



1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO

TOCILIZUMAB
ACTEMRA 20 mg/ml CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA INFUSION
INTRAVENOSA
P.B. 1.231/15

2. VIA DE ADMINISTRACION

VIA INTRAVENOSA

3. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

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

3.1. Farmacodinamia

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 pro inflamatoria 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.

Pacientes con AR

Efectos farmacodinámicos

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

En voluntarios sanos a los que se administró Tocilizumab a dosis de 2 a 28 mg/kg, el recuento absoluto de neutrófilos disminuyó a su nivel más bajo trascurridos de 3 a 5





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

días tras la administración. Posteriormente los niveles de neutrófilos se recuperaron hasta el valor basal de una manera dosis dependiente. Los pacientes con artritis reumatoide han mostrado un patrón similar en el recuento absoluto de neutrófilos tras la administración con Tocilizumab.

Ensayos clínicos.

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

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

En el ensayo I se evaluaron 673 pacientes que no habían sido tratados con MTX en los seis meses previos a la aleatorización y que no habían suspendido el tratamiento previo con MTX como consecuencia de efectos tóxicos clínicamente importantes o falta de respuesta. La mayoría (67 %) de los pacientes no había recibido nunca MTX. Se administraron dosis de 8 mg/kg de Tocilizumab cada cuatro semanas como monoterapia. El grupo de comparación recibió MTX semanal (dosis ajustada desde 7,5 mg a un máximo de 20 mg por semana durante un período de ocho semanas).

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





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

En el ensayo III se evaluaron 623 pacientes con una respuesta clínica inadecuada a MTX. Se administraron dosis de 4 u 8 mg/kg de Tocilizumab o placebo cada cuatro semanas, en combinación con MTX estable (de 10 mg a 25 mg semanales).

En el ensayo IV se evaluaron 1220 pacientes con una respuesta inadecuada a un tratamiento reumatológico instaurado, con uno o más FAMEs. Se administraron dosis de 8 mg/kg de Tocilizumab o placebo cada cuatro semanas, en combinación con FAMEs estables.

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

Respuesta clínica

En todos los ensayos, los pacientes tratados con Tocilizumab 8 mg/kg tuvieron unas tasas de respuesta en ACR 20, 50 y 70 significativamente mayores a los 6 meses que los controles (ver Tabla 3). En el estudio I, se demostró la superioridad de Tocilizumab 8 mg/kg frente al comparador activo MTX.

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

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

Los pacientes de los estudios I-V tenían un nivel medio de actividad de la enfermedad DAS 28 6,5-6,8 al inicio. Se observó una reducción significativa (mejoría media), del nivel inicial DAS28 3,1- 3,4 en los pacientes tratados con Tocilizumab frente a los pacientes control (1,3-2,1). La proporción de pacientes que alcanzaron una remisión clínica DAS28 (DAS28<2,6), a las 24 semanas, fue significativamente mayor en los pacientes que recibieron Tocilizumab (28 - 34 %) comparado con los pacientes del





control (1 - 12 %). En el ensayo II, un 65 % de los pacientes alcanzaron un DAS28 < 2,6 a la semana 104, comparado con un 48% que lo alcanzó a la semana 52 y un 33 % que lo alcanzó en la semana 24.

En un análisis conjunto de los estudios II, III y IV, la proporción de pacientes que alcanzaron una respuesta ACR20, 50 y 70 fue significativamente mayor (59 % frente al 50 %, 37 % frente a 27 %, 18 % frente al 11 %, respectivamente) en el grupo de Tocilizumab 8 mg/kg más FAMEs frente al grupo tratado con Tocilizumab 4 mg/kg más FAMEs ($p < 0,03$). De forma similar, la proporción de pacientes que alcanzaron remisión en el DAS28 (DAS28 < 2,6) fue significativamente mayor (31 % frente al 16 %, respectivamente) en los pacientes que recibieron Tocilizumab 8 mg/kg más FAME que en pacientes que reciben Tocilizumab 4 mg/kg más FAME ($p < 0,0001$).

3.2. Farmacocinética

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.

Pacientes con AR

Vía intravenosa

Se determinó la farmacocinética de Actemra usando un análisis de farmacocinética de poblaciones en una base de datos compuesta por 3.552 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) = 38.000 ± 13.000 h \cdot μ g/ml, Concentración mínima (Cmin) = $15,9 \pm 13,1$ mg/ml y Concentración máxima (Cmáx) = $182 \pm 50,4$ μ g/ml de Tocilizumab. Los cocientes de acumulación para AUC y Cmáx fueron pequeños, de 1,32 y 1,09, respectivamente. El cociente de acumulación fue mayor para la Cmin (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 Cmáx y después de 8 y 20 semanas para el AUC y la Cmin,





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gov.ve>

respectivamente. El área bajo la curva (AUC), C_{min} y C_{máx} 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_{máx} de Actemra fueron $50.000 \pm 16.800 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$, $24,4 \pm 17,5 \mu\text{g}/\text{ml}$, y $226 \pm 50,3 \mu\text{g}/\text{ml}$, 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 aplanó 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.

