC-I con Actemra, en la monitorización de rutina del laboratorio, ocurrieron elevaciones en ALT o AST $\geq 3 \times LSN$ en el 6,5 % y el 1,4 % de los pacientes, respectivamente en la dosis subcutánea semanal.

Parámetros lipídicos

Durante 6 meses del ensayo clínico SC-I con Actemra, en la monitorización de rutina del laboratorio, el 19 % de los pacientes experimentaron elevaciones sostenidas en el colesterol total $> 6,2 \text{ mmol/L}$ (240 mg/dL), de estos el 9 % experimentó aumentos sostenidos en LDL a $\geq 4,1 \text{ mmol/L}$ (160 mg/dL) en la dosis subcutánea semanal.

AIJs

(Uso subcutáneo)

El perfil de seguridad de Actemra subcutáneo se evaluó en 51 pacientes pediátricos (de 1 año a 17 años de edad) con AIJs. En general, las reacciones adversas en pacientes con AIJs fueron similares en tipo a las observadas en pacientes con AR (ver sección de Efectos Adversos)

Infecciones

La tasa de infección en pacientes con AIJs tratados con Actemra SC fue comparable con la tasa de infección en pacientes con AIJs tratados con Actemra IV.

Reacciones en el lugar de la inyección (RLI)

En el estudio SC (WA28118), un total de 41,2% (21/51) de los pacientes con AIJs experimentaron RLI con Actemra SC. Las RLI más frecuentes fueron eritema, prurito, dolor e hinchazón en el lugar de la inyección. La mayoría de las RLI notificadas fueron de Grado 1 y ninguna RLI notificada fue grave ni requirieron la retirada del tratamiento o la interrupción de la dosis.

Inmunogenicidad

En el estudio SC (WA28118), 46 de 51 (90,2%) de los pacientes analizados para anticuerpos anti-tocilizumab al inicio del estudio tenían al menos un resultado de detección postbasal. Ningún paciente desarrolló anticuerpos anti-tocilizumab positivos después del inicio del estudio.

Anomalías en los valores de laboratorio

En el estudio SC (WA28118) abierto, de 52 semanas, se produjo una disminución del recuento de neutrófilos inferior a $1 \times 10^9/L$ en el 23,5% de los pacientes tratados con Actemra SC. Se produjo un descenso del recuento de plaquetas por debajo de $100 \times 10^3/\mu L$ en el 2% de los pacientes tratados con Actemra SC. Se produjo una elevación de la ALT o la AST de $\geq 3 \times LSN$ en un 9,8% y un 4,0% de los pacientes tratados con Actemra SC, respectivamente.

Parámetros lipídicos

En el estudio SC (WA28118) abierto, de 52 semanas, el 23,4% y el 35,4% de los pacientes experimentaron una elevación posbasal de su valor de colesterol LDL a ≥ 130 mg/dL y un valor de colesterol total de ≥ 200 mg/dL, respectivamente, en cualquier momento del estudio.

AIJp

(Uso Subcutáneo)

El perfil de seguridad de Actemra subcutáneo se evaluó también en 52 pacientes pediátricos con AIJp. En la población expuesta total con AIJp, el total de pacientes que recibieron Actemra IV fue de 184,4 pacientes año y de 50,4 pacientes año en los pacientes que recibieron tocilizumab SC. En general, el perfil de seguridad observado en pacientes con AIJp fue consistente con el perfil de seguridad conocido de Actemra, con la excepción de las RLI (ver Tabla 1). Tras las inyecciones con Actemra SC, una mayor proporción de pacientes con AIJp experimentaron RLI en comparación con los pacientes adultos con AR.

Infecciones

En el estudio con Actemra SC, la tasa de infección en pacientes con AIJp tratados con Actemra SC fue comparable con la tasa de infección en pacientes con AIJp tratados con Actemra IV.

Reacciones en el lugar de la inyección (RLI)

Un total de 28,8% (15/52) de los pacientes con AIJp experimentaron RLI con Actemra SC. Estas RLI ocurrieron en un 44% de los pacientes con peso ≥ 30 kg en comparación con un 14,8% en pacientes con peso por debajo de los 30 kg. Las RLI más frecuentes fueron eritema, hinchazón, hematoma, dolor y prurito en el lugar de la inyección. Todas las RLI notificadas no fueron eventos graves, Grado 1, y ninguna de las RLI requirió la retirada del tratamiento o la interrupción de la dosis.

Inmunogenicidad

En el estudio de Actemra SC, el 5,8% (3/52) de los pacientes desarrolló anticuerpos neutralizantes anti-tocilizumab positivos sin desarrollar una reacción de hipersensibilidad grave o clínicamente significativa. De estos 3 pacientes, 1 se retiró posteriormente del estudio. No se observó ninguna correlación entre el desarrollo de anticuerpos y la respuesta clínica o efectos adversos.

Anomalías en los valores de laboratorio

Durante la monitorización rutinaria de los valores de laboratorio en toda la población expuesta a Actemra, se observó una disminución en el recuento de neutrófilos por debajo de $1 \times 10^9/L$ en el 15,4% de los pacientes tratados con Actemra SC. Se observó una elevación en ALT o AST $\geq 3 \times LSN$ en el 9,6% y en el 3,8% de los pacientes tratados con Actemra SC, respectivamente. Ningún paciente tratado con Actemra SC experimentó una disminución en el recuento de plaquetas $\leq 50 \times 10^3/\mu L$.

Parámetros lipídicos

En el estudio de Actemra SC, el 14,3% y el 12,8% de los pacientes experimentaron una elevación posbasal de su valor de colesterol LDL a ≥ 130 mg/dL y un valor de colesterol total de ≥ 200 mg/dL, respectivamente, en cualquier momento del estudio.

ACG (SC)

(Uso subcutáneo)

En un ensayo fase III (WA28119) se estudió la seguridad de Actemra por vía subcutánea en 251 pacientes con ACG. De toda la población expuesta a Actemra el total de pacientes expuestos al año fue de 138,5 pacientes durante los 12 meses del periodo del ensayo doble ciego, controlado con placebo. El perfil de seguridad global observado en los grupos de tratamiento con Actemra fue consistente con el perfil de seguridad conocido de Actemra (ver Tabla 1).

Infecciones

La tasa de casos de infección/infección grave fue similar entre el grupo semanal de Actemra (200,2/9,7 casos por cada 100 pacientes-año) frente a los grupos de placebo más 26 semanas de reducción gradual de prednisona (156,0/4,2 casos por cada 100 pacientes-año) y placebo más 52 semanas de reducción gradual (210,2/12,5 casos por cada 100 pacientes-año).

Reacciones en el lugar de inyección (RLI)

En el grupo de Actemra subcutáneo semanal, un total del 6 % (6/100) de los pacientes notificaron reacciones adversas en el lugar de la inyección subcutánea. No se notificaron reacciones adversas graves en el lugar de inyección o que requirieran la suspensión del tratamiento.

Inmunogenicidad

En el grupo de Actemra subcutáneo semanal, un paciente (1,1 %, 1/95) desarrolló anticuerpos neutralizantes anti-Actemra, aunque no fueron del isotipo IgE. Este paciente no desarrolló reacción de hipersensibilidad o reacción en el lugar de inyección.

