



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO

TOCILIZUMAB

ACTEMRA 180 mg/mL (162 mg/0,9 mL) SOLUCION INYECTABLE PARA USO SUBCUTANEO EN JERINGA PRELLENADA P.B.1376.

2. VIA DE ADMINISTRACION

SUBCUTANEA

3. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

Grupo farmacoterapéutico: Inmunosupresores. Inhibidores de 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 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.

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 manera dosis dependiente.

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

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.

Vía subcutánea

La farmacocinética de Actemra se determinó usando un análisis farmacocinético poblacional de una base de datos compuesta de 3.552 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, Cmin y Cmax de Actemra fueron 7.970 ± 3.432 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$, $43,0 \pm 19,8$ $\mu\text{g}/\text{mL}$, y $49,8 \pm 21,0$ $\mu\text{g}/\text{mL}$, respectivamente. El cociente de acumulación para AUC, Cmin, y Cmax fueron 6,32; 6,30; 5,27, respectivamente. El estado estacionario se alcanzó después de 12 semanas para AUC, Cmin y Cmax.

Para la dosis de 162 cada dos semanas, los valores medios previstos (\pm DE) en equilibrio, del área bajo la curva (AUC) semana 2, Cmin y Cmax de Actemra fueron 3.430 ± 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, Cmin y Cmax fueron 2,67; 6,02 y 2,12, respectivamente. El estado estacionario se alcanzó después de 12 semanas para AUC y Cmin, y después de 10 semanas para Cmax.

Absorción

Después de la dosificación subcutánea en pacientes con AR, el tiempo para alcanzar las concentraciones séricas de Actemra Tmax 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.

3.3. Información preclínica 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 Actemra. 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 deficientes 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 de la 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. 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) o a los antagonistas del factor de necrosis tumoral (TNF).



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

5. POSOLOGIA

5.1. Dosis

Adultos

162 mg administrados una vez por 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.

5.2. Dosis máxima

Las dosis recomendadas. El uso en exceso o más frecuente no genera beneficios terapéuticos adicionales y, por el contrario, podría ocasionar efectos adversos.

5.3. Dosis en poblaciones especiales

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. 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.

Edad avanzada (≥ 65 años)

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

Edad pediátrica (≤ 18 años)

No se administre en menores de 18 años.

5.4. Modo de empleo o forma de administración

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 este sensible, magullada, roja, dura o no intacta. La jeringa precargada no debe agitarse.

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 ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

- 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)

Infecciones e infestaciones

Muy frecuente: Infección de las vías respiratorias superiores Frecuente: Celulitis, neumonía, herpes simple oral, herpes zoster. Poco frecuente: Diverticulitis.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Frecuente: Leucopenia, neutropenia, hipofibrinogenemia.

Trastornos endocrinos

Poco frecuente: Hipotiroidismo.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Muy frecuente: Hipercolesterolemia*.

Poco frecuente: Hipertrigliceridemia.

Trastornos del sistema nervioso

Frecuente: Cefalea, mareo.

Trastornos oculares

Frecuente: Conjuntivitis.

Trastornos vasculares

Frecuente: Hipertensión.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Frecuente: Tos, disnea.

Trastornos gastrointestinales

Frecuente: Dolor abdominal, ulceración oral, gastritis. Poco frecuente: Estomatitis, úlcera gástrica.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuente: Erupción, prurito, urticaria.

Trastornos renales y urinarios

Poco frecuente: Nefrolitiasis.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Muy frecuente: Reacciones en el lugar de la inyección. Frecuente: Edema periférico, reacciones de hipersensibilidad.

Exploraciones complementarias

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

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

“Dada la importancia de mantener una supervisión continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento, se invita a los profesionales de la salud y a la comunidad en general a notificar cualquier sospecha de reacción adversa asociada a su uso al Centro Nacional de Vigilancia Farmacológica (CENAVIF) del Instituto Nacional de Higiene “Rafael Rangel”, a través de la página web: http://inhrr.gob.ve/?page_id=4493”.

7. INTERACCIONES

7.1. Con medicamentos, alimentos y bebidas

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

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

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

La expresión de las enzimas CYP-450 hepáticas se suprime por las citocinas, como la IL-6, que estimulan la inflamación crónica. Así pues, la expresión de CYP-450 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



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

mediante CYP-450 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 CYP-450 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 enfermedad pulmonar intersticial) que puedan predisponer a los pacientes a infecciones.

Al igual que en otros tratamientos de artritis reumatoide, 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 antimicobacteriano 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 inexplicado en



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

los hábitos intestinales con fiebre deben ser evaluados rápidamente para la 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 premedicación 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) $> 1,5 \times \text{LSN}$. No se recomienda el tratamiento en pacientes con ALT o AST $> 5 \times \text{LSN}$ 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 $> 3-5 \text{ LSN}$, confirmadas por pruebas repetidas, debe interrumpirse el tratamiento con tocilizumab.

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 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 $2 \times 10^9/\text{L}$. 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 $100 \times 10^3 / \mu\text{L}$). No se recomienda continuar el tratamiento en pacientes que desarrollen un recuento absoluto de neutrófilos $< 0,5 \times 10^9/\text{L}$ o un recuento de plaquetas $< 50 \times 10^3/\mu\text{L}$.

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 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.

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.

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 tocilizumab, porque no se ha establecido la seguridad clínica. En un estudio, abierto, aleatorizado en pacientes adultos con artritis reumatoide tratados con tocilizumab 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, estén al día con su vacunación de acuerdo con los actuales calendarios de vacunación antes de comenzar el tratamiento con tocilizumab. El intervalo entre la iniciación del tratamiento con tocilizumab y la administración de vacunas vivas debe estar de acuerdo con las guías actuales de vacunación de agentes inmunosupresores. No hay experiencia en el uso de tocilizumab con antagonistas del TNF u otros tratamientos biológicos para la artritis reumatoide. No se recomienda el uso de tocilizumab con otros agentes biológicos.

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.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

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.

10. SOBREDOSIS

10.1. Signos y síntomas

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.

11. TEXTO DE EMPAQUE Y ETIQUETA

VIA DE ADMINISTRACION: Subcutánea.

INDICACIONES Y POSOLOGIA: A juicio del facultativo.

ADVERTENCIAS:

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica. No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia. En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento.

Manténgase fuera del alcance de los niños.

No exceda la dosis prescrita.

Antes de administrar este producto leer el prospecto interno.

CONTRAINDICACIONES

Alergia a los componentes de la fórmula.

CON PRESCRIPCION FACULTATIVA

12. FECHA DE ACTUALIZACION DEL TEXTO

Junio de 2020