Distribución: En pacientes con artritis reumatoide, el volumen central de distribución fue de 3,72 L 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_{máx}) 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.

Pacientes con AIJs

La farmacocinética de Tocilizumab se determinó mediante un análisis farmacocinético de población incluida en una base de datos compuesta de 140 pacientes con AIJ tratados con 8 mg / kg IV administrado cada 2 semanas (pacientes con un peso





corporal ≥ 30 kg) 12 mg / kg IV cada 2 semanas (pacientes con peso corporal <30 kg), 162 mg SC administrado cada semana (pacientes con un peso corporal ≥ 30 kg), 162 mg SC administrado cada 10 días o cada 2 semanas (pacientes con peso inferior a 30 kg).

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

Parámetros PK de RoActemra	8 mg/kg Q2W ≥ 30 kg	12 mg/kg Q2W inferior a 30 kg
C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	256 \pm 60,8	274 \pm 63,8
C_{min} ($\mu\text{g/mL}$)	69,7 \pm 29,1	68,4 \pm 30,0
C_{media} ($\mu\text{g/mL}$)	119 \pm 36,0	123 \pm 36,0
C_{max} acumulada	1,42	1,37
C_{min} acumulada	3,20	3,41
C_{media} acumulada o AUC_t^*	2,01	1,95

* $T = 2$ semanas para los regímenes IV

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

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

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

3.3. Información pre-clínica sobre seguridad

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

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





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

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

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

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

4. INDICACIONES

Tratamiento de la artritis reumatoide activa de moderada a severa, solo o combinado con metotrexato (MTX), en pacientes adultos que no han respondido adecuadamente al tratamiento previo con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAMEs). Se ha demostrado que Tocilizumab inhibe la progresión del daño articular determinada por rayos X y que mejore la función física.

Tratamiento de la Artritis Idiopática Juvenil Sistémica (AIJs) en pacientes de 2 o más años solo o combinado con metotrexato, en pacientes que no han respondido adecuadamente al tratamiento previo con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAMEs) o a los antagonistas del factor de necrosis tumoral (FAMEs).

Tratamiento de la Artritis Idiopática Juvenil poli articular Sistémica (AIJp) en pacientes de 2 o más años solo o combinado con metotrexato,





5. POSOLOGIA

5.1. Dosis.

Tratamiento de la artritis reumatoide activa de moderada a severa, solo o combinado con metotrexato (MTX), en pacientes adultos que no han respondido adecuadamente al tratamiento previo con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAMEs). Se ha demostrado que Tocilizumab inhibe la progresión del daño articular determinada por rayos X y que mejore la función física.

Tratamiento de la Artritis Idiopática Juvenil Sistémica (AIJs) en pacientes de 2 o más años solo o combinado con metotrexato, en pacientes que no han respondido adecuadamente al tratamiento previo con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAMEs) o a los antagonistas del factor de necrosis tumoral (FAMEs).
Vía intravenosa: 8 mg/kg de peso corporal, administrados una vez cada cuatro semanas.

Tratamiento de la Artritis Idiopática Juvenil poli articular Sistémica (AIJp) en pacientes de 2 o más años solo o combinado con metotrexato,
Vía intravenosa: 12 mg/kg en niños con peso corporal menor de 30 kg y 8 mg/kg en niños con un peso corporal mayor de 30 kg, en infusión IV cada 4 semanas, hasta el logro de remisión completa.

5.2. Dosis máxima

Las dosis recomendadas. El uso de dosis superiores no genera beneficios terapéuticos adicionales y, por el contrario, podría ocasionar efectos adversos.

5.3. Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No se requiere el ajuste de dosis en pacientes de 65 años y mayores.

Insuficiencia renal

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





5.4. Modo de empleo o forma de administración.

Vía intravenosa.

Tras dilución, Actemra debe ser administrado como perfusión intravenosa durante una hora tanto para pacientes con AR como para pacientes AIJs, para pacientes con AIJp.

Pacientes con AR, AIJs y AIJp con peso ≥ 30 kg

Actemra debe ser diluido hasta un volumen final de 100 ml con una solución para inyección estéril, apirógena de cloruro sódico, 9 mg/ml (0,9 %) mediante una técnica aséptica.