Anomalías hematológicas:

Neutrófilos

En el ensayo clínico controlado de 12 meses de Actemra durante la monitorización de rutina, ocurrió un descenso en el recuento de neutrófilos por debajo de $1 \times 10^9/L$ en el 4 % de los pacientes del grupo de una dosis semanal de Actemra por vía subcutánea. Esto no se observó en ninguno de los grupos de placebo con la disminución progresiva de prednisona.

Plaquetas

Durante la monitorización rutinaria en el ensayo clínico controlado de 12 meses de Actemra, un paciente (1 %, 1/100) del grupo de Actemra subcutáneo semanal, tuvo un único acontecimiento transitorio de disminución en el recuento de plaquetas a $<100 \times 10^3/\mu L$ sin eventos hemorrágicos asociados. No se observó una disminución del recuento de plaquetas por debajo de $100 \times 10^3/\mu L$ en ninguno de los grupos de placebo más disminución progresiva de prednisona.

Elevaciones de las transaminasas hepáticas

Durante la monitorización rutinaria en el ensayo clínico controlado de 12 meses de Actemra, se observaron elevaciones en ALT $\geq 3 \times$ LSN en el 3 % de los pacientes del grupo de Actemra subcutáneo semanal comparado con el 2 % en el grupo placebo más disminución progresiva de prednisona durante 52 semanas y ninguno en el grupo placebo con la disminución progresiva de prednisona durante 26 semanas. En el grupo de Actemra subcutáneo semanal se produjo una elevación en AST > 3 LSN en el 1 % de los pacientes, comparado con los grupos placebo más disminución progresiva de prednisona en los que no se produjo ningún evento.

Parámetros lipídicos

Durante la monitorización rutinaria en el ensayo clínico controlado de 12 meses de Actemra el 34% de los pacientes experimentaron elevaciones prolongadas en el colesterol total $> 6,2$ mmol/L (240 mg/dL), con un 15

% que experimentó una elevación prolongada de LDL a $\geq 4,1$ mmol/L (160 mg/dL) en el grupo de Actemra subcutáneo semanal.

Vía intravenosa

AR

La seguridad de Actemra fue estudiada en 5 ensayos fase III, controlados doble ciego y sus fases de extensión.

La población control total incluye a todos los pacientes de las fases doble ciego de cada ensayo principal desde la randomización hasta el primer cambio en la pauta posológica de tratamiento o bien al alcanzar los dos años. El periodo doble ciego controlado fue de 6 meses en cuatro ensayos y de hasta 2 años en un ensayo. En los ensayos doble ciego controlados, 774 pacientes recibieron Actemra a una dosis de 4 mg/kg en combinación con MTX, 1870 pacientes recibieron tocilizumab a una dosis de 8 mg/kg en combinación con MTX u otros FAMEs y 288 pacientes recibieron tocilizumab a una dosis de 8 mg/kg en monoterapia.

La población expuesta total a largo plazo incluye a todos los pacientes que recibieron al menos una dosis de Actemra bien en el periodo doble ciego controlado o en la fase abierta 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

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Infecciones

En los estudios controlados de 6 meses, la tasa de todas las infecciones notificadas con el tratamiento de Actemra 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 Actemra 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 ensayo de monoterapia, la tasa de infecciones graves fue de 3,6 acontecimientos por 100 pacientes-años de exposición en el grupo de Actemra y 1,5 acontecimientos por 100 pacientes-años de exposición en el grupo de MTX.

En toda la población expuesta la tasa global de infecciones fue de 4,7 acontecimientos por 100 pacientes-años. Entre las infecciones graves notificadas, algunas mortales, se incluyeron 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 Actemra fueron comunicadas inicialmente como complicaciones de la diverticulitis, tales como peritonitis purulenta generalizada, perforación gastrointestinal inferior, fístulas y abscesos.

Reacciones relacionadas con la perfusión

En los ensayos 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 6/3778 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 Actemra y que precisaron suspensión del tratamiento en un total de 13 de 3778 pacientes (0,3%) tratados con Actemra durante los ensayos 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 Actemra 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-Actemra. Cuarenta y seis pacientes (1,6%) desarrollaron anticuerpos anti-Actemra, de los cuales 6 tuvieron una reacción de hipersensibilidad asociada y médicamente significativa, que en 5 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 $1 \times 10^9/L$ en el 3,4% de los pacientes tratados con Actemra 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 $RAN < 1 \times 10^9/L$ lo hicieron en el plazo de 8 semanas después de comenzar el tratamiento. Se notificaron descensos por debajo de $0,5 \times 10^9/L$ en el 0,3% de los pacientes que recibieron Actemra 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 $100 \times 10^3/\mu L$ en el 1,7% de los pacientes tratados con Actemra 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 Actemra 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 Actemra 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 Actemra y en el 1,4% de los pacientes con tocilizumab más FAMEs, la mayoría de los cuales abandonaron de forma permanente el tratamiento con tocilizumab. Estas elevaciones no se asociaron a un aumento clínicamente relevante de la bilirrubina directa, ni se asociaron a pruebas clínicas de hepatitis o deterioro hepático. 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 Actemra + 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 muy raramente casos de Síndrome de Stevens-Johnson ocurridos tras la comercialización.

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 al departamento de Farmacovigilancia de Roche Farma (Peru) 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.

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 con Actemra, 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 Actemra 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 Actemra de los efectos impulsados por la IL-6 sobre la producción de hepcidina para aumentar la disponibilidad del hierro. En pacientes tratados con Actemra, se observaron disminuciones de los niveles de PCR dentro de los valores normales desde la segunda semana y las reducciones se mantuvieron mientras se mantenía el tratamiento.

En el ensayo clínico de ACG WA28119, se observaron disminuciones rápidas similares en PCR y VSG junto con ligeros incrementos en la concentración media de hemoglobina corpuscular. En voluntarios sanos a los que se administró Actemra a dosis de 2 a 28 mg/kg por vía intravenosa y 81 a 162 mg vía subcutánea, el recuento absoluto de neutrófilos disminuyó a su nivel más bajo trascurridos de 2 a 5 días tras la administración. Posteriormente los niveles de neutrófilos se recuperaron hasta el valor basal de una dosis dependiente.

Los pacientes han mostrado un descenso comparable a los voluntarios sanos, en el recuento absoluto de neutrófilos tras la administración con Actemra (véase la sección 2.8).

Uso subcutáneo

Artritis Reumatoide (AR)

Eficacia clínica

Se ha evaluado la eficacia de Actemra administrado vía subcutánea para aliviar los signos y síntomas de la artritis reumatoide y la respuesta radiográfica, en dos ensayos aleatorizados, doble ciego, controlados, multicéntricos. Para el ensayo I (SC-I), los pacientes tenían que ser >18 años de edad con artritis reumatoide activa de moderada a grave, diagnosticada según los criterios del American College of Rheumatology (ACR), tenían al menos 4 articulaciones doloridas y 4 inflamadas al inicio del ensayo. Todos los pacientes recibieron anteriormente FAMES no biológicos. Para el ensayo II (SC-II), los pacientes tenían que ser >18 años de edad con artritis reumatoide activa de moderada a grave, diagnosticada según los criterios del American College of Rheumatology (ACR), tenían al menos 8 articulaciones doloridas y 6 inflamadas al inicio del ensayo.

El cambio de 8 mg/kg vía intravenosa una vez cada 4 semanas a 162 mg vía subcutánea una vez por semana alterará la exposición en el paciente. La medida varía con el peso corporal del paciente (aumentado en los pacientes de bajo peso corporal y disminuyendo en pacientes con alto peso corporal) pero el resultado clínico es consistente con el observado en pacientes tratados con tocilizumab por vía intravenosa.

