República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Disposición

Número: DI-2019-9771-APN-ANMAT#MSYDS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 3 de Diciembre de 2019

Referencia: EX-2019-02035849-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2019-02035849-APN-DGA#ANMAT del Registro de esta 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 la autorización de nuevas indicaciones, prospecto e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada ACTEMRA SC / TOCILIZUMAB, Forma farmacéutica: SOLUCION INYECTABLE, aprobada por Certificado N° 55.239.

Que la documentación presentada se encuadra dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos Nº 16.463, Decreto Nº 150/92.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos 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 en PV-2019-86716246-APN-DERM#ANMAT obra el informe técnico de evaluación favorable de la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por el Decreto Nro. 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello,

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE

MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Autorízanse a la firma PRODUCTOS ROCHE S.A.Q.e.I. las nuevas indicaciones, prospecto e información para el paciente presentados para la Especialidad Medicinal denominada ACTEMRA SC / TOCILIZUMAB, Forma farmacéutica: SOLUCION INYECTABLE, aprobada por Certificado N° 55.239.

ARTÍCULO 2°.- Acéptese el texto del Anexo de Autorización de Modificaciones que figura como documento IF-2019-96522088-APN-DECBR#ANMAT; el que deberá ser anexado al certificado de autorización correspondiente.

ARTÍCULO 3°.- Acéptese el texto de prospectos que consta en el Anexo IF-2019-96522373-APN-DECBR#ANMAT.

ARTÍCULO 4°.- Acéptese el texto de información para el paciente que consta en el Anexo IF-2019-96522333-APN-DECBR#ANMAT.

ARTICULO 5°.- Regístrese; por la Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y Anexos, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica. Cumplido, archívese.

EX-2019-02035849-APN-DGA#ANMAT

Digitally signed by BELLOSO Waldo Horacio
Date: 2019.12.03 10:12:50 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Waldo HORACIO BELLOSO
SubAdministrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2019.12.03 10:12:57 -03:00

ANEXO DE AUTORIZACION DE MODIFICACIONES

La Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autoriza a la firma PRODUCTOS ROCHE S.A.Q.eI. la modificación de los datos característicos correspondientes al Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 55.239 de acuerdo con los datos que figuran en tabla al pie, del producto:

Nombre comercial/ Genérico/s: ACTEMRA SC / TUCILIZUMAB

Forma farmacéutica: SOLUCION INYECTABLE

DATO IDENTIFICATORIO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
INDICACIONES	DI-2018-1361-APN-ANMAT#MSYDS	-Artritis idiopática juvenil sistémica (AIJs): Actemra está indicado para el tratamiento de artritis idiopática juvenil sistémica (AIJs) activa en pacientes desde 1 año de edad o mayores, que no han respondido adecuadamente a tratamientos anteriores con AINEs y corticoides sistémicos. Actemra puede ser administrado como monoterapia (en caso de intolerancia a MTX o cuando el tratamiento con MTX no es adecuado) o en combinación con MTX.

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

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

EX-2019-02035849-APN-DGA#ANMAT

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2019-96522088-APN-DECBR#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 25 de Octubre de 2019

Referencia: EX 2019 02035849 ANEXO

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 2 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2019.10.25 20:48:58 -03:00

Patricia Ines Aprea
Jefe I
Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2019.10.25 20:48:58 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO
INFORMACIÓN PARA EL PROFESIONAL
(Adaptado a la Disposición ANMAT N° 5904/96)

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, inhibidor de interleucina.

Indicaciones

Artritis reumatoidea (AR)

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

- El tratamiento de artritis reumatoidea (AR) grave, activa y progresiva en adultos no tratados previamente con MTX.

- El tratamiento de la AR activa de moderada a grave en pacientes adultos con respuesta inadecuada o intolerancia a un tratamiento previo con uno o más fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAMEs) o con antagonistas del factor de necrosis tumoral (TNF).

En estos pacientes Actemra puede ser administrado como monoterapia en caso de intolerancia a MTX o cuando el tratamiento continuado con MTX es inadecuado.

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

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TECNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

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.

Artritis idiopática juvenil sistémica (AIJs)

Actemra está indicado para el tratamiento de artritis idiopática juvenil sistémica (AIJs) activa en pacientes desde 1 año de edad o mayores, que no han respondido adecuadamente a tratamentos anteriores con AINEs y corticoides sistémicos.

Actemra puede ser administrado como monoterapia (en caso de intolerancia a MTX o cuando el tratamiento con MTX no es adecuado) o en combinación con MTX.

Artritis idiopática juvenil poliarticular (AIJp)

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

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

Arteritis de células gigantes (ACG)

Actemra está indicado para el tratamiento de arteritis de células gigantes (ACG) en pacientes adultos.

Características farmacológicas – Propiedades

Código ATC: L04A C07.
Grupo farmacoterapéutico: Agentes inmunosupresores, inhibidores de interleucina.

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

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TECNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

IF-2019-04928373-APN-DERNM#ANMAT
Página 34 de 597

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 Actemra, se observaron reducciones rápidas de la proteína C reactiva (PCR), la velocidad de sedimentación globular (VSG), el amiloide A sérico (AAS) y fibrinógeno. En forma coherente con el efecto sobre los reactantes de la fase aguda, el tratamiento con Actemra 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 Actemra de los efectos impulsados por la IL-6 sobre la producción de hepcidina para incrementar la disponibilidad del hierro. En pacientes tratados con Actemra, se registraron disminuciones de los niveles de PCR dentro de los valores normales a la segunda semana y las reducciones se mantuvieron mientras duraba el tratamiento.

En el ensayo clínico de ACG: WA28119, se observaron disminuciones rápidas similares en PCR y VSG junto con ligeros incrementos en la concentración media de hemoglobina corpuscular. En voluntarios sanos a los que se administró Actemra 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 2 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 han mostrado un descenso comparable a los voluntarios sanos, en el recuento absoluto de neutrófilos después de la administración de Actemra (*véase Reacciones adversas).*

AR

Uso intravenoso

Eficacia clínica

Se ha evaluado la eficacia de Actemra para aliviar los signos y síntomas de artritis reumatoidea en cinco ensayos aleatorizados, doble-ciego, multicéntricos. Los ensayos I a V incluyeron a pacientes ≥ 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.

