



"2015 - AÑO DEL BICENTENARIO DEL CONGRESO DE LOS PUEBLOS LIBRES"

Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas, Regulación  
e Institutos  
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 6194

BUENOS AIRES, 05 AGO 2015

VISTO el Expediente n° 1-47-1110-372-13-1 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. e I. solicita se autorice una nueva concentración para administración subcutánea para la especialidad medicinal denominada ACTEMRA S.C./ TOCILIZUMAB; autorizada por Certificado N° 55.239.

Que lo solicitado se encuadra en los términos de la Ley N° 16.463, Decreto reglamentario N° 9.763/64, 150/92 y sus modificatorios N° 1.890/92 y 177/93.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96 se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

Que a fojas 2338 a 2344 y 2345 a 2353 de las actuaciones referenciadas en el Visto de la presente, obran los informes técnicos de evaluación favorable de la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos y de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos, respectivamente.

rp. 



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas, Regulación  
e Institutos  
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº **6194**

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nº 1490/92 y Nº 1886/14.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE  
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase a la firma PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. e I para la especialidad medicinal que se denomina ACTEMRA S.C./TOCILIZUMAB la nueva concentración para administración subcutánea, Forma farmacéutica: SOLUCIÓN INYECTABLE en la concentración de TOCILIZUMAB 180 mg/ml, según datos característicos del producto que se detallan en el Anexo de Autorización de Modificaciones que forma parte integral de la presente Disposición.

ARTICULO 2º. - Establécese que el Anexo de autorización de modificaciones forma parte integral de la presente disposición y deberá correr agregado al Certificado Nº 55.239 en los términos de la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

ARTICULO 3º.- Acéptanse los proyectos de prospectos de fojas 2098 a 2130, 2131 a 2164 y 2165 a 2198, se desglosa de fojas 2098 a 2130; e Información para el paciente de fojas 2218 a 2235, 2236 a 2253 y 2254 a 2271, se desglosa de fojas 2218 a 2235.

ARTICULO 4º.- Con carácter previo a la comercialización de la nueva concentración autorizada por la presente Disposición, el titular de la misma deberá notificar a esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y

RP.  
PCH



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas, Regulación  
e Institutos  
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° **6194**

Tecnología Médica la fecha de inicio de la elaboración del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación en los términos de la Disposición ANMAT N° 5743/09.

ARTICULO 5°.- Inscribase la nueva concentración autorizada en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales.

ARTICULO 6°. - Regístrese, por Mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición, anexo, prospectos e información para el paciente, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

Expediente n° 1-47-1110-372-13-1

DISPOSICIÓN N° **6194**

f. nca

  
Ing. ROGELIO LOPEZ  
Administrador Nacional  
A.N.M.A.T.



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas, Regulación  
e Institutos  
A.N.M.A.T.

### **ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES**

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°.....**6194**....., a los efectos de ser anexado en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 55.239, y de acuerdo con lo solicitado por la firma PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. e I. la nueva forma farmacéutica cuyos datos a continuación se detallan:

- Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 5468/09
- Tramitado por expediente N° 1-47-0000-006610-09-1
- LUGAR DE ELABORACIÓN: GENENTECH INC. 1 Antibody Way, Oceanside, 92056 California, Estados Unidos. Fabricante del Principio Activo.
- VETTER PHARMA - FERTUNG GmbH & CO KG, Schützenstrasse 87 and 99-101, D-88212 Ravensburg, Alemania. Fabricante del Producto Terminado.
- F. HOFFMANN - LA ROCHE LTD., Wurmisweg, CH-4303 Kaiseraugst, Suiza. Acondicionamiento secundario de Producto Terminado.
- PRODUCTOS ROCHE S.A.Q.e I. Rawson 3150, B1610BAL Ricardo Rojas, Tigre, Provincia de Buenos Aires, Argentina. Control de calidad.
- NOMBRE COMERCIAL: ACTEMRA S.C.
- NOMBRE/S GENÉRICO/S: TOCILIZUMAB
- CÓDIGO ATC: L04A C07.
- FORMA FARMACÉUTICA: SOLUCIÓN INYECTABLE

Rp  
T. RCR



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas, Regulación  
e Institutos  
A.N.M.A.T.

- **CONCENTRACIÓN:** una jeringa precargada monodosis de 1 ml para inyección proporciona 162 mg de Tocilizumab en 0,9 ml de solución (180 mg/ml).
- **EXCIPIENTES:** 0,18 mg de Polisorbato 80; 0,132 mg de L-Arginina; 18,8 mg de Clorhidrato de L-Arginina; 4,03 de L-Metionina; 1,40 mg de L-Histidina; 1,9 mg de Clorhidrato de L-Histidina monohidrato y Agua para inyectable c.s.
- **ORIGEN Y FUENTE DE LOS INGREDIENTES/S FARMACÉUTICO/S ACTIVO/S:** BIOTECNOLÓGICO .
- **ENVASES Y CONTENIDO POR UNIDAD DE VENTA:** el sistema contenedor-cierre primario se compone de un cilindro de vidrio transparente de 1 ml pre-siliconado y pre-esterilizado con una aguja hipodérmica fija de 27G ½, conteniendo 162 mg de Tocilizumab en 0,9 ml de solución (180 mg/ml).
- **PERIODO DE VIDA ÚTIL:** Treinta (30) meses, conservar a temperatura entre 2° C y 8° C, no congelar. Conservar en el embalaje exterior para proteger su contenido de la luz.
- **CONDICIÓN DE EXPENDIO:** VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA.

El presente sólo tiene valor probatorio anexado al certificado de Autorización antes mencionado.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. e I., Certificado de Autorización N° 55.239, en la Ciudad de Buenos Aires, .....  
**05 AGO 2015**

Expediente N° 1-47-1110-372-13-1

DISPOSICIÓN N°

**6194**

Ing. **ROGELIO LOPEZ**  
Administrador Nacional  
A.N.M.A.T.

hp  
f  
NCR

6197



**PROSPECTO INFORMACIÓN PARA PROFESIONALES**  
**(Adaptado a la Disposición ANMAT N° 5904/96)**

05 AGO 2015

**Actemra® s.c.**  
**Tocilizumab**  
**Roche**

**Solución para inyección subcutánea en jeringa prellenada**

**Industria Alemana**  
**Expendio bajo receta archivada**

**Composición**

Cada jeringa prellenada de 1 ml contiene 162 mg en 0,9 ml (180 mg/ml) de tocilizumab (anticuerpo monoclonal IgG1 recombinante humanizado antirreceptor de interleucina-6 (IL-6) humana, producido en células de ovario de hámster chino mediante tecnología de ADN recombinante).

Cada jeringa prellenada contiene 162 mg/0,9 ml de tocilizumab en un excipiente compuesto por: polisorbato 80: 0,18 mg, L-arginina 0,132 mg, clorhidrato de L-arginina 18,8 mg, L-metionina 4,03 mg, L-histidina 1,40 mg, clorhidrato de L-histidina monohidratado 1,90 mg y agua para inyectables c.s.

**Acción terapéutica**

Agente inmunosupresor, inhibidores de interleucina.

**Indicaciones**

**Artritis reumatoidea (AR)**

Actemra está indicado, en combinación con metotrexato (MTX), para el tratamiento de la artritis reumatoidea 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.

  
LUIS ALBERTO CRESTA  
DIRECTOR TÉCNICO  
D.N.I.: 13.436.789  
APODERADO

  
SANTIAGO GRAZIANO SOLA  
FARMACÉUTICO  
CO-DIRECTOR TÉCNICO  
DNI 25.070.815

6194



**Características farmacológicas – Propiedades**

Código ATC: L04A C07.

Grupo farmacoterapéutico: Agente inmunosupresor, inhibidores de interleucina.

**Propiedades farmacodinámicas**

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 diferentes 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, tales como afecciones inflamatorias, osteoporosis y neoplasias.

Efectos farmacodinámicos

En ensayos clínicos con tocilizumab, se observaron reducciones rápidas de la proteína C reactiva (PCR), la velocidad de sedimentación globular (VSG) y el amiloide A sérico (AAS). En forma coherente con el efecto sobre los reactantes de la fase aguda, el tratamiento con tocilizumab se asoció con 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 incrementar la disponibilidad del hierro. En pacientes tratados con tocilizumab, se registraron disminuciones de los niveles de PCR dentro de los valores normales ya a la segunda semana y las reducciones se mantuvieron mientras duraba el tratamiento.

En voluntarios sanos a los que se administró tocilizumab en dosis de 2 a 28 mg/kg por vía intravenosa y 81 a 162 mg por vía subcutánea, el recuento absoluto de neutrófilos descendió a su nivel más bajo transcurridos de 3 a 5 días después de la administración. Posteriormente los niveles de neutrófilos se recuperaron hasta el valor basal de una manera dosis-dependiente. Los pacientes con artritis reumatoidea demostraron un descenso comparable a los voluntarios sanos, en el recuento absoluto de neutrófilos después de la administración de tocilizumab (véase Reacciones adversas).

*ca*

LUIS ALBERTO CRESTA  
DIRECTOR TÉCNICO  
D.N.I.: 13.336.789  
APODERADO

*ca*  
SANTIAGO GRAZIANO SOLA  
FARMACÉUTICO  
CO-DIRECTOR TÉCNICO  
DNI 25.070.815

6794



### Uso intravenoso

#### Eficacia clínica y seguridad

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

En el ensayo I, tocilizumab se administró por vía intravenosa cada cuatro semanas como monoterapia y en los estudios II, III y V, por la misma vía 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%) no habían recibido nunca MTX. Se administraron dosis de 8 mg/kg de tocilizumab cada cuatro semanas como monoterapia. El grupo de comparación recibió MTX semanal (dosis ajustada desde 7,5 mg a un máximo de 20 mg por semana durante un período de ocho semanas).

El ensayo II, de dos años de duración, comprendió 1.196 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 este lapso todos los pacientes pudieron recibir tratamiento abierto con tocilizumab 8 mg/kg. De los pacientes que completaron el estudio, el 86% de los que inicialmente fueron asignados al grupo placebo + MTX recibieron tratamiento abierto con tocilizumab 8 mg/kg en el segundo año. El objetivo primario en la semana 24 fue la proporción de pacientes que alcanzaron respuesta ACR20. En la semana 52 y 104, los objetivos co-primarios fueron la prevención del daño articular y la mejora de la función física.

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

En el ensayo IV se estudiaron 1.220 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.

CV

LUIS ALBERTO CRESTA  
DIRECTOR TÉCNICO  
D.N.I.: 13.336.789  
APODERADO

SANTIAGO GRAZIANO SOLA  
FARMACÉUTICO  
CO-DIRECTOR TÉCNICO  
DNI 25.070.815

8194



En el ensayo V se evaluaron 499 pacientes con una respuesta clínica inadecuada o intolerancia a uno o más tratamientos antagonistas del TNF. Esta terapia 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). El criterio de valoración primario para los estudios III-V fue la proporción de pacientes que alcanzaron una respuesta ACR20 a la semana 24.

El porcentaje de pacientes que lograron respuestas ACR20, 50 y 70 en los estudios I a V se muestran en la Tabla 1.

#### Respuesta clínica

En todos los ensayos, los pacientes tratados con tocilizumab 8 mg/kg tuvieron tasas de respuesta en ACR20, 50 y 70 significativamente mayores a los 6 meses comparados con control (Tabla 1). 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 que están en marcha, 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 DAS28 de 6,5-6,8 al inicio. Se observó una reducción significativa (mejoría media), del nivel inicial DAS28 de 3,1-3,4 en los tratados con tocilizumab frente a los controles (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 que recibieron tocilizumab (28-34%), comparado con los pacientes control (1-12%). En el ensayo II, un 65% logró un DAS28 < de 2,6 a la semana 104, comparado con un 48% que lo alcanzó en la semana 52 y un 33% 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 a 11%, respectivamente) en el grupo de tocilizumab 8 mg/kg más FAMEs frente al grupo tratado con tocilizumab 4 mg/kg más FAMEs ( $p < 0,03$ ). En forma similar, la proporción de pacientes que alcanzaron remisión en el DAS28 (DAS28 < 2,6) fue significativamente mayor (31% frente al 16%, respectivamente) en aquéllos que recibieron tocilizumab 8 mg/kg más FAMEs que en los tratados con tocilizumab 4 mg/kg más FAMEs ( $p < 0,0001$ ).

LUIS ALBERTO CRESTA  
DIRECTOR TÉCNICO  
D.N.I.: 13.336.789  
APODERADO

SANTIAGO GRAZIANO SOLA  
FARMACÉUTICO  
CO-DIRECTOR TÉCNICO  
DNI 25.076.815

6794



**Tabla 1.** Respuestas ACR en ensayos controlados con placebo/MTX/FAMEs (Porcentaje de pacientes).

Se- ma- nas	<u>Estudio I</u> <u>AMBITION</u>		<u>Estudio II</u> <u>LITHE</u>		<u>Estudio III</u> <u>OPTION</u>		<u>Estudio IV</u> <u>TOWARD</u>		<u>Estudio V</u> <u>RADIATE</u>	
	<u>TCZ</u> <u>8 mg/kg</u>	<u>MT</u> <u>X</u>	<u>TCZ</u> <u>8 mg/kg</u> <u>±</u> <u>MTX</u>	<u>PBO</u> <u>±</u> <u>MTX</u>	<u>TCZ</u> <u>8 mg/kg</u> <u>±</u> <u>MTX</u>	<u>PBO</u> <u>±</u> <u>MTX</u>	<u>TCZ</u> <u>8 mg/kg</u> <u>±</u> <u>FAME</u>	<u>PBO</u> <u>±</u> <u>FAME</u>	<u>TCZ</u> <u>8 mg/kg</u> <u>±</u> <u>MTX</u>	<u>PBO</u> <u>±</u> <u>MT</u> <u>X</u>
	<u>N</u> <u>286</u>	<u>N</u> <u>284</u>	<u>N</u> <u>398</u>	<u>N</u> <u>393</u>	<u>N</u> <u>205</u>	<u>N</u> <u>204</u>	<u>N</u> <u>803</u>	<u>N</u> <u>413</u>	<u>N</u> <u>170</u>	<u>N</u> <u>158</u>
<b>ACR 20</b>										
<u>24</u>	<u>70%***</u>	<u>52%</u>	<u>56%***</u>	<u>27%</u>	<u>59%***</u>	<u>26%</u>	<u>61%***</u>	<u>24%</u>	<u>50%***</u>	<u>10%</u>
<u>52</u>			<u>56%***</u>	<u>25%</u>						
<b>ACR 50</b>										
<u>24</u>	<u>44%**</u>	<u>33%</u>	<u>32%***</u>	<u>10%</u>	<u>44%***</u>	<u>11%</u>	<u>38%***</u>	<u>9%</u>	<u>29%***</u>	<u>4%</u>
<u>52</u>			<u>36%***</u>	<u>10%</u>						
<b>ACR 70</b>										
<u>24</u>	<u>28%**</u>	<u>15%</u>	<u>13%***</u>	<u>2%</u>	<u>22%***</u>	<u>2%</u>	<u>21%***</u>	<u>3%</u>	<u>12%**</u>	<u>1%</u>
<u>52</u>			<u>20%***</u>	<u>4%</u>						
<b>Respuesta clínica mayor#</b>										
<u>52</u>			<u>7%</u>	<u>1%</u>						

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, definida como respuesta ACR70 mantenida durante 24 semanas consecutivas o más.