Respuesta clínica

El ensayo SC-I evalúa a pacientes con artritis reumatoide activa de moderada a grave que tuvieron una respuesta clínica inadecuada a las terapias reumatológicas existentes, incluyendo uno o más FAMEs donde aproximadamente el 20 % tuvieron una historia de respuesta inadecuada a al menos un inhibidor del TNF. En SC-I, 1262 pacientes fueron aleatorizados 1:1 para recibir 162 mg de Actemra subcutáneo una vez por semana u 8 mg/kg de Actemra intravenoso cada cuatro semanas en combinación con FAMEs no biológicos. La variable principal en el ensayo fue la diferencia en la proporción de pacientes que consiguieron una respuesta ACR20 a la semana 24. Los resultados del ensayo SC-I se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2. Respuestas ACR en el ensayo SC-I (% pacientes) a la semana 24

	SC-I ^a	
	TCZ SC 162 mg Una vez por semana + FAMEs N=558	TCZ IV 8 mg/kg + FAMEs N=537
ACR20 semana 24	69.4%	73.4%
Diferencia ponderada (95% IC)	-4.0 (-9.2; 1.2)	
ACR50 semana 24	47.0%	48.6%
Diferencia ponderada (95% IC)	-1.8 (-7.5; 4.0)	
ACR70 semana 24	24.0%	27.9%
Diferencia ponderada (95% IC)	-3.8 (-9.0; 1.3)	

TCZ = tocilizumab

a = población por protocolo

Los pacientes en el ensayo SC-I tenían un nivel medio de actividad de la enfermedad (DAS28) al inicio del ensayo de 6,6 y 6,7 en los brazos subcutáneo e intravenoso, respectivamente. A la semana 24, se observó una reducción significativa en el DAS28 desde el inicio (mejoría media) de 3,5 en ambos brazos de tratamiento, y una proporción comparable de pacientes consiguieron remisión clínica del DAS28 (DAS28 < 2,6) en el brazo subcutáneo (38,4 %) e intravenoso (36,9 %).

Respuesta radiográfica

La respuesta radiográfica de la administración subcutánea de Actemra fue evaluada en un ensayo doble ciego, controlado, multicéntrico en pacientes con AR activa (SC-II). El ensayo SC-II evalúa a los pacientes con AR de moderada a grave que tenían una respuesta clínica inadecuada a los tratamientos reumatológicos existentes, incluyendo uno o más FAMEs donde aproximadamente el 20 % tuvieron una respuesta inadecuada a al menos un inhibidor del TNF. Los pacientes tenían que ser >18 años de edad con artritis reumatoide activa diagnosticada según los criterios del American College of Rheumatology (ACR) tenían al menos 8 articulaciones doloridas y 6 inflamadas al inicio del ensayo. En SC-II, 656 pacientes fueron aleatorizados 2:1 a 162 mg de Actemra SC cada dos semanas o placebo, en combinación con FAMEs no biológicos.

En el ensayo SC-II, se midió la inhibición del daño estructural radiográficamente en las articulaciones y fue expresado como el cambio respecto al estado basal en la escala TSS (escala Sharp total) modificada por van der Heijde. En la semana 24, se mostró una inhibición del daño estructural, con una progresión radiográfica significativamente menor en pacientes que recibían Actemra subcutáneo comparado con placebo (mTSS medio de 0,62 frente a 1,23; p=0,0149 (van Elteren). Estos resultados están en línea con los observados en pacientes tratados con Actemra intravenoso.

En el ensayo SC-II en la semana 24 en pacientes tratados con tocilizumab subcutáneo cada dos semanas frente a placebo, se obtuvieron unos resultados de ACR20 60,9 %, ACR50 39,8 %, ACR70 19,7 % en el brazo de Actemra y ACR20 31,5 %, ACR50 12,3 % y ACR70 5,0 % en el brazo de placebo. La media del DAS28 al inicio del ensayo era de 6,7 en tocilizumab subcutáneo y 6,6 en el placebo. En la semana 24 hubo una reducción significativa del DAS28 de 3,1 en tocilizumab subcutáneo y de 1,7 en placebo, se observaron valores de DAS28 menores de 2,6 en el 32 % de los pacientes con tocilizumab en el brazo subcutáneo y en el 4 % en el brazo placebo.

Resultados relacionados con la salud y la calidad de vida

En el ensayo SC-I, la disminución media en HAQ-DI desde el inicio a la semana 24 fue 0,6 tanto en el brazo de tocilizumab subcutáneo como en brazo de tocilizumab intravenoso. La proporción de pacientes que consiguieron una mejoría clínicamente relevante en HAQ-DI a la semana 24 (cambio desde el inicio de $\geq 0,3$ unidades) fue también comparable en ambos brazos, 65,2 % en el subcutáneo frente a 67,4 % en el intravenoso, con una diferencia ponderada en proporciones de -2,3 % (95 % IC-8,1; 3,4). Para SF 36, el cambio medio desde el inicio hasta la semana 24 en el valor del componente mental fue de 6,22 para el brazo subcutáneo y de 6,54 para el brazo intravenoso, y para el valor del componente físico fue también similar en ambos brazos 9,49 para el brazo subcutáneo y 9,65 para el brazo intravenoso.

En el ensayo SC-II, el descenso medio en HAQ-DI desde el inicio hasta la semana 24, fue significativamente mayor en pacientes tratados con Actemra subcutáneo cada dos semanas (0,4) frente a placebo (0,3). La proporción de pacientes que consiguieron mejorías en HAQ-DI clínicamente significativas en la semana 24 (cambios desde el inicio ≥ 3 unidades) fue mayor en Actemra subcutáneo cada dos semanas (58 %) frente a placebo (46,8 %). SF-36 (cambio medio en los valores del componente mental y físico) fue significativamente mayor en el grupo de Actemra subcutáneo (6,5 y 5,3) frente a placebo (3,8 y 2,9).

AIJs

Uso subcutáneo

Eficacia clínica

Se realizó un estudio (WA28118) PK/PD y de seguridad de 52 semanas, abierto, multicéntrico en pacientes pediátricos con AIJs, de 1 a 17 años de edad, para determinar la dosis subcutánea de Actemra adecuada que lograra unos perfiles PK/PD y de seguridad comparables a la administración por vía IV.

Los pacientes elegibles recibieron Actemra dosificado según el peso corporal (PC), en pacientes que pesan ≥ 30 kg (n= 26) se les administró una dosis de 162 mg de Actemra cada semana (QW) y en pacientes que pesan menos de 30 kg (n= 25) se les administró una dosis de 162 mg de Actemra cada 10 días (Q10D; n=8) o cada 2 semanas (Q2W) durante 52 semanas. De estos 51 pacientes, 26 (51%) no habían recibido tratamiento previo con Actemra y 25 (49%) habían recibido Actemra IV y se cambiaron a Actemra SC al inicio del estudio.

Los resultados exploratorios de eficacia demostraron que Actemra SC mejoró todos los parámetros exploratorios de eficacia, incluyendo la Puntuación de Actividad de la Enfermedad de Artritis Juvenil (JADAS) - 71, para pacientes que no habían recibido tratamiento previo con tocilizumab y se mantuvo todos los parámetros exploratorios de eficacia a lo largo de todo el estudio para pacientes que cambiaron de Actemra IV al tratamiento con Actemra SC en ambos grupos de peso corporal (por debajo de 30 kg y ≥ 30 kg).