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

ANDREA K. MARGARITIS
CO-DIRECTORA TECNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

IF-2019-04508373-APN-DNPM#ANMAT

En el ensayo I, Actemra 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, Actemra se administró por vía intravenosa cada 4 semanas en combinación con otros FAMEs frente a placebo y otros FAMEs. El objetivo primario de los cinco estudios fue la proporción de pacientes que alcanzó respuesta ACR20 a 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 había recibido nunca MTX. Se administraron dosis de 8 mg/kg de Actemra cada cuatro semanas como monoterapia. El grupo de comparación recibió MTX semanal (dosis ajustada desde 7,5 mg a un máximo de 20 mg por semana durante un período de ocho semanas).

En el ensayo II, un estudio de dos años con análisis planificados en las semanas 24, 52 y 104, se evaluaron 1.196 pacientes con una respuesta clínica inadecuada a MTX. Se administraron dosis de 4 u 8 mg/kg de Actemra o placebo cada cuatro semanas como terapia ciega durante 52 semanas en combinación con MTX estable (de 10 mg a 25 mg semanales). Después de 52 semanas todos los pacientes pudieron recibir tratamiento abierto con Actemra 8 mg/kg.

De los pacientes que completaron el estudio, el 86% de los que inicialmente fueron asignados al grupo placebo + MTX recibió tratamiento abierto con Actemra 8 mg/kg en el segundo año. El objetivo primario en la semana 24 fue la proporción de pacientes que alcanzaron respuesta ACR20. Entre las semanas 52 y 104, los objetivos co-primarios fueron la prevención del daño articular y la mejora de la función física.

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

En el ensayo IV se 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 Actemra o placebo cada cuatro semanas, en combinación con FAMEs estables.

En el ensayo V se evaluaron 499 pacientes con una respuesta clínica inadecuada o intolerancia a uno o más tratamientos antagonistas del TNF. Esta terapia se suspendió antes de la aleatorización. Se administraron dosis de 4 u 8 mg/kg de Actemra o placebo cada cuatro semanas, en combinación con MTX estable (de 10 mg a 25 mg semanales). El criterio de valoración primario para los estudios III a V fue la proporción de pacientes que alcanzaron una respuesta ACR20 a la semana 24.

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

Respuesta clínica
En todos los ensayos, los pacientes tratados con Actemra 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 Actemra 8 mg/kg frente al comparador activo MTX.

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

ANDREA [illegible]
CO-DIRECTORA TECNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

IF-2019-06508273-APN-DNPM#ANMAT
Página 66 de 597

El efecto del tratamiento fue similar en los pacientes independientemente del 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. En los ensayos de extensión abiertos I a V, se han registrado respuestas duraderas continuadas durante más de 3 años.

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

Los pacientes de los estudios I a 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 Actemra frente a los controles (1,3-2,1). La proporción de pacientes que alcanzó una remisión clínica DAS28 (DAS28 < 2,6), a las 24 semanas, fue significativamente mayor en los que recibieron Actemra (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 alcanzó 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 alcanzó remisión en el DAS28 (DAS28 < 2,6) fue significativamente mayor (31% frente al 16%, respectivamente) en aquéllos que recibieron Actemra 8 mg/kg más FAMEs que en los tratados con Actemra 4 mg/kg más FAMEs ($p < 0,0001$).

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

ANDREA R... BRIDE
CO-DIRECTORA TECNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

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

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

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 Actemra y metotrexato, el 14% de los pacientes alcanzó una respuesta clínica mayor (mantenimiento de la respuesta ACR70 durante 24 semanas o más).

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

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TECNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

IF-2019-04928373-APN-DNPM#ANMAT
Página 68 de 597

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 Actemra 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 Actemra 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 Actemra 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

	PBO + MTX (+opción de TCZ desde la semana 16)	**TCZ 8 mg/kg + MTX**
Cambios a partir de la línea de base a la semana 52		
N	294	353
Puntuación total de *Sharp-Genant*	1,17	0,25
Puntuación de erosión	0,76	0,15
Puntuación de EEA	0,41	0,10
Cambios desde la semana 52 a la semana 104		
N	294	353
Puntuación total de *Sharp-Genant*	0,79	0,12
Puntuación de erosión	0,48	0,07
Puntuación de EEA	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 TECNICO
D.N.I.: 13.336.789
APODERADO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TECNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

IF-2019-04928373-APN-DNPM#ANMAT
Página 79 de 497

Después de un año de tratamiento con Actemra más MTX, el 85% de los pacientes (n = 348) no presentó 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) ($p \leq 0,0001$). 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 manifestó progresión entre las semanas 52 y 104.

Resultados relacionados con la salud y la calidad de vida
Los pacientes tratados con Actemra comunicaron una mejora en todos los resultados notificados: Cuestionario de evaluación de la salud, Índice de Discapacidad (HAQ-DI), Formulario 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 los que recibieron 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 de la puntuación total individual de > 0,25) fue significativamente más elevada que la de 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 Actemra 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 Actemra 8 mg/kg más MTX (-0,61).

Niveles de hemoglobina
Se comprobaron mejoras estadísticamente significativas en los niveles de hemoglobina con Actemra en comparación con los FAMEs ($p < 0,0001$) en la semana 24. Los niveles medios de hemoglobina aumentaron 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.

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

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

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TECNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

IF-2019-06908373-APN-DECBRAMMT
Página 8 de 597

Tabla 3. Resultados de eficacia para el ensayo (WA19924)

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

[a] El valor de p está ajustado por región y duración de AR para todas las variables y adicionalmente todos los valores basales para todas las variables.
[b] Imputación de no respondedores usado para datos que faltan. Multiplicidad controlada mediante el procedimiento de *Bonferroni-Holm.*

El perfil clínico global de eventos adversos fue similar entre Actemra y adalimumab. La proporción de pacientes con reacciones adversas graves fue equilibrada entre los grupos de tratamiento (Actemra 11,7% comparado con adalimumab 9,9%). Las reacciones adversas medicamentosas en el grupo de Actemra concordaron con el perfil de seguridad conocido de Actemra y la frecuencia de las reacciones adversas notificadas fue similar en comparación con la Tabla 5. Se informó en el grupo de Actemra 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 fueron superiores con Actemra en comparación con adalimumab.