Pacientes con AIJs, y con AIJp con peso < 30 kg

Actemra debe ser diluido a un volumen final de 50 ml con una solución para inyección estéril, apirógena de cloruro sódico, 9 mg/ml (0,9 %) mediante una técnica aséptica

Adultos. Para individuos cuyo peso corporal sea superior a 100 kg, no se recomiendan dosis que excedan de 800 mg.

No se han evaluado dosis por encima de 1,2 g en estudios clínicos

6. REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas se han clasificado por su frecuencia en:

- Muy frecuentes ($\geq 1/10$)
- Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- Poco frecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)
- Raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
- Muy raras ($< 1/10.000$)
- Frecuencia no conocida (notificadas durante uso post-comercialización y en datos de laboratorio)

Trastornos de la sangre y el sistema linfático

Frecuente: Leucopenia, neutropenia, hipofibrinogenemia.

Trastornos endocrinos

Poco frecuente: Hipotiroidismo.

Trastornos oculares

Frecuente: Conjuntivitis.

Trastornos Gastrointestinales

Frecuente: Dolor abdominal, ulceración oral, gastritis.





Poco frecuente: Estomatitis, úlcera gástrica.

Trastornos Generales y alteraciones en el lugar de administración

Muy frecuente: Reacciones en el lugar de la inyección.

Frecuente: Edema periférico, reacciones de hipersensibilidad,

Infecciones e infestaciones

Muy frecuente: Infección de las vías respiratorias superiores

Frecuente: Celulitis, neumonía, herpes simple oral, herpes zoster.

Poco frecuente: Diverticulitis.

Exploraciones complementarias.

Frecuente: Elevación de las transaminasas hepáticas, Aumento de peso, Elevación de la bilirrubina total*

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Muy frecuente: Hipercolesterolemia*.

Poco frecuente: Hipertrigliceridemia.

Trastornos del sistema nervioso

Frecuente: Cefalea, mareos.

Trastornos renales y urinarios

Poco frecuente: Nefrolitiasis.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Frecuente: Tos, disnea.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuente: Erupción, prurito, urticaria.

Trastornos vasculares

Frecuente: Hipertensión.

* Incluida las elevaciones obtenidas como parte de la monitorización de rutina del laboratorio

7. INTERACCIONES

7.1. Con medicamentos, alimentos y bebidas

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

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

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

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

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

Una semana después de la administración de una dosis única de Tocilizumab, en un estudio realizado en pacientes con Artritis Reumatoide, 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 (p. ej., atorvastatina, antagonistas del canal del calcio, teofilina, warfarina, fenprocumona, fenitoína, ciclosporina o benzodiazepinas), porque puede ser necesario un aumento de dosis para mantener el efecto terapéutico. Dada la larga semivida de eliminación ($t_{1/2}$), el efecto de Tocilizumab sobre la actividad del encima CYP450 podría persistir durante varias semanas después de suspender el tratamiento.

8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

8.1. Generales

Se han notificado infecciones graves y en algunos casos mortales en pacientes que reciben agentes inmunosupresores incluido Tocilizumab. No debe iniciarse el tratamiento con Tocilizumab en pacientes con infecciones activas. Se debe interrumpir la administración de Tocilizumab si un paciente desarrolla una infección grave, hasta que la infección esté controlada. Los profesionales sanitarios deben tener precaución cuando consideren el uso de Tocilizumab en pacientes con un historial de infecciones recurrentes o crónicas o con procesos subyacentes (p. ej., diverticulitis, diabetes y





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

enfermedad pulmonar intersticial) que puedan predisponer a los pacientes a infecciones.

Se recomienda estar alerta para la detección oportuna de infecciones graves en pacientes que reciben tratamientos biológicos para la artritis reumatoide de moderada a grave AIJs y AIJp, ya que los signos y síntomas de la inflamación aguda pueden reducirse, debido a la supresión de la reacción de fase aguda. Cuando se evalúe una potencial infección en un paciente hay que tener en cuenta los efectos de Tocilizumab sobre la proteína C reactiva (PCR), neutrófilos y los signos y síntomas de la infección. Se deben dar instrucciones precisas a los pacientes (incluidos niños pequeños con AIJs y AIJp que pueden ser menos capaces de comunicar sus síntomas) y a los padres o cuidadores de los pacientes con AIJs y 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.