AIJp

Uso Subcutáneo

Se realizó un estudio PK-PD y de seguridad de 52 semanas, abierto, multicéntrico en pacientes pediátricos con AIJp, de 1 a 17 años de edad, para determinar la dosis subcutánea de Actemra adecuada que lograra unos perfiles PK/PD y de seguridad comparables a la administración por vía IV.

Los pacientes elegibles recibieron tocilizumab dosificado según el peso corporal (PC), en pacientes que pesaban ≥ 30 kg (n= 25) se les administró una dosis de 162 mg de Actemra cada 2 semanas (Q2W) y en pacientes que pesaban menos de 30 kg (n= 27) se les administró una dosis de 162 mg de Actemra cada 3

semanas (Q3W) durante 52 semanas. De estos 52 pacientes, 37 (71%) no habían recibido tratamiento previo con Actemra y 15 (29%) habían recibido Actemra IV y se cambiaron a Actemra SC al inicio del estudio.

Los regímenes de Actemra SC de 162 mg Q3W para pacientes que pesen menos de 30 kg y 162 mg Q2W para pacientes que pesen ≥ 30 kg, respectivamente, proporcionan una exposición PK y unas respuestas PD para respaldar los resultados de eficacia y seguridad similares a los obtenidos con los regímenes aprobados de Actemra IV en pacientes con AIJp.

Los resultados exploratorios de eficacia demostraron que Actemra SC mejoró la mediana de la Puntuación de Actividad de la Enfermedad de Artritis Juvenil (JADAS)-71 para los pacientes que no habían recibido tratamiento previo con Actemra y la mediana JADAS-71 se mantuvo a lo largo de todo el estudio en los pacientes que pasaron del tratamiento con Actemra IV al tratamiento con Actemra SC en ambos grupos de peso corporal (por debajo de 30 kg y ≥ 30 kg).

Arteritis de células gigantes (ACG)

Vía subcutánea

Eficacia clínica

El ensayo de superioridad WA28119, fase III, fue un ensayo aleatorizado, multicéntrico, doble ciego controlado con placebo para evaluar la eficacia y seguridad de Actemra en pacientes con ACG.

Se incluyeron en el ensayo doscientos cincuenta y uno (251) pacientes con ACG de nueva aparición o recurrente y fueron asignados a uno de los cuatro brazos de tratamiento. El ensayo constó de un periodo de enmascaramiento de 52 semanas (Parte 1), seguido de una extensión abierta de 104 semanas (Parte 2). El objetivo de la Parte 2 fue describir la seguridad a largo plazo y el mantenimiento de la eficacia después de 52 semanas de tratamiento con Actemra, estudiar la tasa de recaída y los requisitos para el tratamiento con Actemra más allá de las 52 semanas, así como conocer el posible efecto a largo plazo de la reducción gradual de esteroides en el tratamiento con Actemra.

Se compararon dos dosis subcutáneas de Actemra (dosis de 162 mg semanal y dosis de 162 mg cada dos semanas) con dos grupos aleatorizados controlados con placebo 2: 1: 1: 1.

Todos los pacientes recibieron un tratamiento de base con glucocorticoides (prednisona). Cada uno de los grupos tratados con Actemra y uno de los grupos tratados con placebo siguieron una pauta posológica pre-especificada de reducción gradual de prednisona durante 26 semanas, mientras que el segundo grupo de pacientes tratados con placebo siguió una pauta posológica pre-especificada de reducción gradual de prednisona durante 52 semanas, diseñado para estar más de acuerdo con la práctica estándar.

La duración del tratamiento con glucocorticoides durante el cribado y antes del inicio de la administración del tratamiento con Actemra (o placebo), fue similar en los 4 grupos de tratamiento (véase la Tabla 3).

Tabla 3. Duración del tratamiento con corticosteroides durante la visita de selección en el ensayo WA28119

	Placebo + 26 semanas de reducción gradual de prednisona N=50	Placebo + 52 semanas de reducción gradual de prednisona N=51	Actemra 162 mg SC semanal + 26 semanas de reducción gradual de prednisona N=100	Actemra 162 mg SC bisemanal + 26 semanas de reducción gradual de prednisona N=49
<i>Duración (días)</i>				
Media (DE)	35.7 (11.5)	36.3 (12.5)	35.6 (13.2)	37.4 (14.4)
Mediana	42.0	41.0	41.0	42.0
Mín-Máx	6-63	12-82	1-87	9-87

Se alcanzó el objetivo de eficacia primario del ensayo, evaluado por la proporción de pacientes que lograron la remisión sostenida libre de esteroides en la semana 52, comparando el grupo de pacientes tratados con Actemra más 26 semanas de reducción gradual de prednisona con el grupo de pacientes tratados con placebo más 26 semanas de reducción gradual de prednisona (véase la Tabla 4).

Se alcanzó el objetivo de eficacia secundario del ensayo, también basado en la proporción de pacientes que lograron la remisión sostenida libre de esteroides en la semana 52, comparando tocilizumab más 26 semanas de reducción gradual de prednisona con placebo más 52 semanas de reducción gradual de prednisona, (véase la Tabla 4).

Se observó un efecto estadísticamente significativo superior a favor de Actemra sobre placebo en el logro de la remisión sostenida libre de esteroides en la semana 52 en el grupo de Actemra más 26 semanas de reducción gradual de prednisona comparado con los grupos de placebo más 26 semanas de reducción gradual de prednisona, y con placebo más 52 semanas de reducción gradual de prednisona.

El porcentaje de pacientes que alcanzan la remisión sostenida en la semana 52, se muestran en la Tabla 4.

Variables secundarias

La evaluación del tiempo hasta el primer brote de ACG mostró un riesgo significativamente menor de brote para el grupo semanal de Actemra subcutáneo en comparación con los grupos de placebo más 26 semanas y placebo más 52 semanas de reducción gradual de prednisona; y para el grupo de Actemra subcutáneo bisemanal comparado con placebo más 26 semanas de reducción gradual de prednisona (cuando se comparó con un nivel de significación de 0,01). La dosis semanal subcutánea de Actemra también mostró una disminución clínicamente significativa en el riesgo de brote comparado con placebo más 26 semanas de reducción gradual de prednisona en pacientes que entraron en el ensayo con ACG recurrente, así como aquellos con enfermedad de inicio reciente (véase la Tabla 4).

Dosis acumulada de glucocorticoides

La dosis acumulada de prednisona en la semana 52 fue significativamente menor en los dos grupos de dosis de Actemra en comparación con los dos grupos de placebo (véase la Tabla 4). En un análisis separado de los pacientes que recibieron tratamiento de rescate con prednisona para tratar el brote de ACG durante las primeras 52 semanas, la dosis acumulativa de prednisona varió mucho. Las dosis medias de rescate para los pacientes de los grupos de administración de Actemra semanal y bisemanal fueron 3.129,75 mg y 3.847 mg, respectivamente. Ambas considerablemente más bajas que en el grupo de placebo más 26 semanas de reducción gradual de prednisona y el grupo de placebo más 52 semanas de reducción gradual de prednisona, 4.023,5 mg y 5.389,5 mg, respectivamente.