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

ANDREA R. MARCARIDE
CO-DIRECTORA TECNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

IF-2019-06502373-APN-DNPM#MT
Página 91 de 497

Cuatro pacientes (2,5%) en el grupo de Actemra y dos (1,2%) en el grupo de adalimumab experimentaron una disminución en el recuento de neutrófilos de grados 3 o 4 según los Criterios de Toxicidad Común (CTC). Once pacientes (6,8%) en el grupo de Actemra y 5 (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 Actemra y 0,19 mmol/litro (7 mg/dl) para los del grupo de adalimumab. La seguridad observada en el grupo de tocilizumab concordó con el perfil de seguridad conocido de Actemra y no se observaron reacciones adversas al medicamento nuevas o inesperadas *(véase Tabla 5)*.

AR

Uso subcutáneo

Eficacia clínica
Se ha evaluado la eficacia de Actemra administrado por vía subcutánea para aliviar los signos y síntomas de la artritis reumatoidea 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 comienzo del estudio.

El cambio de 8 mg/kg vía intravenosa una vez cada 4 semanas a 162 mg vía subcutánea una vez por semana altera la exposición en el paciente. La medida varía con el peso corporal del paciente (aumentando en aquéllos de bajo peso corporal y disminuyendo en los de alto peso corporal) pero el resultado clínico coincide 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 Actemra por vía subcutánea, 1 vez por semana u 8 mg/kg de Actemra 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.

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

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TECNICA
D.N.I.: 16.139.067
APODERADA

IF-2019-06502373-APN-DNPM#MSAL

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

	SC-I[a]	
	TCZ s.c. 162 mg cada semana + FAMEs N = 558	**TCZ i.v. 8 mg/kg + FAMEs N = 537**
ACR20		
Semana 24	69,4%	73,4%
Diferencia ponderada (IC 95%)	-4,0 (-9,2, 1,2)	
ACR50		
Semana 24	47,0%	48,6%
Diferencia ponderada (IC 95%)	-1,8 (-7,5; 4,0)	
ACR70		
Semana 24	24,0%	27,9%
Diferencia ponderada (IC 95%)	-3,8 (-9,0; 1,3)	
Cambio en DAS28 (media ajustada)		
Semana 24	-3,5	-3,5
Diferencia en la media ajustada (IC 95%)	0 (-0,2; 0,1)	
DAS28 < 2,6		
Semana 24	38,4%	36,9%
Diferencia ponderada (IC 95%)	0,9 (-5,0; 6,8)	
Respuesta EULAR (%)		
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 TECNICO
D.N.I.: 13.336.789
APODERADO

ANDREA R. MARCARIDE
CO-DIRECTORA TECNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

IF-2019-04902373-APN-DECBRAMNM-ECABRAMNM

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 Actemra 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, de moderada a grave, que manifestaron 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 Actemra s.c., 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 Actemra 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 Actemra intravenoso.

En el ensayo SC-II en la semana 24 en pacientes tratados con Actemra 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 el grupo de tocilizumab subcutáneo y de 6,6 en el de placebo. En la semana 24 hubo una reducción significativa del DAS28 de 3,1 en el grupo de tocilizumab subcutáneo y de 1,7 en el de 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 ≥ 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.

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

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

IF-2019-06908373-APN-DERNM#AMAT

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

AIJs

Uso subcutáneo

Eficacia clínica
Se realizó un estudio (WA28118) farmacocinético/farmacodinámico y de seguridad de 52 semanas, abierto, multicéntrico en pacientes pediátricos con AIJs, de 1 a 17 años de edad, para determinar la dosis subcutánea de Actemra adecuada para lograr unos perfiles farmacocinéticos/farmacodinámicos y de seguridad comparables a la administración por vía intravenosa.

Los pacientes elegibles recibieron Actemra dosificado según el peso corporal (PC), en pacientes que pesan ≥ 30 kg (n = 26) se les administró una dosis de 162 mg de Actemra cada semana (CS) y en pacientes que pesan menos de 30 kg (n = 25) se les administró una dosis de 162 mg de Actemra cada 10 días (C10D; n = 8) o cada 2 semanas (C2S) durante 52 semanas. De estos 51 pacientes, 26 (51%) no habían recibido tratamiento previo con Actemra y 25 (49%) habían recibido Actemra intravenoso y se cambiaron a Actemra subcutáneo al inicio del estudio.

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

AIJp

Uso subcutáneo

Eficacia clínica
Se realizó un estudio farmacocinético/farmacodinámico y de seguridad de 52 semanas, abierto, multicéntrico en pacientes pediátricos con AIJp, de 1 a 17 años de edad, para determinar la dosis subcutánea de Actemra adecuada que lograra unos perfiles farmacocinéticos/farmacodinámicos y de seguridad comparables a la administración por vía intravenosa.

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

ANDREA [illegible]
CO-DIRECTORA TECNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

IF-2019-06502373-APN-DNPM#ANMAT

Los pacientes elegibles recibieron tocilizumab dosificado según el peso corporal (PC), en pacientes que pesaban ≥ 30 kg (n = 25) se les administró una dosis de 162 mg de Actemra cada 2 semanas (C2S) y en pacientes que pesaban menos de 30 kg (n = 27) se les administró una dosis de 162 mg de Actemra cada 3 semanas (C3S) durante 52 semanas. De estos 52 pacientes, 37 (71%) no habían recibido tratamiento previo con Actemra y 15 (29%) habían recibido Actemra intravenoso y se cambiaron a Actemra subcutáneo al inicio del estudio.