**Respuesta clínica mayor**

Después de dos años de tratamiento con tocilizumab y metotrexato, el 14% de los pacientes alcanzaron una respuesta clínica mayor (mantenimiento de la respuesta ACR70 durante 24 semanas o más).

*Handwritten mark*

LUIS ALBERTO CRESTA  
DIRECTOR TÉCNICO  
D.N.I.: 13.336.789  
APODERADO

SANTIAGO GRAZIANO SOLA  
FARMACÉUTICO  
CO-DIRECTOR TÉCNICO  
DNI 25.070.815

6794



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 del estrechamiento del espacio articular. Se demostró inhibición del daño estructural articular con una progresión radiográfica significativamente menor en los pacientes que recibieron tocilizumab en comparación con el control (Tabla 2).

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

**Tabla 2.** Cambios radiográficos medios en 52 y 104 semanas en el estudio II.

	<b>PBO + MTX</b> <b>(+opción de TCZ desde la</b> <b>semana 16)</b>	<b>TCZ 8 mg/kg + MTX</b>
<b><u>Cambios a partir de la línea de base a la semana 52</u></b>		
<u>N</u>	294	353
<u>Puntaje total de Sharp-Genant</u>	1,17	0,25
<u>Puntaje de erosión</u>	0,76	0,15
<u>Puntaje de EEA</u>	0,41	0,10
<b><u>Cambios desde la semana 52 a la semana 104</u></b>		
<u>N</u>	294	353
<u>Puntaje total de Sharp-Genant</u>	0,79	0,12
<u>Puntaje de erosión</u>	0,48	0,07
<u>Puntaje de EEA</u>	0,31	0,05

PBO: Placebo.

MTX: Metotrexato.

TCZ: Tocilizumab.

EEA: Estrechamiento del Espacio Articular.

Todos los datos presentados agrupan los resultados de las evaluaciones de la línea de base, semanas 24, 52, 80 y 104, y el retiro temprano o terapia de escape a la semana 104.

LUIS ALBERTO CRESTA  
DIRECTOR TÉCNICO  
D.N.I.: 13.336.789  
APODERADO

SANTIAGO GRAZIANO SOLA  
FARMACÉUTICO  
CO-DIRECTOR TÉCNICO  
DNI 25.070.815



Después de un año de tratamiento con tocilizumab más MTX, el 85% de los pacientes (n = 348) no presentaron progresión del daño estructural, definido por un cambio en el índice total de Sharp de cero o menos, comparado con el 67% de aquéllos tratados con placebo más MTX (n = 290) (p < 0,0001). Estas cifras se mantuvieron coherentes después de dos años de tratamiento (83%; n = 353). El noventa y tres por ciento (93%; n = 271) de los pacientes no presentaron progresión entre la semana 52 y la semana 104.

#### Resultados relacionados con la salud y la calidad de vida

Los pacientes tratados con tocilizumab comunicaron una mejora en todos los resultados notificados: Cuestionario de evaluación de la salud, Índice de Discapacidad (HAQ-DI), Formulario breve 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 aquellos tratados con FAMEs. En la semana 24, la proporción de pacientes tratados con 8 mg/kg de tocilizumab que mostraron una mejoría importante en HAQ-DI (definida como una disminución del puntaje total individual de <0,25) fue significativamente más elevada entre los pacientes que recibieron placebo + MTX/FAMEs en todos los estudios. Durante el período abierto del estudio II, la mejora de la función física se ha mantenido hasta los 2 años. En el Estudio II, los cambios en PCS, MCS y FACIT-Fatiga a la semana 52 fueron 10,1, 5,4 y 8,4 respectivamente, en el grupo de 8 mg/kg de TCZ + MTX comparado con 5,6, 3,8 y 5,5, en el grupo placebo + MTX, respectivamente. En la semana 52, el cambio medio en HAQ-DI fue de -0,58 en el grupo de tocilizumab 8 mg/kg más MTX comparado con -0,39 del grupo placebo más MTX. El cambio medio en HAQ-DI se mantuvo en la semana 104 en el grupo tocilizumab 8 mg/kg más MTX (-0,61).

#### Niveles de hemoglobina

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

Un marcado descenso en los niveles promedio de los reactantes de fase aguda PCR, ERS y amiloide sérico A ocurrió rápidamente luego de la administración de tocilizumab. Junto con este efecto sobre los reactantes de fase aguda el tratamiento con tocilizumab se asoció con una reducción en el recuento de plaquetas, pero dentro del rango considerado normal.

#### Tocilizumab versus adalimumab en monoterapia

En el ensayo WA19924, doble-ciego de 24 semanas, que comparó tocilizumab en monoterapia con adalimumab en monoterapia, se evaluó a 326 pacientes con AR que eran intolerantes a MTX o donde el tratamiento continuado con MTX se consideraba inapropiado (incluyendo respondedores inadecuados a MTX). Los pacientes en el grupo de tocilizumab recibieron una infusión intravenosa (i.v.) de tocilizumab (8 mg/kg) cada 4 semanas y una inyección subcutánea (s.c.) de placebo cada 2 semanas. Los pacientes en el grupo de adalimumab recibieron una inyección subcutánea de adalimumab (40 mg) cada 2 semanas más una infusión intravenosa de placebo cada 4 semanas. Se observó un efecto de tratamiento superior, estadísticamente significativo de tocilizumab sobre adalimumab, en el control de la actividad de la enfermedad, desde el valor basal a la semana 24, para la variable primaria cambio en DAS28 y para todas las variables secundarias (Tabla 3).

*CR*  
 LUIS ALBERTO CRESTA  
 DIRECTOR TÉCNICO  
 D.N.I.: 18.376.789  
 APODERADO

*SG*  
 SANTIAGO GRAZIANO SOLA  
 FARMACÉUTICO  
 CO-DIRECTOR TÉCNICO  
 DNI 25.070.925

6794



**Tabla 3. Resultados de eficacia para el ensayo WA19924.**

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

<sup>a</sup> 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.

<sup>b</sup> Imputación de no respondedores usado para datos que faltan. Multiplicidad controlada usando el procedimiento de Bonferroni-Holm.

El perfil clínico global de eventos adversos fue similar entre tocilizumab y adalimumab. La proporción de pacientes con reacciones adversas graves fue equilibrada entre los grupos de tratamiento (tocilizumab 11,7% comparado con adalimumab 9,9%). Las reacciones adversas medicamentosas en el grupo de tocilizumab concordaron con el perfil de seguridad conocido de tocilizumab y la frecuencia de las reacciones adversas notificadas fue similar en comparación con la Tabla 5. Se notificó en el grupo de tocilizumab una mayor incidencia de infecciones e infestaciones (48% comparado con 42%), sin diferencias en las infecciones graves (3,1%). Ambos tratamientos en estudio indujeron el mismo patrón de cambios en los parámetros de seguridad del laboratorio (disminución en neutrófilos y recuento de plaquetas, aumento en ALT, AST y lípidos); sin embargo, la magnitud de las modificaciones y la frecuencia de fuertes anomalías fue superior con tocilizumab en comparación con adalimumab.

OH

LUIS ALBERTO CRESTA  
DIRECTOR TÉCNICO  
D.N.I.: 13.336.789  
APODERADO

SANTIAGO GRAZIANO SOLA  
FARMACÉUTICO  
CO-DIRECTOR TÉCNICO  
DNI 25.070.815

61974



Cuatro pacientes (2,5%) en el grupo de tocilizumab y dos (1,2%) en el grupo de adalimumab experimentaron una disminución en el recuento de neutrófilos de Grados 3 ó 4 según los Criterios de Toxicidad Común (CTC). Once pacientes (6,8%) en el grupo de tocilizumab y cinco (3,1%) en el de adalimumab tuvieron un incremento de las ALT de Grado 2 o superior según CTC. El aumento medio de LDL desde el valor basal fue 0,64 mmol/litro (25 mg/dl) para pacientes en el grupo de tocilizumab y 0,19 mmol/litro (7 mg/dl) para los del grupo de adalimumab. La seguridad observada en el grupo de tocilizumab fue consistente con el perfil de seguridad conocido de tocilizumab y no se observaron reacciones adversas al medicamento nuevas o inesperadas Tabla 7.

#### Uso subcutáneo

#### Eficacia clínica

Se ha evaluado la eficacia de tocilizumab administrado por 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 estudio I (SC-I), los pacientes tenían que ser >18 años de edad con artritis reumatoidea activa de moderada a grave, diagnosticada según los criterios del *American College of Rheumatology (ACR)*, con al menos 4 articulaciones doloridas y 4 inflamadas al inicio del estudio. Todos los pacientes recibieron anteriormente FAMEs no biológicos. Para el estudio II (SC-II), los pacientes tenían que ser >18 años de edad con artritis reumatoidea activa de moderada a grave, diagnosticada según los criterios del *American College of Rheumatology (ACR)*, con al menos 8 articulaciones doloridas y 6 inflamadas al inicio del estudio.

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 aquéllos de bajo peso corporal y disminuyendo en los de alto peso corporal) pero el resultado clínico es consistente con el observado en pacientes tratados con tocilizumab por vía intravenosa.

#### Respuesta clínica

En el ensayo SC-I se evaluaron pacientes con artritis reumatoidea activa de moderada a grave, que presentaron respuesta clínica inadecuada a las terapias reumatológicas existentes, incluidos uno o más FAMEs, de los cuales el 20% presentaba antecedentes de respuesta inadecuada a por lo menos un inhibidor del TNF. En este ensayo, 1.262 pacientes fueron aleatorizados en una proporción de 1:1 para recibir 162 mg de tocilizumab por vía subcutánea, 1 vez por semana, u 8 mg/kg de tocilizumab intravenoso, cada cuatro semanas en combinación con FAMEs no biológicos. La variable principal en el estudio fue la diferencia en la proporción de pacientes que alcanzó una respuesta ACR20 en la semana 24. Los resultados del ensayo SC-I se detallan en la Tabla 4.

*AS*

LUIS ALBERTO CRESTA  
DIRECTOR TÉCNICO  
D.N.I. 13.336.789  
APODERADO

SANTIAGO GRAZIANO SOLA  
FARMACÉUTICO  
CO-DIRECTOR TÉCNICO  
DNI 28.070.825

3794



**Tabla 4. Respuestas ACR en el ensayo SC-I en la semana 24 (Porcentaje de pacientes).**

	<u>SC-I<sup>a</sup></u>	
	<u>TCZ s.c. 162 mg cada semana + FAMEs N = 558</u>	<u>TCZ i.v. 8 mg/kg + FAMEs N = 537</u>
<b><u>ACR20</u></b>		
Semana 24	69,4%	73,4%
Diferencia ponderada (IC 95%)	-4,0 (-9,2, 1,2)	
<b><u>ACR50</u></b>		
Semana 24	47,0%	48,6%
Diferencia ponderada (IC 95%)	-1,8 (-7,5, 4,0)	
<b><u>ACR70</u></b>		
Semana 24	24,0%	27,9%
Diferencia ponderada (IC 95%)	-3,8 (-9,0, 1,3)	
<b><u>Cambio en DAS28 (media ajustada)</u></b>		
Semana 24	3,5	3,5
Diferencia en la media ajustada (IC 95%)	0 (-0,2, 0,1)	
<b><u>DAS28 &lt; 2,6</u></b>		
Semana 24	38,4%	36,9%
Diferencia ponderada (IC 95%)	0,9 (-5,0, 6,8)	
<b><u>Respuesta EULAR (%)</u></b>		
Ninguna	3,3%	4,8%
Moderada	41,7%	42,7%
Buena	55,0%	52,4%

TCZ = Tocilizumab.

a = Población por protocolo.

  
 LUIS ALBERTO CRESTA  
 DIRECTOR TÉCNICO  
 D.N.I.: 18.336.789  
 APODERADO

  
 SANTIAGO GRAZIANO SOLA  
 FARMACÉUTICO  
 CO-DIRECTOR TÉCNICO  
 DNI: 25.070.815

6194



Los pacientes del ensayo SC-I presentaron un nivel medio de actividad de la enfermedad (DAS28) al inicio de 6,6 y 6,7 en los grupos que recibieron el tratamiento por vía subcutánea e intravenosa, respectivamente. En la semana 24, se observó una reducción significativa en DAS28 desde el inicio (mejoría media) de 3,5 en ambos grupos de tratamiento, y una proporción similar de pacientes había alcanzado remisión clínica DAS28 (DAS28 <2,6) en los grupos tratados por vía subcutánea (38,4%) e intravenosa (36,9%).

#### Respuesta radiográfica

La respuesta radiográfica de tocilizumab por vía subcutánea fue evaluada en un ensayo doble-ciego, controlado, multicéntrico, en pacientes con artritis reumatoidea activa (SC-II). En este ensayo se evaluó a pacientes con artritis reumatoidea activa, moderada a grave, que presentaron una respuesta inadecuada a los tratamientos reumatológicos existentes, incluidos uno o más FAMES, de los cuales aproximadamente el 20% tenía antecedentes de respuesta inadecuada a por lo menos un inhibidor del TNF. Los pacientes debían ser >18 años, con artritis reumatoidea activa diagnosticada de acuerdo con los criterios ACR y por lo menos 8 articulaciones doloridas y 6 inflamadas al inicio. En el ensayo, 656 pacientes fueron aleatorizados en una proporción de 2:1 para recibir 162 mg de tocilizumab por vía subcutánea, cada dos semanas o placebo, en combinación con FAMES no biológicos.