Tabla 4. Resultados de eficacia del ensayo WA28119

	Placebo + 26 semanas de reducción gradual de prednisona N = 50	Placebo + 52 semanas de reducción gradual de prednisona N = 51	Actemra 162 mg SC semanal + 26 semanas de reducción gradual de prednisona N = 100	Actemra 162 mg SC bisemanal + 26 semanas de reducción gradual de prednisona N = 49
Objetivo primario				
****Remisión mantenida (grupos Tocilizumab vs Placebo+ 26)				
Respondedores en la semana 52, n (%)	7 (14%)	9 (17.6%)	56 (56%)	26 (53.1%)
Diferencia de proporciones no ajustada (IC 99.5 %)	N/A	N/A	42%* (18.00; 66.00)	39.06%* (12.46; 65.66)
Objetivo secundario principal				
Remisión mantenida (grupos Tocilizumab vs Placebo + 52)				
Respondedores en la semana 52, n (%)	7 (14%)	9 (17.6%)	56 (56%)	26 (53.1%)
Diferencia de proporciones no ajustada (IC 99.5 %)	N/A	N/A	38.35%* (17.89; 58.81)	35.41%** (10.41; 60.41)
Otros objetivos secundarios				
<u>Tiempo hasta el primer brote¹ de la ACG</u> (grupos de TCZ vs PBO + 26) HR (IC 99%)	N/A	N/A	0.23* (0.11; 0.46)	0.28** (0.12; 0.66)
<u>Tiempo hasta el primer brote¹ de la ACG</u> (grupos de TCZ vs PBO + 52) HR (IC 99%)	N/A	N/A	0.39** (0.18; 0.82)	0.48 (0.20; 1.16)
<u>Tiempo hasta el primer brote¹ de la ACG</u> (pacientes recurrentes; grupos de TCZ vs PBO + 26) HR (IC 99%)	N/A	N/A	0.23*** (0.09; 0.61)	0.42 (0.14; 1.28)
<u>Tiempo hasta el primer brote¹ de la ACG</u> (pacientes recurrentes; grupos de TCZ vs PBO + 52) HR (IC 99%)	N/A	N/A	0.36 (0.13; 1.00)	0.67 (0.21; 2.10)
<u>Tiempo hasta el primer brote¹ de la ACG</u> (Casos de nueva aparición ; grupos de TCZ vs PBO + 26) HR (IC 99%)	N/A	N/A	0.25*** (0.09; 0.70)	0.20*** (0.05; 0.76)
<u>Tiempo hasta el primer brote¹ de la ACG</u> (Casos de nueva aparición; grupos de TCZ vs PBO + 52) HR (IC 99%)	N/A	N/A	0.44 (0.14; 1.32)	0.35 (0.09; 1.42)
<u>Dosis acumulada de glucocorticoide (mg)</u>				
Mediana en la semana 52 (grupos de TCZ vs PBO + 26 ²)	3296.00	N/A	1862.00*	1862.00**
Mediana en la semana 52 (grupos de TCZ vs PBO + 52 ²)	N/A	3817.50	1862.00*	1862.00*
Objetivos exploratorios				

<i>Tasa de recaída anual, semana 52[§]</i>	1.74	1.30	0.41	0.67
Media (DE)	(2.18)	(1.84)	(0.78)	(1.10)

* $p < 0,0001$

** $p < 0,005$ (umbral de significación para las pruebas de superioridad del objetivo primario y del objetivo principal secundario)

***valor p descriptivo $< 0,005$

****Brote: recurrencia de los signos o síntomas de la ACG y/o VSG ≥ 30 mm/h. Aumento de la dosis de prednisona requerida

Remisión: ausencia de brote y normalización del PCR

Remisión sostenida: remisión de la semana 12 a la semana 52. Los pacientes deben adherirse al protocolo establecido para la reducción gradual de prednisona

¹análisis del tiempo (en días) entre la remisión clínica y el primer brote de la enfermedad

²los valores de p se determinan utilizando el análisis de Van Elteren para datos no paramétricos

[§]no se ha realizado análisis estadístico

N/A= No aplica

HR = Hazard Ratio

IC = Intervalo de Confianza

Resultados de calidad de vida

En el ensayo WA28119, los resultados de SF-36 se separaron en el resumen de las puntuaciones del componente físico y mental (PCS y MCS, respectivamente). El cambio de la PCS más importante desde el inicio hasta la semana 52 fue mayor (mostrando más mejoría) en los grupos semanal y bisemanal de administración de Actemra [4,10; 2,76; respectivamente] que en los dos grupos de administración de placebo [placebo más 26 semanas; -0,28, placebo más 52 semanas; -1,49], a pesar de que la sola comparación entre Actemra semanal más 26 semanas de reducción gradual de prednisona y placebo más 52 semanas de reducción gradual de prednisona (5,59; IC 99 %: 8,6; 10,32) ya mostraron una diferencia estadísticamente significativa ($p=0,0024$). Para MCS, el cambio más importante desde el inicio a la semana 52 en los grupos semanal y bisemanal de administración de Actemra [7,28; 6,12; respectivamente] fueron mayores que el grupo de placebo más 52 semanas de reducción gradual de prednisona [2,84] (aunque las diferencias no fueron estadísticamente significativas [$p=0,0252$ para el grupo semanal, $p=0,1468$ para el grupo bisemanal] y fue similar para el grupo de administración de placebo más 26 semanas de reducción gradual de prednisona [6,67]).

La Evaluación Global del Paciente de la actividad de la enfermedad se evaluó en una Escala Analógica Visual de 0-100 mm (EAV). El cambio medio en la EAV global del paciente desde el inicio a la semana 52 fue menor (mostrando mayor mejoría) en los grupos semanal y bisemanal de Actemra [-19,0; -25,3; respectivamente] que en los dos grupos de placebo [placebo más 26 semanas -3,4 ; placebo más 52 semanas -7,2], aunque solo el grupo de administración de Actemra bisemanal más 26 semanas de reducción gradual de prednisona mostró una diferencia estadísticamente significativa en comparación con placebo [placebo más 26 semanas de reducción gradual de prednisona $p=0,0059$, y placebo más 52 semanas de reducción gradual de prednisona $p=0,0081$].

Se calcularon las puntuaciones del cambio FACIT-Fatiga desde el inicio hasta la semana 52 para todos los grupos. La media [DE] de las puntuaciones del cambio fueron las siguientes: Actemra semanal más 26 semanas de reducción gradual de prednisona 1,81 [8,836], placebo más 26 semanas de reducción gradual de prednisona 0,26 [10,702] y placebo más 52 semanas de reducción gradual de prednisona -1,63 [6,753].

El cambio en las puntuaciones de EQ-5D desde el inicio hasta la semana 52 fueron: Actemra semanal más 26 semanas de reducción gradual de prednisona 0,10 [0,198], Actemra bisemanal más 26 semanas de reducción gradual de prednisona 0,05 [0,215], placebo más 26 semanas de reducción gradual de prednisona 0,07 [0,293] y placebo más 52 semanas de reducción gradual de prednisona -0,02 [0,159].

Las puntuaciones más altas indican mejoría tanto en FACIT-Fatiga como en EQ5D.