Los regímenes de Actemra subcutáneo de 162 mg C3S para pacientes que pesen menos de 30 kg y 162 mg C2S para pacientes que pesen ≥ 30 kg, respectivamente, proporcionan una exposición farmacocinética y unas respuestas farmacodinámicas para respaldar los resultados de eficacia y seguridad similares a los obtenidos con los regímenes aprobados de Actemra intravenoso en pacientes con AIJp.

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

ACG

Uso subcutáneo

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

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

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

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

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

ANDREA [illegible]
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

IF-2019-04502373-APN-DECBRAMMT

La duración del tratamiento con glucocorticoides durante el cribado y antes del inicio de la administración del tratamiento con Actemra (o placebo) fue similar en los 4 grupos de tratamiento *(véase Tabla 5).*

Tabla 5. Duración del tratamiento con corticosteroides durante la visita de selección en el ensayo WA28119

	Placebo + 26 semanas de reducción gradual de prednisona N=50	**Placebo + 52 semanas de reducción gradual de prednisona N=51**	**Actemra s.c. 162mg semanal + 26 semanas de reducción gradual de prednisona N=100**	**Actemra s.c. 162 mg quincenal + 26 semanas de reducción gradual de prednisona N=49**
Duración (días)				
Media (DE)	35,7 (11,5)	36,3 (12,5)	35,6 (13,2)	37,4 (14,4)
Mediana	42,0	41,0	41,0	42,0
Mín - Máx	6 - 63	12 – 82	1 - 87	9 - 87

Se alcanzó el objetivo de eficacia primario del ensayo, evaluado por la proporción de pacientes que lograron la remisión sostenida libre de esteroides en la semana 52, comparando el grupo de pacientes tratados con Actemra más 26 semanas de reducción gradual de prednisona con el grupo de pacientes tratados con placebo más 26 semanas de reducción gradual de prednisona *(véase Tabla 6).*

Se alcanzó el objetivo de eficacia secundario del ensayo, también basado en la proporción de pacientes que lograron la remisión sostenida libre de esteroides en la semana 52, comparando tocilizumab más 26 semanas de reducción gradual de prednisona con placebo más 52 semanas de reducción gradual de prednisona *(véase Tabla 6).*

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

El porcentaje de pacientes que alcanzan la remisión sostenida en la semana 52, se muestran en la Tabla 6.

Variables secundarias
La evaluación del tiempo hasta el primer brote de ACG mostró un riesgo significativamente menor de brote para el grupo semanal de Actemra subcutáneo en comparación con los grupos de placebo más 26 semanas y placebo más 52 semanas de reducción gradual de prednisona; y para el grupo de Actemra subcutáneo quincenal comparado con placebo más 26 semanas de reducción gradual de prednisona (cuando se comparó con un nivel de significación de 0,01).

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

ANDREA R. MARCARIDE
CO-DIRECTORA TECNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

IF-2019-06902373-APN-DNPM#ANMAT

La dosis semanal subcutánea de Actemra también mostró una disminución clínicamente significativa en el riesgo de brote comparado con placebo más 26 semanas de reducción gradual de prednisona en pacientes que ingresaron en el ensayo con ACG recurrente, así como aquellos con enfermedad de inicio reciente *(véase Tabla 6)*.

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

Tabla 6. Resultados de eficacia del ensayo WA28119

	Placebo + 26 semanas de reducción gradual de prednisona **N=50**	**Placebo + 52 semanas de reducción gradual de prednisona** **N=51**	**Actemra s.c. 162 mg semanal + 26 semanas de reducción gradual de prednisona** **N=100**	**Actemra s.c. 162 mg quincenal + 26 semanas de reducción gradual de prednisona** **N=49**
Objetivo primario				
Remisión mantenida (grupos Tocilizumab vs Placebo + 26)[d]				
Respondedores en la semana 52, n (%)	7 (14%)	9 (17,6%)	56 (56%)	26 (53,1%)
Diferencia de proporciones no ajustadas (IC del 99,5%)	N/A	N/A	42%[a] (18,00; 66,00)	39,06%[a] (12,46; 65,66)
Objetivo secundario principal				
Remisión mantenida (grupos Tocilizumab vs Placebo + 52)				
Respondedores en la semana 52, n (%)	7 (14%)	9 (17,6%)	56 (56%)	26 (53,1%)
Diferencia de proporciones no ajustadas (IC del 99,5%)	N/A	N/A	38,35%[a] (17,89; 58,81)	35,41%[b] (10,41; 60,41)

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

ANDREA [illegible]
CO-DIRECTORA TECNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

IF-2019-06908373-APN-DNPM#MT

Tabla 6. Resultados de eficacia del ensayo WA28119 (continuación)

	Placebo + 26 semanas de reducción gradual de prednisona N=50	Placebo + 52 semanas de reducción gradual de prednisona N=51	Actemra s.c. 162 mg semanal + 26 semanas de reducción gradual de prednisona N=100	Actemra s.c. 162 mg quincenal + 26 semanas de reducción gradual de prednisona N=49
Otros objetivos secundarios				
Tiempo hasta el primer brote[e] de ACG (grupos Tocilizumab vs Placebo + 26) HR (IC del 99%)	N/A	N/A	0,23[a] (0,11; 0,46)	0,28[b] (0,12; 0,66)
Tiempo hasta el primer brote[e] de ACG (grupos Tocilizumab vs Placebo + 52) HR (IC del 99%)	N/A	N/A	0,39[b] (0,18; 0,82)	0,48 (0,20; 1,16)
Tiempo hasta el primer brote[e] de ACG (Pacientes recurrentes, grupos Tocilizumab vs Placebo + 26) HR (IC del 99%)	N/A	N/A	0,23[c] (0,09; 0,61)	0,42 (0,14; 1,28)
Tiempo hasta el primer brote[e] de ACG (Pacientes recurrentes, grupos Tocilizumab vs Placebo + 52) HR (IC del 99%)	N/A	N/A	0,36 (0,13; 1,00)	0,67 (0,21; 2,10)
Tiempo hasta el primer brote[e] de ACG (Casos de nueva aparición, grupos Tocilizumab vs Placebo + 26) HR (IC del 99%)	N/A	N/A	0,25[c] (0,09; 0,70)	0,20[c] (0,05; 0,76)
Tiempo hasta el primer brote[e] de ACG (Pacientes recurrentes, grupos Tocilizumab vs Placebo + 52) HR (IC del 99%)	N/A	N/A	0,44 (0,14; 1,32)	0,35 (0,09; 1,42)
Dosis acumulada de glucocorticoides (mg)				
Mediana en la semana 52, grupos Tocilizumab vs Placebo + 26)[f]	3.296,00	N/A	1.862,00[a]	1.862,00[b]
Mediana en la semana 52, grupos Tocilizumab vs Placebo + 52)[f]	N/A	3.817,50	1.862,00[a]	1.862,00[a]