En el ensayo SC-II, se evaluó radiográficamente la inhibición del daño articular estructural y se expresó como un cambio desde el inicio en la escala total de Sharp promedio modificada por van der Heijde. En la semana 24, se observó inhibición del daño estructural, con una progresión radiográfica significativamente menor en pacientes que recibieron tocilizumab subcutáneo en comparación con placebo (Sharp-van del Heijde promedio de 0,62 comparada con 1,23,  $p=0,0149$  [van Elteren]). Estos resultados están alineados con los observados en pacientes tratados con tocilizumab intravenoso.

En el ensayo SC-II en la semana 24 en pacientes tratados con tocilizumab subcutáneo cada dos semanas en comparación con placebo, se obtuvieron resultados de ACR20 60,9%, ACR50 39,8%, ACR70 19,7% en el grupo de tocilizumab y ACR20 31,5%, ACR50 12,3% y ACR70 5,0% en el de placebo. La media del DAS28 al inicio del estudio era de 6,7 en tocilizumab subcutáneo y de 6,6 en el de 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 grupo subcutáneo y en el 4% en el de placebo.

#### Resultados relacionados con la salud y la calidad de vida

En el estudio SC-I, la reducción promedio en HAQ-DI desde el inicio hasta la semana 24 fue de 0,6 en ambos grupos subcutáneo e intravenoso. La proporción de pacientes que alcanzó una mejoría clínicamente significativa en el HAQ-DI en la semana 24 (cambio desde el inicio  $\geq 0,3$  unidades) también fue similar en el grupo subcutáneo (65,2%) en comparación con el grupo intravenoso (67,4%), con una diferencia ponderada en las proporciones de -2,3% (IC 95% - 8,1, 3,4). Para SF-36, el cambio promedio observado desde el inicio hasta la semana 24 en el índice del componente mental y del físico fue de 6,22 y 9,49 para el grupo subcutáneo y de 6,54 y 9,65 para el grupo intravenoso, respectivamente.

*CS*

LUIS ALBERTO CRESTA  
DIRECTOR TÉCNICO  
D.N.I.: 13.336.789  
APODERADO

*SJ*  
SANTIAGO GRAZIANO SOLA  
FARMACÉUTICO  
CO-DIRECTOR TÉCNICO  
DNI 25.070.815

5194



En el estudio SC-II, el descenso medio en HAQ-DI desde el inicio hasta la semana 24, fue significativamente mayor en pacientes tratados con tocilizumab 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  $\geq 3$  unidades fue mayor en tocilizumab 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 tocilizumab subcutáneo (6,5 y 5,3) frente a placebo (3,8 y 2,9).

La Agencia Europea de Medicamentos ha aplazado la obligación de presentar las conclusiones de los ensayos clínicos realizados con Actemra en uno o más grupos de población pediátrica en el tratamiento de la artritis idiopática crónica (incluyendo artritis reumatoidea, espondilitis anquilosante, artritis psoriásica y artritis idiopática juvenil (véase Posología y formas de administración, para más información sobre uso pediátrico).

### Propiedades farmacocinéticas

#### Uso intravenoso

#### Absorción

Se determinó la farmacocinética de tocilizumab usando un análisis de farmacocinética de poblaciones en una base de datos compuesta por 1.793 pacientes con artritis reumatoidea tratados con una infusión de una hora de 4 y 8 mg/kg de tocilizumab cada 4 semanas durante 24 semanas.

Los siguientes parámetros son válidos para una dosis de 8 mg/kg de tocilizumab administrados cada 4 semanas: los valores medios previstos ( $\pm$  DE) en equilibrio fueron de área bajo la curva (ABC) =  $35.000 \pm 15.500$  h $\cdot$  $\mu$ g/ml, concentración mínima ( $C_{min}$ ) =  $9,74 \pm 10,5$   $\mu$ g/ml y concentración máxima ( $C_{max}$ ) =  $183 \pm 85,6$   $\mu$ g/ml de tocilizumab. Los cocientes de acumulación para ABC y  $C_{max}$  fueron pequeños, de 1,22 y 1,06, respectivamente. Este cociente fue mayor para la  $C_{min}$  (2,35), lo que era esperado de acuerdo con la contribución del clearance no lineal en concentraciones menores. Se alcanzó el equilibrio después de la primera administración para la  $C_{max}$  y después de 8 y 20 semanas para el ABC y la  $C_{min}$ , respectivamente.

El ABC, la  $C_{min}$  y la  $C_{max}$  de tocilizumab aumentaron con el incremento del peso corporal. Para un peso corporal  $>100$  kg, los valores medios previstos ( $\pm$ DE), en equilibrio de ABC,  $C_{min}$  y  $C_{max}$  de tocilizumab fueron de  $55.500 \pm 14.100$   $\mu$ g $\cdot$ h/ml,  $19,0 \pm 12,0$   $\mu$ g/ml, y  $269 \pm 57$   $\mu$ g/ml, respectivamente, los cuales son mayores que los valores de exposición media de los pacientes (ABC =  $35.000 \pm 15.500$   $\mu$ g $\cdot$ h/ml,  $C_{min}$  =  $9,74 \pm 10,5$   $\mu$ g/ml y  $C_{max}$  =  $183 \pm 85,6$   $\mu$ g/ml). La curva dosis-respuesta para tocilizumab se aplanó a mayor exposición, resultando en una menor ganancia de eficacia por cada incremento en la concentración de tocilizumab, de manera, que no se demostró mayor eficacia clínicamente significativa en pacientes tratados con  $>800$  mg de tocilizumab. Por lo tanto, no se recomiendan dosis de tocilizumab superiores a 800 mg en infusión en pacientes que pesen  $\geq$  de 100 kg (véase Posología y formas de administración).

*Handwritten signature*

LUIS ALBERTO CRESTA  
DIRECTOR TÉCNICO  
D.N.I.: 13.386.789  
APODERADO

SANTIAGO GRAZIANO SOLA  
FARMACÉUTICO  
CO-DIRECTOR TÉCNICO  
DNI 25.070.815

0194



Los siguientes parámetros son válidos para una dosis de 4 mg/kg de tocilizumab administrada cada 4 semanas. Los valores medios pronosticados ( $\pm$  DE) en estado de equilibrio de ABC (área bajo la curva), concentración mínima ( $C_{\min}$ ) y concentración máxima ( $C_{\max}$ ) de tocilizumab fueron de  $13.000 \pm 5.800 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ ,  $1,49 \pm 2,13 \mu\text{g}/\text{ml}$  y  $88,3 \pm 41,4 \mu\text{g}/\text{ml}$ , respectivamente. El cociente de acumulación fue mayor para la  $C_{\min}$  (1,96). Se alcanzó el equilibrio después de la primera administración para la  $C_{\max}$  y para el ABC respectivamente, y después de 16 semanas para la  $C_{\min}$ .

#### Distribución

En pacientes con artritis reumatoidea, el volumen central de distribución fue de 3,5 litros, el volumen periférico de 2,9 litros, lo que da un volumen de distribución en equilibrio de 6,4 litros.

#### Eliminación

Después de la administración intravenosa, tocilizumab presenta una eliminación bifásica de la circulación. El clearance total de tocilizumab fue dependiente de la concentración y es la suma del clearance lineal y el no lineal. El clearance lineal se estimó como parámetro en el análisis de farmacocinética de poblaciones y fue de 12,5 ml/hora. El clearance no lineal dependiente de la concentración desempeña una función importante en concentraciones bajas de tocilizumab. Una vez saturada la vía de clearance no lineal, en concentraciones mayores de tocilizumab, la eliminación viene determinada fundamentalmente por el clearance lineal.

La vida media ( $t_{1/2}$ ) de tocilizumab fue dependiente de la concentración. En equilibrio, después de una dosis de 8 mg/kg cada 4 semanas, la  $t_{1/2}$  eficaz se redujo con concentraciones descendentes dentro de un intervalo posológico de 14 días a 8 días.

#### Linealidad

Los parámetros farmacocinéticos de tocilizumab no cambiaron con el tiempo. Se observó un aumento mayor que el proporcional al incremento de la dosis en el área bajo la curva (ABC) y la concentración mínima ( $C_{\min}$ ) con las dosis de 4 y 8 mg/kg, cada 4 semanas. La concentración máxima ( $C_{\max}$ ) aumentó en forma proporcional a la dosis. En equilibrio, el ABC y la  $C_{\min}$  previstos fueron 2,7 y 6,5 veces mayores con 8 mg/kg que con 4 mg/kg, respectivamente.

#### Uso subcutáneo

La farmacocinética de tocilizumab fue determinada mediante un análisis farmacocinético poblacional en una base de datos integrada por 1.759 pacientes con artritis reumatoidea tratados con 162 mg por vía subcutánea, cada semana, 162 mg por vía subcutánea, cada dos semanas, y 8 mg/kg por vía intravenosa, cada 4 semanas, durante 24 semanas.

Los parámetros farmacocinéticos de tocilizumab no se modificaron con el tiempo. Para la dosis de 162 mg administrada por vía subcutánea, cada semana, los valores medios previstos ( $\pm$ DE) en equilibrio, del área bajo la curva (ABC) semana 1, la  $C_{\min}$  y la  $C_{\max}$  de tocilizumab fueron  $8.200 \pm 3.600 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ ,  $44,6 \pm 20,6 \mu\text{g}/\text{ml}$  y  $50,9 \pm 21,8 \mu\text{g}/\text{ml}$ , respectivamente. El cociente de acumulación del ABC, la  $C_{\min}$  y la  $C_{\max}$  fue de 6,83; 6,37 y 5,47, respectivamente. El estado estacionario se alcanzó después de 12 semanas para el ABC, la  $C_{\min}$  y la  $C_{\max}$ .

*Handwritten signature*

LUIS ALBERTO CRESTA  
DIRECTOR TÉCNICO  
D.N.I. 12.336.789  
APODERADO

SANTIAGO GRAZIANO SOLA  
FARMACÉUTICO  
CO-DIRECTOR TÉCNICO  
DN: 26.670.815



Para la dosis de 162 mg administrada por vía subcutánea, cada dos semanas, los valores medios previstos ( $\pm$ DE) en equilibrio, del ABC semana 2, la  $C_{\min}$  y la  $C_{\max}$  de tocilizumab fueron  $3.200 \pm 2.700 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ ,  $5,6 \pm 7,0 \mu\text{g}/\text{ml}$ , y  $12,3 \pm 8,7 \mu\text{g}/\text{ml}$ , respectivamente. El cociente de acumulación para el ABC, la  $C_{\min}$  y la  $C_{\max}$  fueron de 2,67; 5,6 y 2,12, respectivamente. El estado estacionario se alcanzó después de 12 semanas para el ABC y la  $C_{\min}$ , y después de 10 semanas para la  $C_{\max}$ .

#### Absorción

Después de la dosificación subcutánea en pacientes con artritis reumatoidea, el tiempo para alcanzar las concentraciones séricas de tocilizumab  $t_{\max}$  fue de 2,8 días. La biodisponibilidad para la formulación subcutánea fue de 80%.

#### Eliminación

Para la administración subcutánea, la vida media ( $t_{1/2}$ ) de tocilizumab dependiente de la concentración aparente, es de hasta 13 días para 162 mg, cada semana, y de 5 días para 162 mg, cada 2 semanas, en pacientes con artritis reumatoidea en estado estacionario.

#### Poblaciones especiales

##### Uso intravenoso y Uso subcutáneo

##### Insuficiencia renal

No se ha realizado ningún estudio formal del efecto de la insuficiencia renal sobre la farmacocinética de tocilizumab. La mayoría de los pacientes del análisis de farmacocinética de población tenían una función renal normal o insuficiencia renal leve. Esta (clearance de creatinina basado en *Cockcroft-Gault*  $< 80 \text{ ml}/\text{min}$  y  $\geq 50 \text{ ml}/\text{min}$ ) no tuvo impacto sobre la farmacocinética de tocilizumab. No se requiere ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve.

##### Insuficiencia hepática

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

##### Edad, sexo y etnia

Los análisis de farmacocinética de poblaciones en pacientes con artritis reumatoidea demostraron que la edad, el sexo y la raza no afectaron la farmacocinética de tocilizumab. No se requiere ajuste de dosis para estos factores demográficos.

*Handwritten signature*

LUIS ALBERTO CRESTA  
DIRECTOR TÉCNICO  
D.N.I. 13.036.789  
APODERADO

SANTIAGO GRAZIANO SOLA  
FARMACÉUTICO  
CO-DIRECTOR TÉCNICO  
DNI 25.070.815

6194



Datos preclínicos sobre seguridad

Uso intravenoso y uso subcutáneo

Los datos no clínicos no revelan un riesgo especial para los seres humanos de acuerdo con estudios convencionales sobre farmacología de seguridad, toxicidad de dosis repetidas y genotoxicidad.

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

Los datos 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 monos *cynomolgus* o en ratones con deficiencia de IL-6.

Los datos 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 monos *cynomolgus* y el rendimiento reproductor no se vio afectado en ratones deficientes en IL-6. Se comprobó que tocilizumab administrado a monos *cynomolgus* durante la gestación precoz no tiene efecto lesivo directo o indirecto sobre el embarazo o el desarrollo embrionario-fetal. Sin embargo, se registró 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.

La incidencia de aborto estaba dentro de los antecedentes históricos en monos *cynomolgus* en cautiverio y los casos individuales de abortos/muerte embriofetal no demostraron ninguna relación constante con la dosificación de tocilizumab o con la duración de la misma.

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.

Se ha observado la transferencia de un análogo murino de tocilizumab en la leche de ratones lactantes.

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

El perfil de seguridad no clínico de tocilizumab en monos *cynomolgus* no sugiere una diferencia entre las vías de administración intravenosa y subcutánea.

CS

LUIS ALBERTO CRESTA  
DIRECTOR TÉCNICO  
D.N.I. 13.336.789  
APODERADO

SANTIAGO GRAZIANO SOLA  
FARMACÉUTICO  
CO-DIRECTOR TÉCNICO  
DNI 25.070.815

5794



### Posología y formas de administración

El reemplazo de cualquier otro agente biológico requiere el consentimiento del médico prescriptor.