Artritis reumatoide (AR)

Vía intravenoso

Eficacia clínica

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, Actemra se administró por vía intravenosa cada cuatro semanas como monoterapia. En los ensayos II, III y V, Actemra se administró por vía intravenosa cada cuatro semanas en combinación con MTX frente a placebo y MTX. En el ensayo IV, Actemra 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 ensayos 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 Actemra 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 ensayo 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 Actemra 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 Actemra 8mg/kg. De los pacientes que completaron el ensayo, el 86% de los que inicialmente fueron asignados al brazo placebo + MTX recibieron tratamiento abierto con Actemra 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 Actemra 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 Actemra 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 Actemra 8 mg/kg tuvieron unas tasas de respuesta en ACR 20, 50 y 70 significativamente mayores a los 6 meses que los controles (véase la Tabla 2). En el ensayo I, se demostró la superioridad de Actemra 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-V.

En pacientes tratados con Actemra 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 ensayos.

Los pacientes de los ensayos I-V tenían un nivel medio de actividad de la enfermedad DAS28 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 ensayos 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 al 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 Actemra 8 mg/kg más FAMEs que en pacientes que reciben Actemra 4 mg/kg más FAMEs (p < 0,0001).

Tabla 5. Respuestas ACR en ensayos controlados con placebo/MTX/FAMEs (Porcentaje de pacientes)

Semana	Estudio I AMBITION		Estudio II LITHE		Estudio III OPTION		Estudio IV TOWARD		Estudio V RADIATE	
	TCZ 8mg/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 Actemra en comparación con el control (véase la Tabla 6).

En la extensión abierta del ensayo 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 Actemra 8 mg/kg más MTX ($p < 0,0001$) que en los del brazo placebo más MTX.

Tabla 6. Cambios radiográficos medios en 52 semanas en el ensayo 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

** $p \leq 0.0001$, TCZ vs PBO + MTX

*** $p < 0.005$, TCZ vs PBO + MTX

Tras 1 año de tratamiento con Actemra 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) ($p \leq 0,0001$). 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 Actemra 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 ensayo 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 Actemra 8 mg/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 Actemra 8 mg/kg más MTX (-0,61).

Niveles de hemoglobina

Se observaron mejoras estadísticamente significativas en los niveles de hemoglobina con Actemra 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 Actemra en monoterapia con adalimumab en monoterapia, se evaluó a 326 pacientes con AR que eran intolerantes a MTX o donde el tratamiento continuado con MTX se consideraba inapropiado (incluyendo respondedores inadecuados a MTX). Los pacientes en el brazo de Actemra recibieron una perfusión intravenosa (IV) de Actemra (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 Actemra 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 la Tabla 7).

Tabla 7. 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% CI)	-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
Respuesta ACR20, n (%)	80 (49.4)	106 (65.0)	0.0038
Respuesta ACR50, n (%)	45 (27.8)	77 (47.2)	0.0002
Respuesta ACR70, 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 (Actemra 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 Actemra y la frecuencia de las reacciones adversas notificadas fue similar en comparación con la Tabla 1. Se notificó en el brazo de Actemra una mayor incidencia de infecciones e infestaciones (48% vs 42%), sin diferencias en la incidencia de infecciones graves (3,1%). Ambos tratamientos en ensayo 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 Actemra en comparación con adalimumab. Cuatro pacientes (2,5%) en el brazo de Actemra 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 Actemra 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 Actemra 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 Actemra y no se observaron reacciones adversas al medicamento nuevas ni inesperadas (véase la Tabla 1).

3.2 Propiedades farmacocinéticas

La farmacocinética de Actemra se caracteriza por una eliminación no lineal que es una combinación de eliminación lineal y eliminación de Michaelis-Menten. La parte no lineal de la eliminación de Actemra conduce a un aumento de la exposición que es más que proporcional a la dosis. Los parámetros farmacocinéticos de Actemra no cambian con el tiempo. Debido a la dependencia del aclaramiento total en las concentraciones séricas de Actemra, la vida media de Actemra también depende de la concentración y varía dependiendo del nivel de concentración sérica. Los análisis farmacocinéticos poblacionales en cualquiera de las poblaciones de pacientes analizadas hasta ahora, indican que no hay relación entre el aclaramiento aparente y la presencia de anticuerpos anti-fármaco.

Artritis reumatoide

Vía intravenosa

Se determinó la farmacocinética de Actemra 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 Actemra 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 Actemra administrados cada 4 semanas: los valores medios previstos (\pm DE) en equilibrio fueron de Área bajo la curva (AUC) = 38000 ± 13000 h \cdot μ g/mL, Concentración mínima (C_{\min}) = $15,9 \pm 13,1$ μ g/mL y Concentración máxima (C_{\max}) = $182 \pm 50,4$ μ g/mL de tocilizumab. Los cocientes de acumulación para AUC y C_{\max} fueron pequeños, de 1,32 y 1,09, respectivamente. El cociente de acumulación fue mayor para la C_{\min} (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_{\max} y después de 8 y 20 semanas para el AUC y la C_{\min} , respectivamente. El área bajo la curva (AUC), C_{\min} y C_{\max} de Actemra aumentó con el aumento del peso corporal. En un peso corporal ≥ 100 kg, los valores medios previstos (\pm DE) en equilibrio de AUC, C_{\min} y C_{\max} de Actemra fueron 50000 ± 16800 μ g \cdot h/mL, $24,4 \pm 17,5$ μ g/mL, y $226 \pm 50,3$ μ g/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 Actemra, de manera que no se demostraron incrementos de eficacia clínicamente significativos en pacientes tratados con > 800 mg de Actemra. Por lo tanto, no se recomienda dosis de Actemra superiores a 800 mg en perfusión (véase la sección 2.2).

- **Distribución**

En pacientes con artritis reumatoide, el volumen central de distribución fue de 3,72L el volumen periférico de distribución fue de 3,35L, lo que da un volumen de distribución en el equilibrio de 7,07L.

- **Eliminación**

Después de la administración intravenosa, Actemra experimenta una eliminación bifásica de la circulación. El aclaramiento total de Actemra fue dependiente de la concentración y es la suma del aclaramiento lineal y el no lineal. El aclaramiento lineal se estimó como parámetro en el análisis de farmacocinética de poblaciones y fue de 9,5 mL/h. El aclaramiento no lineal dependiente de la concentración desempeña un papel importante a concentraciones bajas de Actemra. Una vez saturada la vía de aclaramiento no lineal, a concentraciones mayores de Actemra, la eliminación viene determinada fundamentalmente por el aclaramiento lineal.

La semivida ($t_{1/2}$) de Actemra 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.

- **Linealidad**

Los parámetros farmacocinéticos de Actemra 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_{\min}) con las dosis de 4 y 8 mg/kg, cada 4 semanas. La concentración máxima (C_{\max}) aumentó de forma proporcional a la dosis. En equilibrio, el AUC y la C_{\min} pronosticados fueron 3,2 y 30 veces mayores con 8 mg/kg que con 4 mg/kg, respectivamente.

Uso subcutáneo

La farmacocinética de Actemra se determinó usando un análisis farmacocinético poblacional de una base de datos compuesta de 3552 pacientes con AR tratados con 162 mg vía subcutánea cada semana, 162 mg vía subcutánea cada dos semanas, y o 4 u 8 mg/kg vía intravenosa cada 4 semanas durante 24 semanas.