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

ANDREA R. MANGABEIRA
CO-DIRECTORA TECNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

Tabla 6. Resultados de eficacia del ensayo WA28119 (continuación)

	Placebo + 26 semanas de reducción gradual de prednisona N=50	Placebo + 52 semanas de reducción gradual de prednisona N=51	Actemra s.c. 162 mg semanal + 26 semanas de reducción gradual de prednisona N=100	Actemra s.c. 162 mg quincenal + 26 semanas de reducción gradual de prednisona N=49
Objetivos exploratorios				
Tasa de recaída anual , semana 52[g]	1,74	1,30	0,41	0,67
Mediana (DE)	(2,18)	(1,84)	(0,78)	(1,10)

[a] p<0,0001.
[b] p<0,005 (umbral de significación para las pruebas de superioridad del objetivo primario y del objetivo principal secundario).
[c] Valor p descriptivo <0,005.
[d] **Brote: recurrencia de los signos o síntomas de la ACG y/o VSG ≥30 mm/h.** Aumento de la dosis de prednisona requerida.
Remisión: ausencia de brote y normalización del PCR.
Remisión sostenida: remisión de la semana 12 a la semana 52. Los pacientes deben adherirse al protocolo establecido para la reducción gradual de prednisona.
[e] Análisis del tiempo (en días) entre la remisión clínica y el primer brote de la enfermedad.
[f] Los valores de p se determinan utilizando el análisis de *Van Elteren* para datos no paramétricos.
[g] No se ha realizado análisis estadístico.
N/A= No aplica; HR=*Hazard Ratio*; IC=Intervalo de Confianza.

Resultados de calidad de vida

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

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

ANDREA RIVA
CO-DIRECTORA TECNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

RF-2019-06502373-APN-DERAMNT

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

Se calcularon las puntuaciones del cambio FACIT-Fatiga desde el inicio hasta la semana 52 para todos los grupos. La media [DE] de las puntuaciones del cambio fueron las siguientes: Actemra semanal más 26 semanas de reducción gradual de prednisona 5,61 [10,115], Actemra quincenal más 26 semanas de reducción gradual de prednisona 1,81 [8,836], placebo más 26 semanas de reducción gradual de prednisona 0,26 [10,702] y placebo más 52 semanas de reducción gradual de prednisona -1,63 [6,753].

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

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

Propiedades farmacocinéticas

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

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

ANDREA [illegible]
CO-DIRECTORA TECNICA
D.N.I. 18.139.067
APODERADA

IF-2019-06508373-APN-DNPM#MT

Uso intravenoso

Absorción
Se determinó la farmacocinética de Actemra usando un análisis de farmacocinética poblacional en una base de datos compuesta por 3.552 pacientes con artritis reumatoidea tratados con una infusión de una hora de 4 u 8 mg/kg de Actemra cada 4 semanas durante 24 semanas o con 162 mg de Actemra administrados por vía subcutánea una vez por semana o cada dos semanas durante 24 semanas.

Los siguientes parámetros son válidos para una dosis de 8 mg/kg de Actemra administrados cada 4 semanas: los valores medios previstos (± DE) en equilibrio fueron de área bajo la curva (ABC) = 38.000 ± 13.000 h·µg/ml, concentración mínima ($C_{mín}$) = 15,9 ± 13,1 µg/ml y concentración máxima ($C_{máx}$) = 182 ± 50,4 µg/ml de tocilizumab. Los cocientes de acumulación para ABC y $C_{máx}$ fueron pequeños, de 1,32 y 1,09, respectivamente. Este cociente de acumulación fue mayor para la $C_{mín}$ (2,49), 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 $C_{máx}$ y después de 8 y 20 semanas para el ABC y la $C_{mín}$, respectivamente.

El ABC, la $C_{mín}$ y la $C_{máx}$ de Actemra aumentaron con el incremento del peso corporal. Para un peso corporal ≥ 100 kg, los valores medios previstos (±DE), en equilibrio de ABC, C_{min} y $C_{máx}$ de Actemra fueron de 50.000±16.800 µg·h/ml, 24,4 ± 17,5 µg/ml y 226 ± 50,3 µg/ml, respectivamente, los cuales son mayores que los valores de exposición media de los pacientes (es decir, cualquier peso corporal) indicados anteriormente. La curva dosis-respuesta para tocilizumab se aplana a mayor exposición, resultando en una menor ganancia de eficacia por cada incremento en la concentración de Actemra, de manera que no se demostró mayor eficacia clínicamente significativa en pacientes tratados con > 800 mg de Actemra. Por lo tanto, no se recomiendan dosis de Actemra superiores a 800 mg en infusión en pacientes que pesen ≥ 100 kg (*véase Posología y formas de administración*).

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

Distribución
En pacientes con artritis reumatoidea, el volumen central de distribución fue de 3,72 litros y el volumen periférico de distribución fue de 3,35 litros. Esto resulta en un volumen de distribución en equilibrio de 7,07 litros.

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

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTOR TECNICO
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

IF-2019-04528373-APN-DERNM#MAT

Eliminación
Después de la administración intravenosa, Actemra presenta una eliminación bifásica de la circulación. El clearance total de Actemra 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 poblacional y fue de 9,5 ml/hora. El clearance no lineal dependiente de la concentración desempeña una función importante en concentraciones bajas de Actemra. Una vez saturada la vía de clearance no lineal, en concentraciones mayores de Actemra, la eliminación viene determinada fundamentalmente por el clearance lineal.