La terapia debe ser iniciada por profesionales sanitarios con experiencia en el diagnóstico y el tratamiento de la artritis reumatoidea. Todos los pacientes tratados con Actemra deben recibir la Tarjeta de Alerta del Paciente de Actemra subcutáneo. Debe evaluarse la capacidad del paciente para utilizar la administración subcutánea domiciliaria, y advertirle sobre la importancia de notificar a un profesional de la salud en caso de experimentar síntomas de una reacción alérgica antes de administrar la próxima dosis. Los pacientes deben solicitar atención médica inmediata si desarrollan síntomas de reacciones alérgicas graves (véase Precauciones y advertencias).

### Posología

La posología recomendada es de 162 mg. en inyección subcutánea, una vez por semana.

Existe información disponible limitada referente al reemplazo del tratamiento con la formulación intravenosa de Actemra, por la formulación subcutánea con dosis fija de Actemra. Una vez iniciado el cambio, el régimen de administración debería ser una vez por semana.

Los pacientes que cambian el tratamiento intravenoso por el subcutáneo, deben recibir su primera dosis subcutánea en lugar de la siguiente dosis intravenosa programada, bajo la supervisión de un profesional de la salud capacitado.

*ca*

LUIS ALBERTO CRESTA  
DIRECTOR TÉCNICO  
D.N.I.: 13.336.789  
APODERADO

SANTIAGO GRAZIANO SOLA  
FARMACÉUTICO  
CO-DIRECTOR TÉCNICO  
DNI 25.070.815



Recomendaciones y ajustes de dosis si los valores de laboratorio están fuera de los parámetros normales (véase Precauciones y advertencias)

- Enzimas hepáticas fuera de los valores normales

Valores de laboratorio	Acción
> 1 a 3 x límite superior de normalidad (LSN).	<p>Si corresponde, modificar la dosis de la medicación concomitante FAMEs.</p> <p>Si el incremento continúa dentro de este rango, reducir la frecuencia de dosis de Actemra a una inyección cada dos semanas o interrumpir su aplicación hasta que los valores de alanina aminotransferasa (ALT) o aspartato aminotransferasa se normalicen.</p> <p>Reestablecer la administración de Actemra con una inyección una vez por semana 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 &lt; 3 x LSN y seguir las recomendaciones indicadas anteriormente, para los valores &gt; 1 a 3 x LSN.</p> <p>Si continúan los valores &gt; 3 x LSN (confirmado por pruebas repetidas (véase Precauciones y advertencias), hay que interrumpir el tratamiento.</p>
> 5 x LSN	Discontinuar el tratamiento con Actemra.

UN

LUIS ALBERTO CRESTA  
DIRECTOR TÉCNICO  
D.N.I.: 13.836.789  
APODERADO

SANTIAGO GRAZIANO SOLA  
FARMACÉUTICO  
CO-DIRECTOR TÉCNICO  
DNI 25.070.815

6194



- 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  $2 \times 10^9/l$ .

Valores de laboratorio (células x $10^9/l$ )	Acción
RAN > 1	Mantener la dosis.
RAN 0,5 a 1	Interrumpir el tratamiento con Actemra. Cuando el RAN aumente $> 1 \times 10^9/l$ reestablecer el tratamiento con Actemra administrando una inyección cada dos semanas e incrementar la dosis a una inyección por semana, si es clínicamente apropiado.
RAN < 0,5	Discontinuar el tratamiento con Actemra.

- Bajo recuento de plaquetas

Valores de laboratorio (células x $10^3/\mu l$ )	Acción
50 a 100	Interrumpir el tratamiento con Actemra. Cuando el recuento de plaquetas es $> 100 \times 10^3/\mu l$ reestablecer el tratamiento con Actemra administrando una inyección cada dos semanas e incrementar la dosis a una inyección por semana, si es clínicamente apropiado.
< 50	Discontinuar el tratamiento con Actemra.

### Omisión de dosis

Si un paciente no se administra la inyección semanal de Actemra subcutáneo dentro de los 7 días de la dosis programada, se le deberá indicar que reciba la dosis omitida el día determinado para la próxima dosis. Si el paciente omite una inyección administrada cada dos semanas, dentro de los 7 días de la dosis programada, se le deberá indicar que reciba la dosis omitida de inmediato y la próxima dosis el día señalado en el cronograma.

LUIS ALBERTO CRESTA  
DIRECTOR TÉCNICO  
D.N.I.: 73.336.789  
APODERADO

SANTIAGO GRAZIANO SOLA  
FARMACÉUTICO  
CO-DIRECTOR TÉCNICO  
DNI 25.070.815

011 3 4



**Poblaciones especiales de pacientes**

**Pacientes pediátricos**

No se recomienda administrar la dosis fija de Actemra subcutáneo en niños menores de 18 años de edad, ya que no se dispone de datos suficientes sobre seguridad y eficacia.

**Pacientes de edad avanzada**

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

**Pacientes con insuficiencia renal**

No se requiere ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve. Actemra no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia renal de moderada a grave (véase Características farmacológicas – Propiedades; Propiedades farmacocinéticas). La función renal debe ser estrechamente vigilada en esta población.

**Pacientes con insuficiencia hepática**

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

**Forma de administración**

Actemra es para uso subcutáneo.

Luego de instruir debidamente a los pacientes acerca de la técnica para la administración de inyecciones, los pacientes pueden autoinyectarse Actemra, si el médico considera que es apropiado. El contenido total (0,9 ml) de la jeringa prellenada debe ser administrado como inyección subcutánea. Los sitios recomendados para la inyección (abdomen, muslos y parte superior del brazo) deberán alternarse, y nunca se debe aplicar la inyección en lunares, cicatrices, o en áreas donde la piel esté sensible, magullada, irritada, dura o no está intacta.

La jeringa prellenada no debe agitarse.

El Prospecto Información para el paciente contiene instrucciones detalladas para la preparación y administración de Actemra en una jeringa prellenada. Para consultas sobre la preparación, véase el Prospecto Información para el paciente.

*CA*

  
LUIS ALBERTO CRESTA  
DIRECTOR TÉCNICO  
D.N.I.: 13.338.789  
APODERADO

  
SANTIAGO GRAZIANO SOLA  
FARMACÉUTICO  
CO-DIRECTOR TÉCNICO  
DNI 25.070.815



**Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de sus excipientes.
- Infecciones graves y activas (véase Precauciones y advertencias).

**Precauciones y advertencias**

A fin de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre comercial del producto debe estar claramente registrado (o mencionado) 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 Reacciones adversas). No debe iniciarse el tratamiento con Actemra en pacientes con infecciones activas (véase Contraindicaciones). Se debe interrumpir la administración de Actemra si un paciente desarrolla una infección grave, hasta que la misma esté controlada (véase Reacciones adversas). Los profesionales sanitarios deben tener precaución cuando consideren su empleo en pacientes con antecedentes de infecciones recurrentes o crónicas o con procesos subyacentes (por ejemplo, diverticulitis, diabetes y enfermedad pulmonar intersticial) que puedan predisponerlos a infecciones.

Se recomienda vigilar la detección oportuna de infecciones graves en pacientes que reciben tratamientos biológicos para la artritis reumatoidea de moderada a grave, ya que los signos y síntomas de la inflamación aguda pueden reducirse, debido a la supresión de la reacción de fase aguda. Los efectos de tocilizumab sobre la proteína C reactiva (PCR), neutrófilos y los signos y síntomas de la infección deben ser considerados al evaluar a un paciente con una infección potencial. Se deben dar instrucciones precisas a los pacientes para que se contacten inmediatamente con su profesional sanitario cuando aparezca cualquier síntoma que sugiera infección y asegurar, de esa manera, una evaluación rápida y un tratamiento adecuado de la misma.

**Tuberculosis**

Tal como se recomienda en pacientes con artritis reumatoidea, que reciben otros tratamientos biológicos, se sugiere a los pacientes que reciben Actemra realizar pruebas para la detección de infección por tuberculosis latente antes de recibir 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 inmunosuprimidos.

LUIS ALBERTO CRESTA  
DIRECTOR TÉCNICO  
D.N.I.: 13.736.789  
APODERADO

SANTIAGO GRAZIANO SOLA  
FARMACÉUTICO  
CO-DIRECTOR TÉCNICO  
DNI 25.070.815



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, ya sea que 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 artritis reumatoidea que estaban en tratamiento con terapias biológicas. En los ensayos clínicos con tocilizumab, se excluyeron los pacientes con pruebas positivas para hepatitis.

### Complicaciones de la diverticulitis

Se han informado casos poco frecuentes de perforaciones diverticulares como complicaciones de una diverticulitis. En pacientes con artritis reumatoidea Actemra debe utilizarse con precaución en aquellos con antecedentes de ulceración intestinal o diverticulitis (véase Reacciones adversas). Los 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, incluida anafilaxia, asociadas con Actemra (véase Reacciones adversas). Estas reacciones pueden ser más graves y potencialmente mortales en pacientes que ya las hayan experimentado durante tratamientos previos con tocilizumab, incluso si han recibido premedicación con esteroides y antihistamínicos. Si se produce una reacción anafiláctica u otra hipersensibilidad grave, 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 con elevaciones de las transaminasas hepáticas. Por lo tanto, debe tenerse precaución al considerar esta alternativa terapéutica en pacientes con enfermedad hepática activa o insuficiencia hepática (véanse Posología y formas de administración; y Reacciones adversas).

CS

LUIS ALBERTO GRESTA  
DIRECTOR TÉCNICO  
D.N.I.: 13.336.789  
APODERADO

SANTIAGO GRAZIANO SOLA  
FARMACÉUTICO  
CO-DIRECTOR TÉCNICO  
DNI 25.070.815



### Elevaciones de las transaminasas hepáticas

En ensayos clínicos, se han comunicado frecuentemente elevaciones leves y moderadas transitorias o intermitentes de las transaminasas hepáticas con el tratamiento con Actemra, sin progresión a lesión hepática (véase *Reacciones adversas*). Se observó un aumento de la frecuencia de estas elevaciones cuando se usaron fármacos potencialmente hepatotóxicos (por ejemplo, metotrexato) en combinación con Actemra. Se debe considerar realizar otras pruebas hepáticas, incluida bilirrubina, cuando esté clínicamente indicado.

Debe tenerse precaución al considerar el inicio de Actemra 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 comienzo.

En pacientes con artritis reumatoidea 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 la dosis basadas en las transaminasas, véase *Posología y formas de administración*. En elevaciones de ALT o AST  $> 3 - 5 \text{ LSN}$ , confirmadas por pruebas repetidas, debe interrumpirse el tratamiento con Actemra.

### Efectos hematológicos

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

No se recomienda comenzar el tratamiento, en pacientes que no han sido tratados previamente con Actemra, si el recuento absoluto de neutrófilos está por debajo de  $2 \times 10^9/l$ . Debe tenerse precaución al considerar el inicio de Actemra en pacientes con un recuento bajo de neutrófilos o 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 vinculación entre el descenso de neutrófilos y la aparición de infecciones graves en los ensayos clínicos realizados con Actemra hasta la fecha.

En pacientes con artritis reumatoidea el recuento de neutrófilos y plaquetas debe vigilarse de 4 a 8 semanas después del comienzo del tratamiento y posteriormente, siguiendo las recomendaciones de la práctica clínica habitual. Para las modificaciones de la dosis basadas en RAN y recuento de plaquetas, véase *Posología y formas de administración*.

CAZ  
 LUIS ALBERTO CRESTA  
 DIRECTOR TÉCNICO  
 D.N.I.: 13.336.789  
 APODERADO

SANTIAGO GRAZIANO SOLA  
 FARMACÉUTICO  
 CO-DIRECTOR TÉCNICO  
 DNI 25.070.815



### Parámetros lipídicos

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

En pacientes con artritis reumatoidea 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 directivas 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 tocilizumab.

### Neoplasias malignas

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

### Inmunizaciones

No deben administrarse vacunas vivas o vivas atenuadas simultáneamente con Actemra, porque no se ha establecido la seguridad clínica. 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 Actemra. El intervalo entre la iniciación de Actemra y la administración de vacunas vivas se realizará en concordancia con las guías actuales de vacunación, en lo referente a la interacción de tocilizumab con agentes inmunosupresores.

### Riesgo cardiovascular

Los pacientes con artritis reumatoidea tienen mayor riesgo de trastornos cardiovasculares y deben tratarse sus factores de riesgo (por ejemplo, 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 reumatoidea. No se recomienda el uso de Actemra con otros agentes biológicos.

  
 LUIS ALBERTO CRESTA  
 DIRECTOR TÉCNICO  
 D.N.I.: 13.336.789  
 APODERADO

  
 SANTIAGO GRAZIANO SOLA  
 FARMACÉUTICO  
 CO-DIRECTOR TÉCNICO  
 DNI 25.070.815

3794



### Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Actemra sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña (véase Reacciones adversas, Mareos).

### 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

Actemra no se debe administrar durante el embarazo.

#### Lactancia

Se desconoce si tocilizumab se excreta en la leche materna humana. Si bien las inmunoglobulinas endógenas del isotipo IgG son excretadas en la leche materna, una absorción sistémica de tocilizumab por amamantamiento es poco probable debido a la rápida degradación de dichas proteínas en el sistema digestivo. La excreción de tocilizumab en leche no ha sido estudiada en animales. Debe tomarse una decisión acerca de continuar/suspender la lactancia o continuar/suspender el tratamiento con Actemra teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia materna para el niño y el beneficio de Actemra para la mujer.

#### Fertilidad

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

### Interacciones

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 mismo.

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

CS

LUIS ALBERTO CRESTA  
DIRECTOR TÉCNICO  
D.N.I.: 13.836.789  
APODERADO

SANTIAGO GRAZIANO SOLA  
FARMACÉUTICO  
CO-DIRECTOR TÉCNICO  
DNI 25.070.815



Tocilizumab no ha sido estudiado en combinación con otros FAMES biológicos.

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 las mismas.

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

Cuando se comienza o se detiene el tratamiento con tocilizumab, debe vigilarse a los pacientes que toman medicamentos que se ajustan individualmente y se metabolizan mediante CYP450 3A4, 1A2 o 2C9 (por ejemplo, atorvastatina, antagonistas del canal del calcio, teofilina, warfarina, fenitoína, ciclosporina o benzodiazepinas), porque puede ser necesario un aumento de dosis para mantener el efecto terapéutico. Dada la larga vida media 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.