Al igual que en otros tratamientos de artritis reumatoide y AIJs y AIJp, con tratamientos biológicos, se recomienda realizar a los pacientes un cribado de infección latente de tuberculosis antes de comenzar el tratamiento con Tocilizumab. Los pacientes con tuberculosis latente deben recibir tratamiento estándar con antimico-bacteriano antes de comenzar el tratamiento con Tocilizumab. Los profesionales sanitarios deben recordar el riesgo que existe de falsos negativos al realizar la prueba cutánea de la tuberculina y la detección del gamma interferón, especialmente en pacientes que están gravemente enfermos o inmunodeprimidos. Se debe dar instrucciones a los pacientes para que acudan al médico si se presentan signos y síntomas (por ejemplo, tos persistente, debilidad/pérdida de peso, fiebre baja) que puedan sugerir una infección por tuberculosis, se produzca durante o después del tratamiento con Tocilizumab.

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

Se han notificado casos poco frecuentes de perforaciones diverticulares como complicaciones de una diverticulitis. Tocilizumab en pacientes con Artritis Reumatoide 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





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

identificación precoz de diverticulitis, que puede asociarse con perforación gastrointestinal.

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad graves asociadas a la perfusión de Tocilizumab. Estas reacciones pueden ser más graves y potencialmente mortales en pacientes que han experimentado reacciones de hipersensibilidad durante perfusiones previas, incluso si han recibido pre medicación con esteroides y antihistamínicos. Debe estar disponible un tratamiento adecuado para su uso inmediato en el caso de que se produjese una reacción anafiláctica durante el tratamiento de Tocilizumab. Si se produce una reacción anafiláctica u otra hipersensibilidad grave/reacción grave relacionada con la perfusión, el tratamiento de Tocilizumab debe interrumpirse inmediatamente y ser suspendido definitivamente.

El tratamiento con Tocilizumab, 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.

En ensayos clínicos, se han notificado frecuentemente elevaciones leves y moderadas transitorias o intermitentes de las transaminasas hepáticas con el tratamiento con Tocilizumab, sin progresión a lesión hepática. Se observó un aumento de la frecuencia de estas elevaciones cuando se usaron fármacos potencialmente hepatotóxicos (p. ej., MTX) en combinación con Actemra. Se debe considerar realizar otras pruebas hepáticas, incluida bilirrubina, cuando este clínicamente indicado.

Debe tenerse precaución al valorar el inicio del tratamiento con Tocilizumab 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 Artritis Reumatoide se deben vigilar los valores de ALT y AST entre 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 las transaminasas. En elevaciones de ALT o AST $> 3-5$ LSN, confirmadas por pruebas repetidas, debe interrumpirse el tratamiento con Tocilizumab.

En pacientes AIJs y AIJp se deben vigilar los niveles de ALT y AST en el momento de la segunda perfusión y posteriormente de acuerdo con las buenas prácticas clínicas.

Se han producido descensos de los recuentos de neutrófilos y plaquetas después del tratamiento con Tocilizumab 8 mg/kg en combinación con metotrexato. El riesgo de





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

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 Tocilizumab, si el recuento absoluto de neutrófilos está por debajo de $2 \times 10^9/L$. Debe tenerse precaución al valorar el inicio del tratamiento con Tocilizumab en pacientes con un recuento bajo de plaquetas (es decir, recuento de plaquetas por debajo de $100 \times 10^3 / \mu l$). 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 $< 50 \times 10^3/\mu l$.

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 Tocilizumab hasta la fecha.

En pacientes con Artritis Reumatoide el recuento de neutrófilos y plaquetas debe vigilarse de 4 a 8 semanas después del comienzo del tratamiento y posteriormente, siguiendo las recomendaciones de la práctica clínica habitual. Para las modificaciones de la dosis basada en RAN y recuento de plaquetas.

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

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

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

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 Tocilizumab.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

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

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.

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

No administrar vacunas vivas atenuadas simultáneamente con Tocilizumab o dentro de los 3 meses siguientes a su suspensión.

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

Población pediátrica. Pacientes con AIJs y AIJp.

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

8.2. Embarazo

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia.

8.3. Lactancia

En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento.





8.4. Fertilidad

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

8.5. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Actemra sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña.

9. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
Infecciones graves y activas.
Otras enfermedades autoinmunes.

10. SOBREDOSIS

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

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

Población pediátrica

No se han observado casos de sobredosis en población pediátrica.

11. TEXTO DE EMPAQUE Y ETIQUETA

USO HOSPITALARIO

VIA DE ADMINISTRACION: Intravenosa.

INDICACION Y POSOLOGIA: A juicio del facultativo

ADVERTENCIAS:

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica.

Antes de administrar este producto, leer el prospecto interno

CON PRESCRIPCION FACULTATIVA