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

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

Uso subcutáneo

La farmacocinética de Actemra se determinó usando un análisis farmacocinético poblacional de una base de datos compuesta de 3.552 pacientes con artritis reumatoidea tratados con 162 mg por vía subcutánea cada semana, 162 mg por vía subcutánea cada dos semanas y/o 4 u 8 mg/kg por vía intravenosa cada 4 semanas durante 24 semanas.

Los parámetros farmacocinéticos de Actemra no se modificaron con el tiempo. Para la dosis de 162 mg administrada por vía subcutánea, cada semana, los valores medios previstos (±DE) en equilibrio, del área bajo la curva (ABC) semana 1, la $C_{mín}$ y la $C_{máx}$ de tocilizumab fueron 7.970 ± 3.432 µg·h/ml, 43,0 ± 19,8 µg/ml y 49,8 ± 21,0 µg/ml, respectivamente. El cociente de acumulación del ABC, la $C_{mín}$ y la $C_{máx}$ fue de 6,32; 6,30 y 5,27, respectivamente. El estado estacionario se alcanzó después de 12 semanas para el ABC, la $C_{mín}$ y la $C_{máx}$.

Para la dosis de 162 mg administrada por vía subcutánea, cada dos semanas, los valores medios previstos (±DE) en equilibrio, del ABC semana 2, la $C_{mín}$ y la $C_{máx}$ de Actemra fueron 3.430 ± 2.660 µg·h/ml, 5,7 ± 6,8 µg/ml, y 13,2 ± 8,8 µg/ml, respectivamente. El cociente de acumulación para el ABC, la $C_{mín}$ y la $C_{máx}$ fue de 2,67; 6,02 y 2,12, respectivamente. El estado estacionario se alcanzó después de 12 semanas para el ABC y la $C_{mín}$, y después de 10 semanas para la $C_{máx}$.

Absorción
Después de la dosificación subcutánea en pacientes con artritis reumatoidea, el tiempo para alcanzar las concentraciones séricas de Actemra $t_{máx}$ fue de 2,8 días. La biodisponibilidad para la formulación subcutánea fue de 79%.

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

ANDREA P. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TECNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

IF-2019-04908373-APN-DNPM#ANMAT

Eliminación
Para la administración subcutánea, la vida media ($t_{1/2}$) 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.

AIJs

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

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

Tabla 7. Valores medios previstos ± DE de los parámetros farmacocinéticos en estado estacionario después de la administración de la dosis subcutánea en pacientes con AIJs

Parámetros farmacocinéticos de Actemra	162 mg cada semana ≥ 30 kg	162 mg cada 2 semanas inferior a 30 kg
$C_{máx}$ (µg/ml)	99,8 ± 46,2	134 ± 58,6
$C_{mín}$ (µg/ml)	79,2 ± 35,6	65,9 ± 31,3
C_{media} (µg/ml)	91,3 ± 40,4	101 ± 43,2
$C_{máx}$ acumulada	3,66	1,88
$C_{mín}$ acumulada	4,39	3,21
C_{media} acumulada o ABC_{τ}*	4,28	2,27

* $_{\tau}$ = 1 semana o 2 semanas para las dos pautas posológicas subcutáneas, respectivamente.

Después de la dosificación subcutánea, aproximadamente el 90% del estado estacionario se alcanzó en la semana 12 para ambos regímenes cada semana y cada 2 semanas de 162 mg subcutáneos.

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

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

ANDREA FABIANA [illegible]
CO-DIRECTORA TECNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

EX-2019-04902373-APN-DNPM#ANMAT

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

Eliminación
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 farmacocinético de poblaciones y fue de 5,7 ml/h en pacientes pediátricos con artritis idiopática juvenil sistémica.

Después de la administración subcutánea, la $t_{½}$ efectiva de Actemra en pacientes con AIJs es de hasta 14 días para ambos regímenes cada semana y cada 2 semanas de 162 mg durante un intervalo de dosis en estado estacionario.

AIJp

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

Tabla 8. Valores medios previstos ± DE de los parámetros farmacocinéticos en estado estacionario después de la administración de la dosis subcutánea en pacientes con AIJp

Parámetros farmacocinéticos de Actemra	162 mg cada 2 semanas ≥ 30 kg	162 mg cada 3 semanas inferior a 30 kg
$C_{máx}$ (µg/ml)	29,4 ± 13,5	75,5 ± 24,1
$C_{mín}$ (µg/ml)	11,8 ± 7,08	18,4 ± 12,9
C_{media} (µg/ml)	21,7 ± 10,4	45,5 ± 19,8
$C_{máx}$ acumulada	1,72	1,32
$C_{mín}$ acumulada	3,58	2,08
C_{media} acumulada o ABC_{τ}*	2,04	1,46

* $_{\tau}$ = 2 semanas o 3 semanas para las dos pautas posológicas subcutáneas, respectivamente.

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

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TECNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

Después de la administración de la dosis intravenosa de 10 mg/kg (PC < 30 kg), aproximadamente el 90% del estado estacionario se alcanzó en la semana 12 y en la semana 16 para la dosis de 8 mg/kg (PC ≥ 30 kg). Después de la dosificación subcutánea, aproximadamente el 90% del estado estacionario se alcanzó en la semana 12 para ambas pautas posológicas cada 2 semanas y cada 3 semanas de 162 mg subcutáneos.

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

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

Eliminación

Los resultados del análisis farmacocinético poblacional en pacientes con AIJp confirmaron que el tamaño corporal impacta en el clearance lineal, por lo que debe tenerse en cuenta la dosificación en base al peso corporal *(véase Tabla 8).*

La $t_{1/2}$ efectiva de Actemra después de la administración subcutánea en pacientes con AIJp es de hasta 10 días para pacientes < 30 kg (162 mg subcutáneos cada 3 semanas) y hasta 7 días para los pacientes ≥ 30 kg (162 mg subcutáneos cada 2 semanas) durante un intervalo de dosis en estado estacionario. Después de la administración intravenosa, tocilizumab experimenta 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 farmacocinético de poblaciones y fue de 6,25 ml/h. El clearance no lineal dependiente de la concentración desempeña un papel importante a concentraciones bajas de tocilizumab. Una vez saturada la vía de clearance no lineal, a concentraciones mayores de tocilizumab, la eliminación viene determinada fundamentalmente por el clearance lineal.