### Reacciones adversas

#### Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas medicamentosas notificadas con más frecuencia (que se produjeron en  $\geq 5\%$  de los pacientes tratados con tocilizumab en monoterapia o en combinación con FAMES) 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.

#### Uso intravenoso

La seguridad de Actemra ha sido evaluada en 4 ensayos controlados con placebo (estudios II, III, IV y V), un estudio con MTX como control (estudio I) y sus fases de extensión (véase Características farmacológicas – Propiedades; Propiedades farmacodinámicas).

*CS*

LUIS ALBERTO CRESTA  
DIRECTOR TÉCNICO  
D.N.I.: 13338789  
APODERADO

*Su*  
SANTIAGO GRAZIANO SOLA  
FARMACÉUTICO  
CO-DIRECTOR TÉCNICO  
DNI: 25.070.815



El período controlado doble-ciego fue de 6 meses en cuatro estudios (I, III, IV y V) y de hasta 2 años en el estudio II. En los estudios controlados, doble-ciego, 774 pacientes recibieron 4 mg/kg de tocilizumab en combinación con MTX, 1.870 8 mg/kg de tocilizumab asociado con MTX/u otros FAMEs y 288 8 mg/kg de tocilizumab en monoterapia.

La población expuesta a largo plazo incluye a todos los pacientes que recibieron por lo menos una dosis de tocilizumab en los estudios controlados y doble-ciego o en las fases abiertas de los estudios de extensión. De los 4.009 pacientes expuestos, 3.577 fueron tratados durante por lo menos 6 meses, 3.296 durante por lo menos 1 año, 2.806 durante por lo menos 2 años y 1.222 durante 3 años.

Las reacciones adversas medicamentosas notificadas con más frecuencia (que se produjeron en  $\geq 5\%$  de los pacientes tratados con tocilizumab en monoterapia o en combinación con FAMEs) fueron infecciones en el tracto respiratorio superior, nasofaringitis, cefalea, hipertensión y elevación de la ALT.

Las reacciones adversas medicamentosas enumeradas en la Tabla 5 se presentan según la clasificación por órganos y sistemas y frecuencias. Estas se definen de la siguiente manera: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ) o muy raras ( $< 1/10.000$ ). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

**Tabla 5.** Resumen de las reacciones adversas medicamentosas que se producen en pacientes con artritis reumatoidea que reciben tratamiento con tocilizumab como monoterapia o en combinación con MTX u otros FAMEs en el período controlado doble-ciego.

<u>Clasificación por órganos y sistemas</u>	<u>Muy Frecuentes</u>	<u>Frecuentes</u>	<u>Poco frecuentes</u>
<u>Infecciones e infestaciones</u>	<u>Infección de las vías respiratorias superiores</u>	<u>Celulitis, neumonía, herpes simple oral, herpes zóster</u>	<u>Diverticulitis</u>
<u>Trastornos gastrointestinales</u>		<u>Dolor abdominal, ulceración bucal, gastritis</u>	<u>Estomatitis, úlcera gástrica</u>
<u>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</u>		<u>Erupción, prurito, urticaria</u>	
<u>Trastornos del sistema nervioso</u>		<u>Cefalea, mareos</u>	

LUIS ALBERTO CRESTA  
DIRECTOR TÉCNICO  
D.N.I.: 18.336.789  
APODERADO

SANTIAGO GRAZIANO SOLA  
FARMACÉUTICO  
CO-DIRECTOR TÉCNICO  
DNI 25.670.815

0194



**Tabla 5.** Resumen de las reacciones adversas medicamentosas que se producen en pacientes con artritis reumatoidea que reciben tratamiento con tocilizumab como monoterapia o en combinación con MTX u otros FAMEs en el período controlado doble-ciego. (Continuación).

<u>Clasificación por órganos y sistemas</u>	<u>Muy Frecuentes</u>	<u>Frecuentes</u>	<u>Poco frecuentes</u>
<u>Exploraciones complementarias</u>		<u>Elevación de las transaminasas hepáticas, aumento de peso, elevación de la bilirrubina total*</u>	
<u>Trastornos vasculares</u>		<u>Hipertensión</u>	
<u>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</u>		<u>Leucopenia, neutropenia</u>	
<u>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</u>	<u>Hipercolesterolemia*</u>		<u>Hipertrigliceridemia</u>
<u>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</u>		<u>Edema periférico, reacciones de hipersensibilidad, reacciones en el lugar de inyección</u>	
<u>Trastornos oculares</u>		<u>Conjuntivitis</u>	
<u>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</u>		<u>Tos, disnea</u>	
<u>Trastornos renales y urinarios</u>			<u>Nefrolitiasis</u>
<u>Trastornos endócrinos</u>			<u>Hipotiroidismo</u>

\* Incluida las elevaciones obtenidas como parte de la monitorización de rutina del laboratorio (véase Elevaciones de las transaminasas hepáticas).

*Ch*

LUIS ALBERTO CRESTA  
DIRECTOR TÉCNICO  
D.N.I.: 3.336.789  
APODERADO

SANTIAGO GRAZIANO SOLA  
FARMACÉUTICO  
CO-DIRECTOR TÉCNICO  
DNI 25.070.815



Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Uso intravenoso

Infecciones

En los estudios controlados de 6 meses, la tasa de todas las infecciones notificadas con el tratamiento de tocilizumab 8 mg/kg más FAMEs fue de 127 eventos por 100 pacientes-años comparada con 112 eventos 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 eventos por 100 pacientes-años de exposición.

En ensayos clínicos controlados de 6 meses, la tasa de todas las infecciones graves (bacterianas, víricas y fúngicas) comunicadas con tocilizumab 8 mg/kg más FAMEs fue de 5,3 eventos por 100 pacientes-años de exposición comparada con 3,9 eventos por 100 pacientes-años de exposición en el grupo de placebo más FAMEs. En el estudio de monoterapia, la tasa de infecciones graves fue de 3,6 eventos por 100 pacientes-años de exposición en el grupo de tocilizumab y de 1,5 eventos por 100 pacientes-años de exposición en el grupo de MTX.

En la población expuesta a largo plazo, la tasa global de infecciones (bacterianas, víricas y fúngicas) fue de 4,7 eventos por 100 pacientes-años de exposición. Entre las infecciones graves notificadas, algunas mortales, se incluyeron tuberculosis activa, que se puede presentar con enfermedad intrapulmonar o extrapulmonar, infecciones pulmonares invasivas, incluidas candidiasis, aspergilosis, coccidioidomicosis y neumocistis *jirovecii*, neumonía, celulitis, herpes zóster, gastroenteritis, diverticulitis, sepsis y artritis bacteriana. También se han informado 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 eventos por 100 pacientes-año en tratamiento con tocilizumab. En la población expuesta a largo plazo esta tasa fue de 0,28 eventos por 100 pacientes-años. Las notificaciones de perforación gastrointestinal con tocilizumab fueron comunicadas inicialmente como complicaciones de diverticulitis, tales como, peritonitis purulenta generalizada, perforación gastrointestinal inferior, fistulas y abscesos.

Reacciones a la infusión

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

CH

LUIS ALBERTO CRESTA  
DIRECTOR TÉCNICO  
D.N.I.: 13.336.789  
APODERADO

SANTIAGO GRAZIANO SOLA  
FARMACÉUTICO  
CO-DIRECTOR TÉCNICO  
DNI 25.076.815

La tasa de reacciones anafilácticas (que se produjeron en un total de 6/3.778 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 con tocilizumab y que precisaron suspensión del tratamiento en un total de 13 de 3.778 pacientes (0,3%) tratados con tocilizumab durante los estudios clínicos controlados y abiertos. Estas reacciones se observaron generalmente de la segunda a la quinta infusión de tocilizumab (véase Precauciones y advertencias). Se ha comunicado una reacción anafiláctica mortal durante el tratamiento con tocilizumab en la etapa poscomercialización (véase Precauciones y advertencias).

#### Immunogenicidad

En ensayos clínicos controlados de 6 meses se ha estudiado un total de 2.876 pacientes en cuanto a anticuerpos anti-tocilizumab. Cuarenta y seis pacientes (1,6%) desarrollaron anticuerpos anti-tocilizumab, de los cuales 6 tuvieron una reacción de hipersensibilidad asociada y médicamente significativa, que en cinco de los casos condujo a la retirada. Treinta pacientes (1,1%) desarrollaron anticuerpos neutralizadores.

#### Anomalías hematológicas

Neutrófilos: En los ensayos clínicos controlados de 6 meses se produjeron descensos de los recuentos de neutrófilos por debajo de  $1 \times 10^9/l$  en el 3,4% de los pacientes tratados con tocilizumab 8 mg/kg más FAMEs en comparación con < 0,1% de aquellos tratados 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 tocilizumab 8 mg/kg más FAMEs. Se han informado casos de infecciones con neutropenia.

Durante el período controlado doble-ciego y en el lapso de exposición a largo plazo, el patrón y la incidencia de descensos en los recuentos de neutrófilos coincidieron 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 tocilizumab 8 mg/kg más FAMEs en comparación con < 1% de aquellos que recibieron placebo más FAMEs. Estos descensos se produjeron sin episodios hemorrágicos asociados.

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

Se han comunicado casos muy poco frecuentes de pancitopenia durante la etapa poscomercialización.

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

LUIS ALBERTO CRESTA  
DIRECTOR TÉCNICO  
D.N.I.: 13.335.789  
APODERADO

SANTIAGO GRAZIANO SOLA  
FARMACÉUTICO  
CO-DIRECTOR TÉCNICO  
DNI 25.070.815

1079 6



La adición de fármacos potencialmente hepatotóxicos (por ejemplo, MTX) a la monoterapia con tocilizumab produjo aumento de la frecuencia de estas elevaciones. Se observaron aumentos de ALT/AST  $> 5 \times$  LSN en el 0,7% de los pacientes en monoterapia con tocilizumab y en el 1,4% de los tratados con tocilizumab más FAME, la mayoría de los cuales abandonaron en forma permanente el tratamiento con tocilizumab. Estas elevaciones no se asociaron con un aumento clínicamente relevante de la bilirrubina directa, ni con pruebas clínicas de hepatitis o insuficiencia hepática. Durante un período controlado doble-ciego la incidencia de niveles de bilirrubina indirecta por encima del límite superior normal, obtenidos como un parámetro de rutina de laboratorio, es de 6,2% en pacientes tratados con 8 mg/kg de tocilizumab + FAMEs. Un total de 5,8% de pacientes sufrieron un incremento de los niveles de bilirrubina indirecta de  $> 1$  a  $2 \times$  LSN y 0,4% tuvieron una elevación de  $> 2 \times$  LSN.

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

Parámetros lipídicos: Durante seis meses de ensayos clínicos controlados se han notificado en 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 tocilizumab en los ensayos clínicos experimentaron una elevación sostenida del colesterol total  $\geq 6,2$  mmol/l y un 15% un aumento sostenido de los valores de LDL  $\geq 4,1$  mmol/l. Las elevaciones en los parámetros lipídicos respondieron al tratamiento con agentes hipolipidemiantes.

Durante el período controlado doble-ciego y en el lapso 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.

#### Neoplasias malignas

Los datos clínicos son insuficientes para evaluar la posible incidencia de tumores malignos después de la exposición a tocilizumab. Se encuentran en proceso evaluaciones de seguridad a largo plazo.

#### Uso subcutáneo

La seguridad de tocilizumab por vía subcutánea en artritis reumatoidea fue evaluada en el ensayo SC-I, doble-ciego, controlado y multicéntrico. Dicho ensayo de no inferioridad comparó la eficacia y la seguridad de tocilizumab 162 mg administrado por vía subcutánea una vez por semana, en comparación con 8 mg/kg por vía intravenosa, en 1.262 pacientes con artritis reumatoidea. Todos los pacientes recibieron previamente FAMEs no biológicos. La seguridad e inmunogenicidad observadas por la administración de tocilizumab subcutáneo coincidieron con el perfil de seguridad conocido de tocilizumab intravenoso, y no se notificó ninguna reacción adversa medicamentosa nueva o inesperada (Tabla 5). Se observó una mayor frecuencia de reacciones en el lugar de la inyección en el grupo de tocilizumab subcutáneo comparado con la inyección subcutánea con placebo del grupo de tocilizumab intravenoso.

LUIS ALBERTO CRESTA  
DIRECTOR TÉCNICO  
D.N.I.: 13.886.789  
APODERADO

SANTIAGO GRAZIANO SOLA  
FARMACÉUTICO  
CO-DIRECTOR TÉCNICO  
DNI 25.070.815



Reacciones en el sitio de la inyección

Durante la fase controlada de 6 meses en el ensayo SC-I, la frecuencia de las reacciones en el lugar de inyección fue 10,1% (64/631) para tocilizumab 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 (incluidas eritema, prurito, dolor y hematomas) fueron de intensidad leve a moderada en cuanto a su gravedad. La mayoría se resolvió sin ningún tratamiento y ninguna requirió interrumpir la terapia con tocilizumab.

Inmunogenicidad

En el ensayo SC-I, se evaluó a un total de 625 pacientes tratados con tocilizumab subcutáneo 162 mg todas las semanas, para detectar anticuerpos anti-tocilizumab en la fase controlada de 6 meses. Cinco pacientes (0,8%) desarrollaron anticuerpos positivos contra tocilizumab; de éstos, todos desarrollaron anticuerpos neutralizantes anti-tocilizumab. Un paciente dio positivo el isotipo de IgE (0,2%).

En el ensayo SC-II, se evaluó a un total de 434 pacientes tratados con tocilizumab subcutáneo 162 mg cada dos semanas, para detectar anticuerpos anti-tocilizumab en la fase controlada de 6 meses. Siete pacientes (1,6%) desarrollaron anticuerpos positivos contra tocilizumab; de éstos, seis (1,4%) desarrollaron anticuerpos neutralizantes anti-tocilizumab. Cuatro pacientes dieron positivo el isotipo de IgE (0,9%).

No se observó correlación alguna entre el desarrollo de anticuerpos y la respuesta clínica o los eventos adversos.

Anomalías hematológicas

Neutrófilos: Durante 6 meses del ensayo clínico SC-I con tocilizumab, 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 tratados con la dosis semanal subcutánea.

No se observó una 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 tocilizumab, en la monitorización de rutina del laboratorio, ninguno de los pacientes tratados con la dosis subcutánea semanal presentó un descenso en el recuento plaquetario  $\leq 50 \times 10^3/\mu l$ .