Los parámetros farmacocinéticos de Actemra no cambiaron con el tiempo. Para la dosis de 162 mg cada semana, los valores medios previstos (\pm DE) en equilibrio, del área bajo la curva (AUC) semana 1, C_{\min} y C_{\max} de Actemra fueron $7970 \pm 3432 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$, $43,0 \pm 19,8 \mu\text{g}/\text{mL}$, y $49,8 \pm 21,0 \mu\text{g}/\text{mL}$, respectivamente. El cociente de acumulación para AUC, C_{\min} , y C_{\max} fueron 6,32; 6,30; 5,27, respectivamente. El estado estacionario se alcanzó después de 12 semanas para AUC, C_{\min} y C_{\max} .

Para la dosis de 162 cada dos semanas, los valores medios previstos (\pm DE) en equilibrio, del área bajo la curva (AUC) semana 2, C_{\min} y C_{\max} de Actemra fueron $3.430 \pm 2.660 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$, $5,7 \pm 6,8 \mu\text{g}/\text{mL}$, y $13,2 \pm 8,8 \mu\text{g}/\text{mL}$ respectivamente. El cociente de acumulación para AUC, C_{\min} y C_{\max} fueron 2,67; 6,02 y 2,12, respectivamente. El estado estacionario se alcanzó después de 12 semanas para AUC y C_{\min} , y después de 10 semanas para C_{\max} .

- **Absorción**

Después de la dosificación subcutánea en pacientes con AR, el tiempo para alcanzar las concentraciones séricas de Actemra t_{\max} fue de 2,8 días. La biodisponibilidad para la formulación subcutánea fue 79%.

- **Eliminación**

Para la administración subcutánea, la semivida ($t_{1/2}$) es de hasta 13 días para 162 mg cada semana y 5 días para 162 mg cada dos semanas en pacientes con AR en el estado estacionario.

AIJs

Uso subcutáneo

En pacientes con AIJs la farmacocinética de Actemra se caracterizó en un análisis farmacocinético poblacional que incluyó 140 pacientes que fueron tratados con una dosis de 8 mg/kg por vía IV cada 2 semanas (en pacientes con un peso \geq 30 kg), 12 mg/kg por vía IV cada 2 semanas (en pacientes con un peso inferior a 30 kg), 162 mg por vía SC cada semana (pacientes con un peso corporal \geq 30 kg), 162 mg SC cada 10 días o cada 2 semanas (en pacientes con un peso inferior a 30 kg).

No se disponen de datos suficientes sobre las exposiciones posteriores a la administración subcutánea de Actemra en pacientes con AIJs menores de 2 años de edad con un peso corporal inferior a 10 kg. Los pacientes con AIJs deben tener un peso corporal mínimo de 10 kg cuando reciben Actemra subcutánea (véase la sección 2.2).

Tabla 8. Valores medios previstos \pm DE de los parámetros PK en estado estacionario después de la administración de la dosis SC en pacientes con AIJs

Parámetros PK de Actemra	162 mg QW \geq 30 kg	162 mg Q2W inferior a 30 kg
C _{máx} ($\mu\text{g/mL}$)	99,8 \pm 46,2	134 \pm 58,6
C _{mín} ($\mu\text{g/mL}$)	79,2 \pm 35,6	65,9 \pm 31,3
C _{media} ($\mu\text{g/mL}$)	91,3 \pm 40,4	101 \pm 43,2
C _{máx} Acumulada	3,66	1,88
C _{mín} Acumulada	4,39	3,21
C _{media} Acumulada o AUC _{τ} *	4,28	2,27

* τ = 1 semana o 2 semanas para los dos regímenes SC

Después de la dosificación SC, aproximadamente el 90% del estado estacionario se alcanzó en la semana 12 para ambos regímenes QW y Q2W de 162 mg SC.

- Absorción

En pacientes con AIJs después de la administración de la dosis SC, la vida media de absorción fue de aproximadamente 2 días, y la biodisponibilidad en la formulación SC en pacientes con AIJs fue del 95%.

- Distribución

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

- Eliminación

El aclaramiento total de tocilizumab fue dependiente de la concentración y es la suma del aclaramiento lineal y el no lineal. El aclaramiento lineal se estimó como parámetro en el análisis farmacocinético de poblaciones y fue de 5,7 mL/h en pacientes pediátricos con artritis idiopática juvenil sistémica. Después de la administración subcutánea, la t_{1/2} efectiva de Actemra en pacientes con AIJs es de hasta 14 días para ambos regímenes QW y Q2Q de 162 mg durante un intervalo de dosis en estado estacionario.

(AIJp)

Uso subcutáneo

En pacientes con AIJp la farmacocinética de Actemra se caracterizó en un análisis farmacocinético poblacional que incluyó 237 pacientes que fueron tratados con una dosis de 8 mg/kg por vía IV cada 4 semanas (en pacientes con un peso \geq 30 kg), 10 mg/kg por vía IV cada 4 semanas (en pacientes con un peso inferior a 30 kg), 162 mg por vía SC cada 2 semanas (en pacientes con un peso \geq 30 kg) o 162 mg por vía SC cada 3 semanas (en pacientes con un peso inferior a 30 kg).

Tabla 9. Valores medios previstos \pm DE de los parámetros PK en estado estacionario después de la administración de la dosis SC en pacientes con AIJp

Parámetros PK de Actemra	162 mg Q2W \geq 30 kg	162 mg Q3W inferior a 30 kg
C _{máx} ($\mu\text{g/mL}$)	29,4 \pm 13,5	75,5 \pm 24,1
C _{mín} ($\mu\text{g/mL}$)	11,8 \pm 7,08	18,4 \pm 12,9
C _{media} ($\mu\text{g/mL}$)	21,7 \pm 10,4	45,5 \pm 19,8

C _{máx} acumulada	1,72	1,32
C _{mín} acumulada	3,58	2,08
C _{media} acumulada o AUC _τ *	2,04	1,46

* $\tau = 2$ semanas o 3 semanas para las dos pautas posológicas SC, respectivamente

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 \geq 30 kg). Después de la dosificación SC, aproximadamente el 90% del estado estacionario se alcanzó en la semana 12 para ambas pautas posológicas Q2W y Q3W de 162 mg SC.

- **Absorción**

En pacientes con AIJp después de la administración de la dosis SC, la vida media de absorción fue de aproximadamente 2 días, y la biodisponibilidad en la formulación SC en pacientes con AIJp fue del 96%.

- **Distribución**

En pacientes pediátricos con AIJp, el volumen central de distribución fue de 1,97 L, el volumen periférico de distribución fue de 2,03 L, resultando en un volumen de distribución en estado estacionario de 4,0 L.

- **Eliminación**

Los resultados del análisis PK poblacional en pacientes con AIJp confirmaron que el tamaño corporal impacta en el aclaramiento lineal, por lo que debe tenerse en cuenta la dosificación en base al peso corporal (véase Tabla 9).

La $t_{1/2}$ efectiva de Actemra después de la administración subcutánea en pacientes con AIJp es de hasta 10 días para pacientes <30kg (162 mg SC Q3W) y hasta 7 días para los pacientes \geq 30 kg (162 mg SC Q2W) durante un intervalo de dosis en estado estacionario. Después de la administración intravenosa, tocilizumab experimenta una eliminación bifásica de la circulación. El aclaramiento total de tocilizumab fue dependiente de la concentración y es la suma del aclaramiento lineal y el no lineal. El aclaramiento lineal se estimó como parámetro en el análisis farmacocinético de poblaciones y fue de 6,25 mL/h. 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.