ACG

Uso subcutáneo

La farmacocinética de Actemra en pacientes con ACG se determinó usando un modelo farmacocinético de población a partir de un conjunto de datos de análisis compuesto por 149 pacientes con ACG tratados con una dosis de 162 mg por vía subcutánea cada semana o con una dosis de 162 mg por vía subcutánea cada dos semanas. El modelo desarrollado tenía la misma estructura que el modelo de población farmacocinético desarrollado anteriormente basado en datos de pacientes con AR *(véase Tabla 9)*.

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

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TECNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

IF-2019-06908373-APN-DNPM#ANMAT
Página 26 de 57

Tabla 9. Parámetros medios predictivos farmacocinéticos en estado estacionario ± DE después de la dosificación por vía subcutánea en ACG

Parámetros farmacocinéticos de tocilizumab	Vía subcutánea	
	162 mg quincenales	162 mg semanales
$C_{máx}$ (µg/ml)	19,3 ± 12,8	73 ± 30,4
$C_{mín}$ (µg/ml)	11,1 ± 10,3	68,1 ± 29,5
C_{media} (µg/ml)	16,2 ± 11,8	71,3 ± 30,1
$C_{máx}$ acumulada	2,18	8,88
$C_{mín}$ acumulada	5,61	9,59
C_{media} acumulada o ABCτ	2,81	10,91

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

Basándose en la caracterización actual de la farmacocinética, se observaron concentraciones valle de Actemra en estado estacionario un 50% más altas en esta población en relación con las concentraciones medias en un conjunto grande de datos de la población con AR. Estas diferencias se producen por razones desconocidas. Las diferencias en la farmacocinética no van acompañadas de marcadas diferencias en los parámetros farmacodinámicos y, por lo tanto, se desconoce la relevancia clínica.

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

Absorción

En pacientes con ACG después de la dosificación por vía subcutánea, la $t_{½}$ de absorción se observó entorno a los 4 días. La biodisponibilidad en la formulación s.c. fue de 0,8. Los valores medios del $T_{máx}$ fueron de 3 días después de la dosis semanal de Actemra y de 4,5 días después de la dosis quincenal de Actemra.

Distribución

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

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

ANDREA [illegible]
CO-DIRECTORA TECNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

IF-2019-06508373-APN-DECBRAMNM
Página 87 de 597

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

En los pacientes con ACG, en el estado estacionario, la $t_{1/2}$ efectiva de Actemra varió entre 18,3 y 18,9 días para una pauta posológica semanal de 162 mg y entre 4,2 y 7,9 días para la pauta posológica quincenal de 162 mg. A altas concentraciones séricas, cuando el clearance total de Actemra está dominado por el clearance lineal, se obtuvo una $t_{½}$ efectiva de aproximadamente 32 días a partir de las estimaciones de los parámetros poblacionales.

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 Actemra. En los estudios de AR y ACG la mayoría de los pacientes del análisis de farmacocinética poblacional tenía una función renal normal o insuficiencia renal leve. Esta (clearance de creatinina basado en *Cockroft-Gault*) no tuvo impacto sobre la farmacocinética de Actemra.

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

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

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

Edad, sexo y etnia
Los análisis de farmacocinética poblacional en pacientes con AR y ACG demostraron que la edad, el sexo y la raza no afectaron la farmacocinética de Actemra. No se requiere ajuste de dosis para estos factores demográficos.

Los resultados del análisis farmacocinético poblacional en pacientes con AIJs y AIJp confirmaron que el tamaño corporal es la única covariable que tiene un impacto apreciable en la farmacocinética de Actemra incluyendo la eliminación y la absorción, por lo que debe tenerse en cuenta la dosificación en base al peso corporal *(véanse Tablas 7 y 8).*

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

ANDREA P. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TECNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

IF-2019-04502373-APN-DNPM#ANMAT

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, genotoxicidad y toxicidad para la reproducción y el desarrollo.

No se realizaron estudios de carcinogenicidad, 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. Esta información no sugiere un riesgo relevante para la iniciación y la progresión del cáncer bajo tratamiento con Actemra. Además, no se observaron lesiones proliferativas en un estudio crónico, de 6 meses, de toxicidad en 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 Actemra. No se observaron efectos sobre los órganos endócrinos activos y del aparato reproductor en un estudio de toxicidad crónica en monos *cynomolgus* y el rendimiento reproductor no se alteró en ratones deficitarios en IL-6. Se comprobó que Actemra 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 embriofetales 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 materna/fetal, no puede excluirse una relación de este hallazgo con Actemra.

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

El tratamiento con un análogo murino 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 Actemra en monos *cynomolgus* no sugiere una diferencia entre las vías de administración intravenosa y subcutánea.

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

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

IF-2019-06928373-APN-DECBRAMNT

Posología y formas de administración

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

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

En los pacientes que cambien del tratamiento con tocilizumab i.v. a la administración s.c., se debe administrar la primera dosis s.c. en el momento de la siguiente dosis i.v. programada, bajo la supervisión de un profesional sanitario calificado.

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

Debe evaluarse la capacidad del paciente o padre/tutor para utilizar la administración subcutánea domiciliaria y se debe instruir a los pacientes o padre/tutor antes de la administración de la siguiente dosis para que informen a los profesionales sanitarios si experimentan síntomas de una reacción alérgica. Los pacientes deben solicitar atención médica inmediata si desarrollan síntomas de reacciones alérgicas graves (*véase Precauciones y advertencias).*

Posología

AR

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.