Transaminasas hepáticas elevadas: Durante 6 meses del ensayo clínico SC-I con tocilizumab, en la monitorización del laboratorio, se registraron aumentos en ALT o AST  $\geq 3 \times$  LSN en el 6,5% y el 1,4% de los pacientes, respectivamente, tratados con la dosis subcutánea semanal.

Parámetros lipídicos: Durante 6 meses del ensayo clínico SC-I con tocilizumab, en la monitorización del laboratorio, el 19% de los pacientes experimentaron aumentos sostenidos en el colesterol total  $> 6,2$  mmol/l (240 mg/dl), y el 9% un incremento sostenido en el colesterol LDL  $\geq 4,1$  mmol/l (160 mg/dl) durante el tratamiento con la dosis subcutánea semanal.

CS

  
LUIS ALBERTO CRESTA  
DIRECTOR TÉCNICO  
D.N.I. 16.336.789  
APODERADO

  
SANTIAGO GRAZIANO SOLA  
FARMACÉUTICO  
CO-DIRECTOR TÉCNICO  
DNI 25.070.815



### Experiencia poscomercialización

#### Uso intravenoso

El perfil de seguridad en la experiencia poscomercialización es similar a los datos de los estudios clínicos, exceptuando reportes de muerte por anafilaxia durante el tratamiento con tocilizumab (véanse *Contraindicaciones*; y *Precauciones y advertencias*). Se notificó un caso de Síndrome de Stevens-Johnson durante el tratamiento con tocilizumab.

#### Comunicación de reportes de reacciones adversas

Es importante comunicar las presuntas reacciones adversas después de la autorización del medicamento. Esto permite la monitorización continua de la relación riesgo/beneficio. Se solicita a los profesionales de la salud informar de cualquier sospecha de efectos adversos severos asociados con el uso de Actemra al Área de Farmacovigilancia de Roche al siguiente teléfono 0800-77-ROCHE (76243).

En forma alternativa, esta información puede ser reportada ante ANMAT. Ante cualquier inconveniente con el producto, el paciente puede llenar la ficha que está en la *Página Web* de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde al 0800-333-1234.

#### Sobredosificación

Existen escasos 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 por vía intravenosa. No se observaron reacciones adversas.

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

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología: Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez: 4962-6666/2247; Policlínico Dr. G. A. Posadas: 4654-6648; 4658-7777.

#### Observaciones particulares

#### Incompatibilidades

En virtud de la ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe ser mezclado con otros productos.

*chy*

LUIS ALBERTO CRESTA  
DIRECTOR TÉCNICO  
D.N.I.: 13.836.789  
APODERADO

*SG*  
SANTIAGO GRAZIANO SOLA  
FARMACÉUTICO  
CO-DIRECTOR TÉCNICO  
DNI 25.070.815

61974



**Período de validez**

Una vez que Actemra formulación subcutánea es retirado de la heladera, debe ser administrado dentro de las 8 horas posteriores y debe mantenerse a una temperatura inferior a 30°C.

**Precauciones especiales de conservación**

Las jeringas prellenadas deben conservarse en heladera entre 2° C a 8° C. No congelar.

Conservar las jeringas prellenadas en el embalaje exterior para proteger su contenido de la luz y la humedad.

**Naturaleza y contenido del envase**

Actemra se suministra en una jeringa prellenada de vidrio tipo I, con una aguja fija, que contiene 162 mg/0,9 ml de tocilizumab. La jeringa prellenada está cerrada con una cubierta protectora firme para la aguja (sellada con elastómero con una cubierta de polipropileno), y un tapón de goma butilo con revestimiento de fluororesina.

**Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

Actemra 162 mg/0,9 ml se suministra en una jeringa prellenada de uso único dentro de un dispositivo de seguridad para agujas. Una vez retirada de la heladera, la jeringa prellenada debe permanecer a temperatura ambiente (de 18°C a 28°C) entre 25 a 30 minutos antes de la inyección subcutánea. No agitar la jeringa prellenada. Luego de retirar el capuchón, administrar la inyección subcutánea dentro de los 5 minutos siguientes, para evitar que el medicamento se seque y bloquee la aguja. Si la jeringa prellenada no se utiliza dentro de los 5 minutos siguientes a retirar el capuchón, se debe eliminar en un contenedor para objetos punzantes y utilizar una nueva jeringa prellenada.

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

No usar si el medicamento presenta turbidez, contiene partículas o decoloración, en lugar de ser transparente a ligeramente amarillento, o si observa algún daño en cualquiera de las partes de la jeringa prellenada.

El Prospecto Información para el paciente proporciona instrucciones detalladas para la preparación y la administración de Actemra en una jeringa prellenada.

*Handwritten signature*

LUIS ALBERTO GRESTA  
DIRECTOR TÉCNICO  
D.N.I.: 18.346.789  
APODERADO

SANTIAGO GRAZIANO SOLA  
FARMACÉUTICO  
CO-DIRECTOR TÉCNICO  
DNI 25.070.815

6197



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.

Este medicamento no debe ser utilizado después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.

Mantenga los medicamentos fuera del alcance de los niños.

**Presentación**

Jeringa prellenada de 1 ml con 162 mg/0,9 ml (180 mg/ml) envase con 4

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.  
Certificado N° 55.239.

**Elaborado por:** Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co KG,  
Ravensburg, Alemania

**Para:** F. Hoffmann-La Roche S. A.,  
Basilea, Suiza

**Importado por:** Productos Roche S. A. Q. e I.  
Rawson 3150, Ricardo Rojas, Tigre,  
Provincia de Buenos Aires, Argentina  
Director Técnico: Luis A. Cresta, Farmacéutico

Fecha de última revisión: Julio 2014.

NP + O (ADACTA) + RI + EMA + ANMAT C004/13 y rcp + CDS: 8.0C + 9.0C + 10.0C + 11.0S.

*CS*

LUIS ALBERTO CRESTA  
DIRECTOR TÉCNICO  
D.N.I. 13.336.789  
APODERADO

SANTIAGO GRAZIANO SOLA  
FARMACÉUTICO  
CO-DIRECTOR TÉCNICO  
DNI 25.070.815

6194



**PROSPECTO INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE**  
**Actemra® s.c. 162 mg/0,9 ml**  
**Solución para inyección subcutánea en jeringa prellenada**  
**Tocilizumab**  
**(Adaptado a la Disposición ANMAT N° 5904/96)**

**Lea todo el Prospecto Información para el paciente detenidamente antes de recibir este medicamento. Estos datos pueden ser importantes para usted.**

- Conserve este Prospecto Información para el paciente, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte con su médico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.
- Informe a su médico si experimenta algún efecto adverso, mencionado o no en este Prospecto Información para el paciente.

Además de este Prospecto Información para el paciente, se le dará una **Tarjeta de alerta del paciente de Actemra subcutáneo**, que asesora sobre temas importantes de seguridad, los cuales debe conocer antes y durante el tratamiento con Actemra.

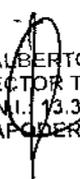
**Contenido del Prospecto Información para el paciente:**

1. Qué es Actemra y para qué se utiliza.
2. Qué información necesita saber antes de recibir Actemra.
3. Cómo es el tratamiento con Actemra.
4. Posibles efectos adversos.
5. Conservación de Actemra.
6. Contenido del envase e información adicional.

**1. QUÉ ES ACTEMRA Y PARA QUÉ SE UTILIZA**

Actemra contiene una sustancia activa llamada tocilizumab, que es una proteína obtenida a partir de células inmunitarias específicas (anticuerpo monoclonal), que bloquea la acción específica de un tipo de proteína (citoquina) llamada interleucina 6. Esta proteína está implicada en el proceso inflamatorio del cuerpo, y bloqueándola se puede reducir la inflamación.

*Ch*

  
LUIS ALBERTO CRESTA  
DIRECTOR TÉCNICO  
D.N.I. 13.336.789  
APODERADO

  
SANTIAGO GRAZIANO SOLA  
FARMACÉUTICO  
CO-DIRECTOR TÉCNICO  
DNI 25.070.815



- **Actemra se utiliza para tratar la artritis reumatoidea activa de moderada a grave de adultos**, que es una enfermedad autoinmune, si los tratamientos previos no han funcionado bien. Actemra ayuda a reducir síntomas tales como el dolor y la hinchazón en sus articulaciones y puede también mejorar así su rendimiento en las tareas diarias. Actemra ha demostrado disminuir la progresión del daño en el cartílago y los huesos de sus articulaciones causados por la enfermedad y mejorar su capacidad para realizar sus actividades cotidianas.

Actemra normalmente se utiliza en combinación con metotrexato. Sin embargo, Actemra se puede administrar solo, si su médico determina que esta asociación no es adecuada.

## **2. QUÉ INFORMACIÓN NECESITA SABER ANTES DE RECIBIR ACTEMRA**

### **No debe administrarse Actemra si:**

- Usted es alérgico (hipersensible) a tocilizumab o cualquiera de los demás componentes de este medicamento (enumerados en la Sección 6. Composición de Actemra).
- Tiene alguna infección activa grave.

Consulte con su médico si tiene dudas.

### **Precauciones y advertencias**

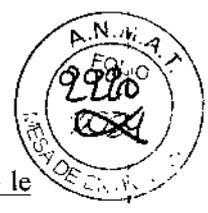
Consulte con su médico antes de iniciar el tratamiento con Actemra:

- Si experimenta reacciones alérgicas como sensación de opresión torácica, sibilancias, mareos o aturdimiento intenso, inflamación de labios, lengua, rostro o erupción cutánea, urticaria o picazón, durante o después de la inyección, informe a su médico inmediatamente.
- Si experimentó algún síntoma de reacción alérgica después de la administración de Actemra, no reciba la próxima dosis hasta haber informado a su médico, y cuando éste le indique que puede recibirla.
- Si tiene cualquier tipo de infección, ya sea de evolución corta o larga, o si tiene procesos infecciosos a menudo. Informe inmediatamente a su médico si se encuentra mal. Actemra puede reducir la capacidad de su cuerpo para responder a las infecciones y puede empeorar una infección preexistente o aumentar la probabilidad de adquirir una nueva infección.
- Si ha tenido tuberculosis, informe a su médico. Este comprobará los signos y síntomas de tuberculosis antes de comenzar el tratamiento con Actemra. Informe a su médico inmediatamente, si los síntomas de tuberculosis (tos persistente, pérdida de peso, malestar general, febrícula), o cualquier otra infección aparecen durante o después del tratamiento.
- Si ha tenido úlcera intestinal o diverticulitis, informe a su médico. Los síntomas incluirían dolor abdominal y cambios inexplicables en los hábitos intestinales con fiebre.

  
 LUIS ALBERTO CRESTA  
 DIRECTOR TÉCNICO  
 D.N.I.: 13/336.789  
 APODERADO

  
 SANTIAGO GRAZIÁN SOLA  
 FARMACÉUTICO  
 CO-DIRECTOR TÉCNICO  
 DNI 25.070.815

3 7 2 4



- Si tiene enfermedad hepática, informe a su médico. Antes de usar Actemra, su médico le realizará un análisis de sangre para medir su función hepática.
- Si se ha vacunado recientemente o tiene previsto vacunarse, informe a su médico. Todos los pacientes, deben estar al día con su calendario de vacunación antes de comenzar el tratamiento con Actemra. Determinados tipos de vacunas no deben administrarse mientras reciba Actemra.
- Si tiene cáncer, avise a su médico, quien tendrá que decidir si puede recibir tratamiento con Actemra.
- Si tiene factores de riesgo cardiovascular, tales como aumento de la presión arterial, y valores altos de colesterol, informe a su médico. Estos factores necesitan ser controlados mientras recibe tratamiento con Actemra.
- Si tiene problemas de moderados a graves en el riñón, su médico controlará estas alteraciones.
- Si tiene dolores de cabeza persistentes.

Su médico le realizará un análisis de sangre antes de que reciba Actemra, y durante su tratamiento, para determinar si tiene un recuento bajo de glóbulos blancos sanguíneos o de plaquetas, o elevación de las enzimas hepáticas.

**Niños y adolescentes**

No se recomienda administrar Actemra subcutáneo en pacientes menores de 18 años.

**Uso de otros medicamentos**

Informe a su médico si está utilizando otros medicamentos, o ha utilizado recientemente otros fármacos, incluso los adquiridos sin receta. Esto se debe a que Actemra puede afectar la forma en la que actúan algunos medicamentos, y puede necesitarse un ajuste de dosis. Si usted recibe productos que contienen alguno de los siguientes principios activos, informe a su médico:

- Atorvastatina, utilizada para reducir los niveles de colesterol.
- Antagonistas de los canales del calcio, como la amlodipina, utilizada en el tratamiento del aumento de la presión arterial.
- Teofilina, utilizada en el tratamiento del asma.
- Warfarina, utilizada como anticoagulante.

*Handwritten initials*

LUIS ALBERTO CRESTA  
DIRECTOR TÉCNICO  
D.N.I.: 14.336.789  
APODERADO

SANTIAGO GRAZIANO SOLA  
FARMACÉUTICO  
CO-DIRECTOR TÉCNICO  
DNI 25.070.815

6194



- Fenitoina, utilizada en el tratamiento de las convulsiones.
- Ciclosporina, utilizada en los trasplantes de órganos como inmunosupresor.
- Benzodiazepinas, como el clonazepam, utilizadas para calmar la ansiedad.

Debido a que no se dispone de experiencia clínica, no se recomienda el uso de Actemra con otros medicamentos biológicos empleados para tratar artritis reumatoidea.

### Embarazo, lactancia y fertilidad

Actemra no se debe utilizar durante el embarazo. Debe advertir a su médico si está embarazada, si cree que puede estarlo o si pretende quedarse embarazada.

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

Interrumpa la lactancia durante el tratamiento con Actemra y consulte con su médico. Luego de recibir la última dosis, espere por lo menos 3 meses antes de iniciar la lactancia. Se desconoce si Actemra pasa a la leche materna.

### Conducción y uso de máquinas

Este medicamento puede producir mareos, si usted se siente mareado, no conduzca ni utilice máquinas.

## 3. CÓMO ES EL TRATAMIENTO CON ACTEMRA

Esté medicamento está sujeto a prescripción médica restringida por su médico.

Siempre utilice este medicamento en la forma exacta que le indicó su médico. Si no está seguro, consúltelo.