Arteritis de células gigantes (ACG)

Vía subcutánea

La PK de Actemra en pacientes con ACG se determinó usando un modelo PK de población a partir de un conjunto de datos de análisis compuesto por 149 pacientes con ACG tratados con una dosis de 162 mg por vía subcutánea cada semana o con una dosis de 162 mg por vía subcutánea cada dos semanas. El modelo desarrollado tenía la misma estructura que el modelo de población PK desarrollado anteriormente basado en datos de pacientes con AR (véase Tabla 10).

Tabla 10. Parámetros medios predictivos PK en estado estacionario ± DE después de la dosificación por vía subcutánea en ACG

Parámetro FC del tocilizumab	Vía subcutánea	
	162 mg cada 2 semanas	162 mg semanales
C _{máx} (µg/mL)	19.3 ± 12.8	73 ± 30.4
C _{mín} (µg/mL)	11.1 ± 10.3	68.1 ± 29.5
C _{media} (µg/mL)	16.2 ± 11.8	71.3 ± 30.1
C _{máx} acumulada	2.18	8.88
C _{mín} acumulada	5.61	9.59
C _{media} acumulada o AUC _τ *	2.81	10.91

*τ = 2 semanas o 1 semana para los dos regímenes SC

El perfil del estado estacionario fue casi plano después de la dosis semanal de Actemra, con muy pocas fluctuaciones en los valores entre pico y pico, mientras que hubo fluctuaciones sustanciales en la administración de Actemra cada dos semanas. Aproximadamente el 90% del estado estacionario (AUC_τ) fue alcanzado en la semana 14 en el grupo de administración de Actemra cada dos semanas y en la semana 17 en el grupo de administración de Actemra semanal.

Basándose en la caracterización actual de la PK, se observaron concentraciones valle de Actemra en el estado estacionario un 50% más altas en esta población en relación con las concentraciones medias en un conjunto grande de datos de la población con AR. Estas diferencias se producen por razones desconocidas. Las diferencias en la PK no se acompañan de diferencias importantes en los parámetros de PD, por lo que la relevancia clínica es desconocida.

En pacientes con ACG, se observó una mayor exposición en pacientes con menor peso corporal. Para pauta posológica de 162 mg semanales, la C_{media} en el estado estacionario fue un 51% más alta en pacientes con peso corporal inferior a 60 kg en comparación con pacientes que pesaban entre 60 y 100 kg. Para pauta posológica de 162 mg bisemanal, la C_{media} en el estado estacionario fue un 129% más alta en pacientes con peso corporal inferior a 60 kg en comparación con pacientes que pesaban entre 60 y 100 kg. Los datos son limitados para pacientes de más de 100 kg (n=7).

- **Absorción**

En pacientes con ACG tras la dosificación por vía subcutánea, la t_½ de absorción estuvo entorno a los 4 días. La biodisponibilidad en la formulación SC fue de 0,8. Los valores medios del T_{máx} fueron de 3 días después de la dosis semanal de Actemra y de 4,5 días después de la dosis de tocilizumab bisemanal.

- **Distribución**

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

- **Eliminación**

El aclaramiento total de Actemra depende de la concentración y es la suma del aclaramiento lineal y el aclaramiento no lineal. En pacientes con ACG, el aclaramiento lineal se estimó como parámetro en el análisis farmacocinético poblacional y fue de 6,7 mL/h.

En los pacientes con ACG, en el estado estacionario, la $t_{1/2}$ efectiva de Actemra varió entre 18,3 y 18,9 días para una pauta posológica semanal de 162 mg y entre 4,2 y 7,9 días para la pauta posológica bisemanal de 162 mg. A altas concentraciones séricas, cuando el aclaramiento total de Actemra está dominado por el aclaramiento lineal, se obtuvo una $t_{1/2}$ efectiva de aproximadamente 32 días a partir de las estimaciones de los parámetros poblacionales.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

No se ha realizado ningún estudio formal del efecto de la insuficiencia renal sobre la farmacocinética de Actemra. En los estudios de AR y ACG 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 estimado basado en la fórmula de Cockcroft-Gault) no tuvo impacto sobre la farmacocinética de Actemra.

En el estudio de ACG aproximadamente un tercio de los pacientes tuvieron insuficiencia renal moderada al inicio (aclaramiento estimado de creatinina de 30-59 mL/min). En estos pacientes no se observó ningún impacto derivado de la exposición a Actemra.

No se requirieron ajustes de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada.

Insuficiencia hepática

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

Edad, género y etnia

Los análisis de farmacocinética de poblaciones en pacientes con AR y ACG demostraron que la edad, el sexo y la raza no afectaron a la farmacocinética de Actemra.

Los resultados del análisis PK poblacional en pacientes con AIJs y AIJp confirmaron que el tamaño corporal es la única covariable que tiene un impacto apreciable en la PK de Actemra incluyendo la eliminación y la absorción, por lo que debe tenerse en cuenta la dosificación en base al peso corporal (véase la Tabla 8 y 9).

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, genotoxicidad, toxicidad para la reproducción y el desarrollo.

No se realizaron estudios de carcinogénesis 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 Actemra. 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 Actemra 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 Actemra.

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.

El perfil de seguridad no clínico de Actemra en macacos no sugiere una diferencia entre las vías de administración intravenosa y subcutánea.

4. DATOS FARMACÉUTICOS

4.1 Lista de excipientes

Polisorbato 80
Clorhidrato de L-Arginina
L-Metionina
L-Histidina
Clorhidrato de L-histidina monohidrato
Agua para inyectables

4.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros.

4.3 Período de validez

24 meses.

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

Conservar en el refrigerador (entre 2°C – 8°C). No congelar. Una vez fuera del refrigerador, la jeringa precargada se puede conservar hasta 2 semanas a una temperatura igual o inferior a 30°C.

Mantener las jeringas precargadas en el embalaje exterior para proteger de la luz y la humedad.

4.5 Naturaleza y contenido del envase

Caja de cartón conteniendo 4 jeringas prellenadas de vidrio incoloro tipo I de 1mL y aguja fija incorporada de 26G ½”.

4.6 Precauciones especiales de eliminación

Actemra se suministra en jeringas precargadas de un solo uso, equipadas en un dispositivo de seguridad para la aguja. Una vez fuera del refrigerador, la jeringa precargada debe alcanzar la temperatura ambiente (de 18°C a 28°C) esperando de 25 a 30 minutos, antes de la inyección de Actemra. La jeringa precargada no debe agitarse. Después de retirar el tapón, la inyección se debe utilizar dentro de los 5 minutos siguientes, para evitar que el medicamento se seque y bloquee la aguja. Si la jeringa precargada no se utiliza dentro de los 5 minutos siguientes a retirar el tapón, se debe eliminar en un contenedor para objetos punzantes y utilizar una nueva jeringa precargada.

Si tras insertar la aguja no se puede presionar el émbolo de la jeringa, se debe eliminar la jeringa precargada en un contenedor para objetos punzantes y se debe utilizar una nueva jeringa.

No lo utilice si el medicamento está turbio o contiene partículas, es de algún color además de incoloro a ligeramente amarillento, o alguna parte de la jeringa precargada aparece dañada.

En el inserto se incluyen instrucciones detalladas para la administración de Actemra en jeringa precargada.

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

Roche Farma (PERU) S.A.

Ca. Dionisio Derteano 144 Of. 1301, San Isidro, Lima 27
Teléfono: + 51 630 2930

Fecha de Revisión: Agosto 2023

Producto biológico: manténgase fuera del alcance de los niños