La dosis recomendada es 162 mg (el contenido de 1 jeringa prellenada) administrada una vez por semana.

Actemra es administrado por inyección debajo de la piel (subcutáneamente). En principio, su médico le aplicará la inyección de Actemra. No obstante, usted y su médico pueden decidir si usted está en condiciones de autoadministrarse la inyección de Actemra. En ese caso, recibirá instrucciones acerca de cómo hacerlo.

Consulte a su médico si tiene otras dudas acerca de administrarse la inyección usted mismo. Para las instrucciones al respecto, véase "Cómo autoinyectarse", detalladas al final de este Prospecto Información para el paciente.

  
LUIS ALBERTO CRESTA  
DIRECTOR TÉCNICO  
D.N.I.: 33 336.789  
APODERADO

  
SANTIAGO GRAZIANO SOLA  
FARMACÉUTICO  
CO-DIRECTOR TÉCNICO  
DNI 25.070.815

619



**Si se le administra más Actemra del que debe**

Debido a que Actemra es administrado en una jeringa prellenada, es improbable que reciba una sobredosis. No obstante, si esto le preocupa, consulte con su médico.

**Si olvidó una dosis de Actemra**

Es de suma importancia que utilice Actemra en la forma exacta que le indicó su médico. Controle cuál es su próxima dosis. Si omite su dosis semanal dentro de los 7 días, aplique la dosis en el día de la próxima dosis programada. Si omite la dosis que debería recibir cada dos semanas dentro de los 7 días, inyéctese una dosis cuando advierta que la ha omitido y aplíquese la próxima dosis según el cronograma. Si omite la dosis que debería recibir cada semana o cada dos semanas dentro de más de 7 días, o no está seguro acerca de cuándo debe recibir Actemra, consulte con su médico.

**Si interrumpe el tratamiento con Actemra**

No interrumpa el tratamiento con Actemra sin antes consultar con su médico.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este producto, pregunte a su médico.

**4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS**

Al igual que todos los medicamentos, Actemra puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Los efectos adversos pueden ocurrir hasta por lo menos 3 meses después de su última dosis de Actemra.

**Posibles efectos adversos frecuentes: consulte con su médico.**

Reacciones alérgicas durante o después de la inyección:

- Dificultad para respirar, presión torácica o aturdimiento intenso.
- Erupción cutánea, urticaria, inflamación de labios, lengua o rostro.

Si experimenta alguno de estos síntomas, avise a su médico **inmediatamente**.

LUIS ALBERTO CRESTA  
DIRECTOR TÉCNICO  
D.N.I.: 13.336.789  
APODERADO

SANTIAGO GRAZIANO SOLA  
FARMACÉUTICO  
CO-DIRECTOR TÉCNICO  
DNI 25.070.815

507 9 4

Infecciones:

- Fiebre y escalofríos.
- Llagas en la boca o ampollas en la piel.
- Dolor de estómago.



Si nota alguno de estos síntomas, avise a su médico **inmediatamente.**

Efectos adversos muy frecuentes: pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes:

- Infecciones de las vías respiratorias superiores, con síntomas típicos como tos, congestión nasal, secreción nasal, dolor de garganta y dolor de cabeza.
- Niveles altos de grasa en sangre (colesterol).

Efectos adversos frecuentes: pueden afectar hasta a 1 de cada 10 pacientes:

- Infección de pulmón (neumonía).
- Herpes (herpes zóster).
- Aftas (herpes simple oral), ampollas.
- Infección en la piel, a veces con fiebre y escalofríos.
- Erupción cutánea y prurito, urticaria.
- Reacciones alérgicas (hipersensibilidad).
- Infección ocular (conjuntivitis).
- Dolor de cabeza, mareos, hipertensión.
- Úlceras en la boca, dolor de estómago.
- Retención de líquido (edema) en la parte inferior de las piernas, aumento de peso.
- Tos, respiración entrecortada.
- Recuentos bajos de los glóbulos blancos en análisis de sangre (neutropenia, leucopenia).
- Pruebas de función hepática alteradas (elevación de las transaminasas).

*CS*

LUIS ALBERTO CRESTA  
DIRECTOR TÉCNICO  
D.N.I. 18.336.789  
APODERADO

SANTIAGO GRAZIANO SOLA  
FARMACÉUTICO  
CO-DIRECTOR TÉCNICO  
DNI 25.070.815

0794



- Aumento de la bilirrubina medido mediante análisis de sangre.
- Reacciones en el lugar de inyección.

Efectos adversos poco frecuentes: pueden afectar a 1 de cada 100 pacientes:

- Diverticulitis (fiebre, náuseas, diarrea, estreñimiento, dolor de estómago).
- Áreas inflamadas e irritadas en la boca.
- Altos niveles de grasa en sangre (triglicéridos).
- Úlceras estomacales.
- Litiasis renal.
- Hipotiroidismo.

Si usted experimenta algún efecto adverso, informe a su médico, incluso si se trata de alguna manifestación que no se haya incluido en este Prospecto Información para el paciente.

Comunicación de reportes de reacciones adversas

Es importante comunicar las presuntas reacciones adversas después de la autorización del medicamento. Esto permite la monitorización continua de la relación riesgo/beneficio. Se solicita a los profesionales de la salud informar de cualquier sospecha de efectos adversos severos asociados con el uso de Actemra al Área de Farmacovigilancia de Roche al siguiente teléfono 0800-77-ROCHE (76243).

En forma alternativa, esta información puede ser reportada ante ANMAT. Ante cualquier inconveniente con el producto, el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde al 0800-333-1234.

**5. CONSERVACIÓN DE ACTEMRA**

- Mantener este medicamento fuera del alcance y de la vista de los niños.
- Las jeringas prellenadas deben conservarse en heladera entre 2° C a 8° C. No congelar.
- Conservar las jeringas prellenadas en el embalaje exterior para proteger su contenido de la luz y la humedad.
- Una vez que Actemra formulación subcutánea es retirado de la heladera, debe ser administrado dentro de las 8 horas posteriores y debe mantenerse a una temperatura inferior a 30°C.

LUIS ALBERTO CRESTA  
DIRECTOR TÉCNICO  
D.N.I.: 13.036.789  
APODERADO

SANTIAGO GRAZIANO SOLA  
FARMACÉUTICO  
CO-DIRECTOR TÉCNICO  
DNI 25.070.815

8794



- No utilizar este medicamento después de la fecha de vencimiento que aparece en el envase y en la etiqueta, después de "VEN". Corresponde al último día del mes que se indica.
- No usar si el medicamento presenta turbidez, contiene partículas o decoloración, en lugar de ser transparente a ligeramente amarillento, o si observa algún daño en cualquiera de las partes de la jeringa prellenada.
- No agitar la jeringa prellenada. Luego de retirar el capuchón, administrar la inyección subcutánea dentro de los 5 minutos siguientes, para evitar que el medicamento se seque y bloquee la aguja. Si la jeringa prellenada no se utiliza dentro de los 5 minutos siguientes a retirar el capuchón, se debe eliminar en un contenedor para objetos punzantes y utilizar una nueva jeringa prellenada.
- Si después de insertar la aguja no se puede presionar el émbolo de la jeringa, se debe eliminar la jeringa prellenada en un contenedor para objetos punzantes y se debe utilizar una nueva jeringa.
- 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.

## **6. CONTENIDO DEL ENVASE E INFORMACIÓN ADICIONAL**

### **Composición de Actemra**

- El principio activo es tocilizumab. Cada jeringa prellenada contiene 162 mg/0,9 ml de tocilizumab (180 mg/ml).
- Los demás componentes: son polisorbato 80, L-arginina, clorhidrato de L-arginina, L-metionina, L-histidina, clorhidrato de L-histidina monohidratado y agua para inyectables.

### **Aspecto de Actemra y contenido del envase**

Actemra es una solución para inyección. La solución es incolora a ligeramente amarilla.

Actemra es suministrado en una jeringa prellenada con 162 mg/0,9 ml de solución para inyección de tocilizumab. Envase con 4 jeringas prellenadas.

*Cu*

LUIS ALBERTO CRESTA  
DIRECTOR TÉCNICO  
D.N.I.: 13.336.789  
APODERADO

SANTIAGO GRAZIANO SOLA  
FARMACÉUTICO  
CO-DIRECTOR TÉCNICO  
DNI 25.070.815



**CÓMO AUTOINYECTARSE**  
**Actemra® s.c. 162 mg/0,9 ml**  
**Solución para inyección subcutánea en jeringa prellenada**  
**Tocilizumab**

**¿Qué debo saber antes de utilizar la jeringa prellenada de Actemra en forma segura?**

Es importante que lea, entienda y siga estas instrucciones para que tanto usted como el profesional sanitario utilicen Actemra en forma correcta. Las mismas no reemplazan las indicaciones de su médico. Su médico debe mostrarle cómo preparar y administrarse la inyección en forma adecuada antes de utilizar la jeringa de Actemra por primera vez. Hable con su médico acerca de sus dudas. No intente administrarse la inyección hasta que esté seguro de haber entendido cómo utilizar la jeringa de Actemra.

Asimismo, lea la Información para el paciente incluida en el envase junto con la jeringa de Actemra, que contiene datos importantes acerca del medicamento que usted debe saber. Es importante que recuerde que está bajo el cuidado de su médico durante el tratamiento con Actemra.

**Información importante**

- No utilice la jeringa si presenta algún daño.
- No emplee el medicamento si presenta turbidez, opacidad, alteración del color o partículas.
- No intente separar la jeringa en ningún momento.
- No retire el capuchón de la aguja hasta el momento de uso.
- No administre a través de la vestimenta que cubre la piel.
- Nunca reutilice la misma jeringa.
- No toque las aletas de sujeción, ya que puede causarle un daño a la jeringa.

**Conservación**

Conservar la jeringa de Actemra y todos los medicamentos fuera de la vista y del alcance de los niños.

Las jeringas prellenadas deben conservarse en heladera entre 2° C a 8° C. Proteja las jeringas prellenadas de la congelación y de la luz.

Conservarlas en el embalaje exterior para proteger su contenido de la luz y mantenerlas secas.

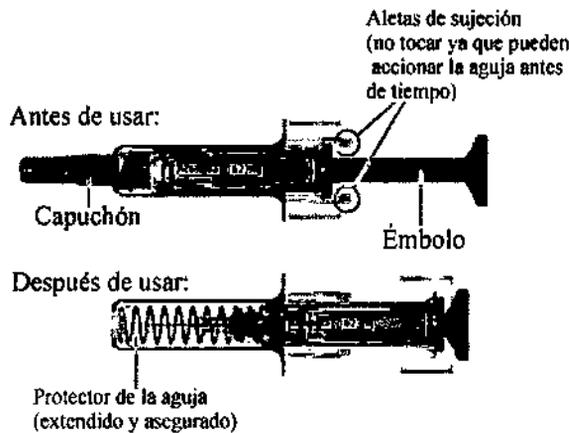
  
LUIS ALBERTO CRESTA  
DIRECTOR TÉCNICO  
D.N.I.: 3.336.789  
APODERADO

  
SANTIAGO GRAZIANG SOLA  
FARMACÉUTICO  
CO-DIRECTOR TÉCNICO  
DNI 25.070.815

8794



### Partes de la jeringa prellenada



### Preparándose para una inyección

Para administrar la inyección se requieren los siguientes elementos:

Incluido en el envase:

- Jeringa prellenada.

No incluidos en el envase:

- Algodón con alcohol para limpiar.
- Algodón o gasa estéril.
- Recipiente para el material de desecho.

Un lugar para preparar la inyección:

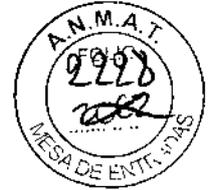
- Encuentre una superficie debidamente iluminada, limpia y plana, como una mesa.

### Paso 1. Inspeccione visualmente la jeringa

- Retire el envase que contiene la jeringa de la heladera y ábralo. No toque las aletas de sujeción del protector de la jeringa ya que puede dañarla.
- Retire la jeringa del envase e inspecciónela visualmente, ya que el medicamento se encuentra dentro de la jeringa. Ello es importante para garantizar que ya puede utilizar la jeringa y el medicamento en forma segura.
- Controle la fecha de vencimiento en el envase y en la jeringa (véase Figura A) para asegurarse de que no ha vencido. No utilice la jeringa después de la fecha de vencimiento. Ello es importante para garantizar que ya puede utilizar la jeringa y el medicamento en forma segura.

  
LUIS ALBERTO CRESTA  
DIRECTOR TÉCNICO  
D.N.I.: 18.386.789  
APODERADO

  
SANTIAGO GRAZIANO SOLA  
FARMACÉUTICO  
CO-DIRECTOR TÉCNICO  
DNI 25.070.815



Elimine la jeringa y no la utilice si:

- El medicamento presenta turbidez.
- El medicamento contiene partículas.
- El medicamento presenta algún color, en lugar de ser incoloro a amarillento.
- Observa algún daño en alguna parte de la jeringa.

**Paso 2. Permita que la jeringa se adapte a la temperatura ambiente**

- No retire el capuchón de la aguja de la jeringa hasta el Paso 5. Hacerlo puede provocar que la medicación se seque y bloquee la aguja.
- Coloque la jeringa en una superficie plana e higienizada y permita que se adapte a la temperatura ambiente durante aproximadamente 25 - 30 minutos. En caso contrario, la inyección podría causarle molestias y resultaría difícil retirar el émbolo.
- No intente calentar la jeringa de otro modo.

**Paso 3. Higienice sus manos**

- Lave sus manos con agua y jabón.

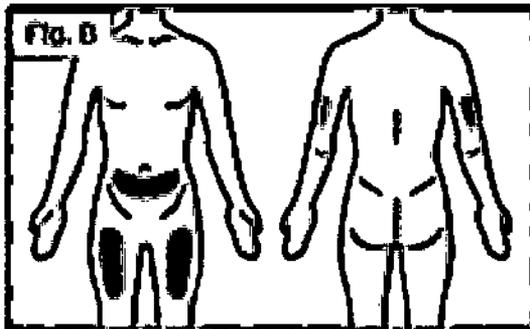
**Paso 4. Elija y prepare un sitio para la inyección**

- Los sitios recomendados para la inyección son el frente y el medio de sus muslos y la parte inferior del abdomen, por debajo del ombligo, excepto el área de cinco centímetros que rodea en forma directa el ombligo (véase Figura B).
- Si el profesional sanitario es quien administra la inyección, también puede utilizar la cara externa de los brazos (véase Figura B).

caz

LUIS ALBERTO CRESTA  
DIRECTOR TÉCNICO  
D.N.I. 13.336.789  
APODERADO

SANTIAGO GRAZIANO SOLA  
FARMACÉUTICO  
CO-DIRECTOR TÉCNICO  
DNI 25.070.815

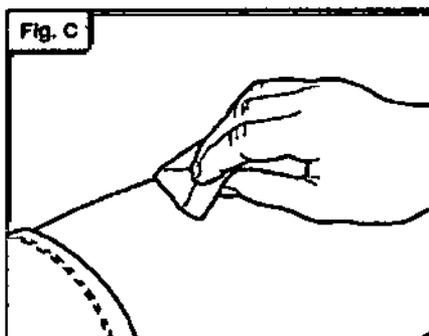


frente

espaldas

 = sitios de inyección

- Utilice un sitio diferente cada vez que se autoadministre la inyección, al menos a tres centímetros del área que utilizó para la inyección anterior.
- No inyecte áreas que pueden sufrir molestias por un cinturón o faja. No inyecte en lunares, cicatrices, heridas, hematomas o áreas en donde la piel presenta sensibilidad, irritación, durezas o no se encuentra intacta.
- Higienice el sitio de inyección elegido utilizando un algodón con alcohol (véase Figura C) para reducir el riesgo de infección.



- Deje secar la piel durante aproximadamente 10 segundos.
- Asegúrese de no tocar el área desinfectada antes de la inyección. No ventile ni sople el área desinfectada.

LUIS ALBERTO CRESTA  
DIRECTOR TÉCNICO  
D.N.I.: 13.366.789  
APODERADO

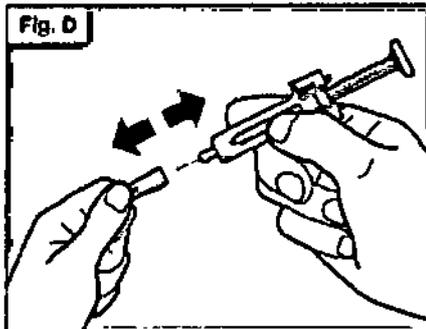
SANTIAGO GRAZIANO SOLA  
FARMACÉUTICO  
CO-DIRECTOR TÉCNICO  
DNI 25.070.815

6194



**Paso 5. Retire el capuchón de la aguja**

- No sostenga la jeringa por el émbolo mientras retira el capuchón de la aguja.
- Sostenga la cubierta protectora de la aguja de la jeringa firmemente con una mano y retire el capuchón de la aguja con la otra mano (véase Figura D). Si no puede retirar el capuchón de la aguja, solicite la ayuda de un profesional sanitario o contáctese con su médico.



- No toque la aguja ni permita su contacto con ninguna superficie.
- Es normal que observe una gota de líquido en la punta de la aguja.
- Elimine el capuchón de la aguja en el recipiente para el material de desecho.

**ACLARACIÓN: una vez retirado el capuchón, la jeringa debe ser utilizada de inmediato.**

Si una vez retirado el capuchón de la aguja no la utiliza en los 5 minutos siguientes, la jeringa deberá ser eliminada en el recipiente para el material de desecho, y deberá utilizar una nueva jeringa. Si una vez retirado el capuchón de la aguja ésta no se usa en los 5 minutos siguientes, puede ser más difícil aplicar la inyección ya que el medicamento puede secarse y bloquear la aguja.

Nunca intente colocar nuevamente el capuchón una vez retirado.

**Paso 6. Administre la inyección**

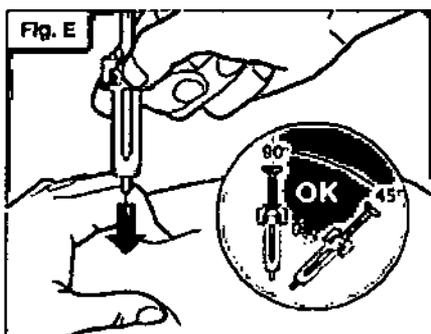
- Posicione la jeringa cómodamente en su mano.

*CM*

LUIS ALBERTO CRESTA  
DIRECTOR TÉCNICO  
D.N.I.: 13.336.789  
APODERADO

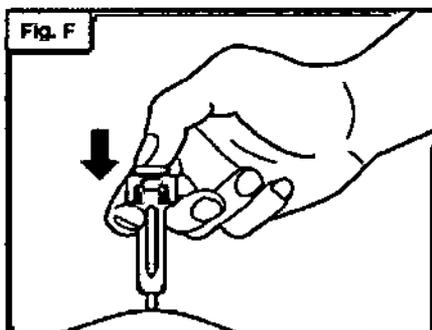
*S*  
SANTIAGO GRAZIANO SOLA  
FARMACÉUTICO  
CO-DIRECTOR TÉCNICO  
DNI 25.070.815

- Asegúrese de que haya sido correctamente introducida en la piel, pliegue la piel laxa en el sitio de la inyección desinfectado con su otra mano. Plegar la piel es importante para asegurarse de que ha introducido la inyección debajo de la piel (en el tejido adiposo) y no en capas más profundas (en el músculo). Inyectar el músculo podría causar molestias.
- No sostenga o empuje el émbolo mientras introduce la aguja en la piel.
- Introduzca toda la aguja en el pliegue de la piel en un ángulo entre 45° a 90° con un movimiento rápido y firme (véase Figura E).



Es importante que elija el ángulo correcto para asegurarse de administrar el medicamento debajo de la piel (en el tejido adiposo). De lo contrario, la inyección podría causarle dolor y el medicamento podría no causar efecto alguno.

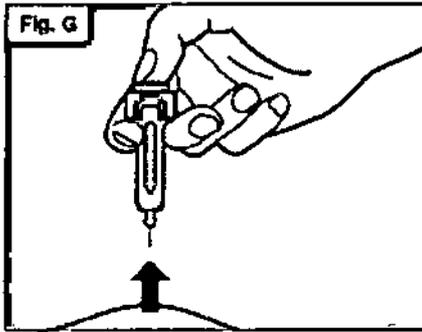
- Luego, posicione la jeringa y suelte el pliegue de la piel.
- Inyecte todo el medicamento lentamente, presionando el émbolo suavemente hasta el interior (véase Figura F). Presione el émbolo hasta el interior para asegurarse de que ha administrado la dosis completa del medicamento y que las aletas de sujeción han sido desplazadas por completo. Si no logra retirar el émbolo, la cubierta protectora de la aguja no podrá cubrir la aguja al retirarla. Si no es posible cubrir la aguja, continúe con suma precaución y coloque la jeringa en el recipiente para el material de desecho para evitar dañarse con la aguja.



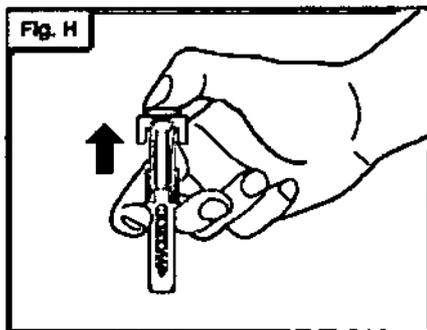
LUIS ALBERTO CRESTA  
DIRECTOR TÉCNICO  
D.N.I. 13.336.789  
APODERADO

SANTIAGO GRAZIANO SOLA  
FARMACÉUTICO  
CO-DIRECTOR TÉCNICO  
DNI 25.070.815

- Una vez que ha presionado el émbolo hasta el interior, continúe haciendo presión sobre el émbolo para asegurarse de que ha inyectado todo el medicamento antes de retirar la aguja de la piel.
- Continúe presionando el émbolo hasta el interior a medida que retira la aguja de la piel en el mismo ángulo en que es insertada (véase Figura G).



- Si después de insertar la aguja no puede presionar el émbolo, debe eliminar la jeringa prellenada en un contenedor de objetos punzantes y utilizar una nueva jeringa (empezando de nuevo desde el paso 2). Si todavía tiene dificultad, deberá consultar con su médico.
- Una vez que ha retirado la aguja por completo de la piel, puede liberar el émbolo; permitiendo que la cubierta proteja la aguja (véase Figura H).



- Si observa gotas de sangre en el sitio de la inyección, utilice un algodón o una gasa estéril para hacer presión en ese lugar durante aproximadamente 10 segundos.
- No frote el sitio de inyección.

CS

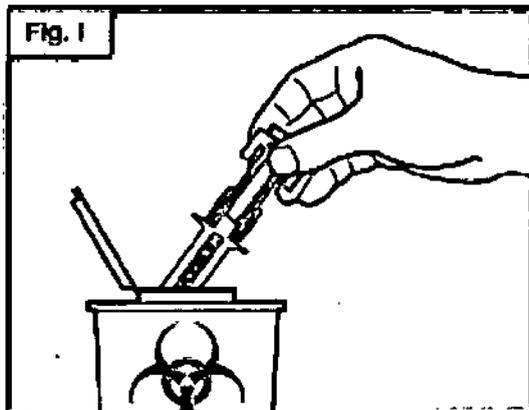
LUIS ALBERTO CRESTA  
DIRECTOR TÉCNICO  
D.N.I.: 13.336.789  
APODERADO

Revisión Julio 2014: ORIGINAL.

SANTIAGO GRAZIANO SOLA  
FARMACÉUTICO  
CO-DIRECTOR TÉCNICO  
DNI 25.070.815

**Paso 7. Elimine la jeringa**

- No intente colocar el capuchón nuevamente en la jeringa.
- Elimine las jeringas utilizadas en un recipiente para el material de desecho (véase Figura D).



No elimine las jeringas utilizadas o el recipiente para el material de desecho en un cesto, ni las recicle.

Siempre mantenga el recipiente de eliminación a prueba de pinchazos fuera del alcance de los niños.

**Instrucciones para el paciente en referencia a las reacciones de hipersensibilidad (también conocidas como anafilaxia, en caso de ser graves)**

Si experimenta síntomas tales como, pero no limitados a erupción cutánea, prurito, escalofríos, inflamación de rostro, labios, lengua o garganta, dolor de pecho, sibilancias, dificultad para respirar o para tragar, o siente mareos o se desmaya en cualquier momento después de la inyección de Actemra, solicite asistencia médica urgente de inmediato.

**Instrucciones para el paciente en referencia a la identificación y el tratamiento temprano para limitar el riesgo de infecciones graves**

Esté alerta a los primeros signos de infección, tales como:

- Dolor corporal, fiebre, escalofríos.
- Tos, molestias/opresión en el pecho, falta de aire.

*CS*

LUIS ALBERTO CRESTA  
DIRECTOR TÉCNICO  
D.N.I.: 13.336.789  
APODERADO

*SM*  
SANTIAGO GRAZIANO SOLA  
FARMACÉUTICO  
CO-DIRECTOR TÉCNICO  
DNI 25.070.815

6194



- Irritación, calor, inflamación infrecuente de la piel y de las articulaciones.
- Dolor abdominal/sensibilidad y/o cambio en la función intestinal

Si sospecha que podría estar desarrollando una infección, comuníquese con su médico y solicite atención médica de inmediato.

Si tiene alguna inquietud o pregunta acerca de la jeringa, consulte con su médico para mayor información.

Ante cualquier inconveniente con el producto, el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234.

Fecha de última revisión: Julio 2014.

NP + O (ADACTA) + RI + EMA + ANMAT C004/13 y rcp + CDS: 8.0C + 9.0C + 10.0C + 11.0S.

CR

LUIS ALBERTO CRESTA  
DIRECTOR TÉCNICO  
D.N.I.: 13.336.789  
APODERADO

SANTIAGO GRAZIANO SOLA  
FARMACÉUTICO  
CO-DIRECTOR TÉCNICO  
DNI 25.070.815



**Tarjeta de Alerta del Paciente de Actemra subcutáneo**

Esta Tarjeta de alerta del paciente contiene información importante que necesita conocer antes de administrarle y durante el tratamiento con Actemra.

- Muestre esta tarjeta a cualquier médico implicado en el cuidado de su salud.
- Para más datos lea el Prospecto Información para el paciente de Actemra.

**Infecciones**

Actemra incrementa el riesgo de contraer infecciones que pueden volverse graves si no son tratadas.

- No debe ser tratado con Actemra si padece una infección grave.
- Debe someterse a las pruebas de tuberculosis antes del tratamiento con Actemra.
- Antes de comenzar el tratamiento con Actemra, informe a su médico si necesita ponerse alguna vacuna.
- Si tiene alguna infección de cualquier tipo (incluso un resfrío común) en el momento del tratamiento, la inyección debe ser retrasada hasta que se encuentre mejor.
- Contáctese con su médico inmediatamente si tiene síntomas como fiebre, tos persistente, pérdida de peso, dolor o inflamación de garganta, silbidos en el pecho, dificultad para respirar, enrojecimiento o hinchazón de las ampollas cutáneas, lagrimeo, heridas, debilidad o cansancio grave.

**Complicaciones de la Diverticulitis**

Los pacientes en tratamiento con Actemra pueden desarrollar complicaciones en la enfermedad de diverticulitis que pueden volverse graves si no son tratadas.

- Contáctese con su médico inmediatamente si tiene dolor de estómago, cólicos o si observa sangre en la materia fecal.

**Fechas del tratamiento con Actemra:**

Inicio: .....

Ultimo tratamiento: .....

- Quando vaya al médico asegúrese de llevar anotados los nombres de todos los demás medicamentos que esté tomando.

Nombre del paciente:

.....

Nombre del médico:

.....

Teléfono del médico:

.....

Guarde esta tarjeta durante tres meses después de la última dosis de Actemra subcutáneo, ya que los efectos adversos pueden aparecer un tiempo después de la última dosis de Actemra.

Fecha de última revisión: Julio 2014.

NP + O (ADACTA) + RI + EMA + ANMAT C004/13 y rep + CDS: 8.0C + 9.0C + 10.0C + 11.0S.


 LUIS ALBERTO CRESTA  
 DIRECTOR TÉCNICO  
 D.N.I.: 13.336.789  
 APODERADO

Revisión Julio 2014: ORIGINAL.

  
 SANTIAGO GRAZIANO SOLA  
 FARMACÉUTICO  
 CO-DIRECTOR TÉCNICO  
 DNI 25.070.815