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

ANDREA [illegible]
CO-DIRECTORA TECNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

IF-2019-06928373-APN-DECBRAMNM-ECABRAMNM-AT

ACG

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

Actemra en monoterapia no debe ser usado para el tratamiento de recaídas agudas *(véase Precauciones y advertencias).*

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

AR y ACG

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).	Si corresponde, modificar la dosis de la medicación concomitante FAMEs (AR) o agentes inmunomoduladores (ACG). 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. Restablecer la administración de Actemra con una inyección una vez por semana o cada dos semanas, según sea clínicamente apropiado.
> 3 a 5 x LSN	Debe interrumpirse el tratamiento con Actemra hasta que los valores sean < 3 x LSN y seguir las recomendaciones indicadas anteriormente, para los valores > 1 a 3 x LSN. Si continúan los valores > 3 x LSN, confirmados por pruebas repetidas (*veáse Precauciones y advertencias),* hay que interrumpir el tratamiento.
> 5 x LSN	Discontinuar el tratamiento con Actemra.

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

ANDREA R. [illegible]
CO-DIRECTORA TECNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

IF-2019-04502373-APN-DNPM#MT

- *Bajo recuento absoluto de neutrófilos (RAN)*

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

Valores de laboratorio (células x 10^9/l)	Acción
RAN > 1	Mantener la dosis.
RAN 0,5 a 1	Interrumpir el tratamiento con Actemra. Cuando el RAN aumente > 1 x 10^9/l restablecer 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/µl)	Acción
50 a 100	Interrumpir el tratamiento con Actemra. Cuando el recuento de plaquetas es > 100 x 10^3/µl restablecer 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.

AR y ACG

*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 al paciente que reciba la dosis faltante el día determinado para la próxima dosis. Si un paciente que se administra Actemra subcutáneo cada dos semanas olvida la inyección subcutánea dentro de los 7 días de la dosis programada, él/ella deberá ser instruido para administrarse la dosis olvidada inmediatamente y la siguiente dosis en el día señalado en el cronograma.

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

ANDREA M. MARMORATO
CO-DIRECTORA TECNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

IF-2019-06908373-APN-DECBRAMMT

Poblaciones especiales

Pacientes pediátricos
No se ha establecido la seguridad y la eficacia de la formulación subcutánea de Actemra en niños desde el nacimiento hasta los menores de 2 años de edad. No se cuenta con datos disponibles.

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

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 o moderada. Actemra no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia renal 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.

AIJs

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

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

AIJp

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

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

ANDREA R. MARCÁRIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

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

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

- *Enzimas hepáticas fuera de los valores normales*

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

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

ANDREA [illegible]
CO-DIRECTORA TECNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

- *Bajo recuento absoluto de neutrófilos (RAN)*

Valores de laboratorio (células x 10^9/l)	Acción
RAN > 1	Mantener la dosis.
RAN 0,5 a 1	Interrumpir el tratamiento con Actemra. Cuando el RAN aumente a > 1 x 10^9/l restablecer el tratamiento con Actemra.
RAN < 0,5	Discontinuar el tratamiento con Actemra. La decisión de suspender Actemra en AIJs o AIJp por unos valores de laboratorio anómalos debe estar basada en la evaluación individual del médico para cada paciente.

- *Bajo recuento de plaquetas*

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

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

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

Los datos disponibles con la formulación i.v. sugieren que la mejoría clínica se observa dentro de las 12 semanas después de iniciar el tratamiento con Actemra. La continuación del tratamiento debe ser cuidadosamente reconsiderado en un paciente que no muestre ninguna mejoría dentro de este período de tiempo.

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

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TECNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

IF-2019-04908373-APN-DERNM#ANMAT

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

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

Formas de administración

Actemra es para uso subcutáneo.

Luego de ser instruidos debidamente acerca de la técnica para la administración de inyecciones, los pacientes pueden autoinyectarse Actemra, si su médico determina que es lo 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.

La Información para el Paciente contiene instrucciones detalladas para la preparación y administración de Actemra en una jeringa prellenada.

Contraindicaciones

Actemra está contraindicado en pacientes con:

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

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

ANDREA R. MARCARIDE
CO-DIRECTORA TECNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

Precauciones y advertencias

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

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

Trazabilidad

A fin de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre comercial del producto y el número de lote administrado 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 agentes inmunosupresores como Actemra, ya que los signos y síntomas de la inflamación aguda pueden reducirse, debido a la supresión de los reactantes de fase aguda. 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 (incluidos niños pequeños con AIJs o AIJp que pueden ser menos capaces de comunicar sus síntomas) y a los padres o cuidadores de pacientes con AIJs o AIJp para que 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

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

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

ANDREA [illegible]
CO-DIRECTORA TECNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

IF-2019-04908373-APN-DNPM#ANMAT

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 AR que estaban en tratamiento con terapias biológicas. En los ensayos clínicos con Actemra, 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 tratados con Actemra *(véase Reacciones adversas)*. Actemra debe utilizarse con precaución en pacientes con antecedentes de ulceración intestinal o diverticulitis. Los pacientes que presenten síntomas potencialmente indicativos de diverticulitis complicada, como dolor abdominal, hemorragia y/o cambio inexplicado en los hábitos intestinales con fiebre, deben ser evaluados rápidamente para la identificación precoz de diverticulitis, que puede asociarse con perforación gastrointestinal.

Reacciones de hipersensibilidad

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad graves, 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 Actemra, incluso si han recibido premedicación con esteroides y antihistamínicos. Si se produce una reacción anafiláctica u otra hipersensibilidad grave, Actemra debe interrumpirse de inmediato, iniciar un tratamiento apropiado y 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)*.

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

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTOR TECNICO
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

IF-2019-06902373-APN-DNPM#MT

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 x LSN. No se recomienda el tratamiento en pacientes con ALT o AST > 5 x LSN al comienzo.

En pacientes con AR y ACG se deben vigilar los valores de ALT y AST entre 4 y 8 semanas los 6 primeros meses de tratamiento y a partir de entonces cada 12 semanas. Para las modificaciones de las dosis basadas en las transaminasas, *véase Posología y formas de administración.* En elevaciones de ALT o AST > 3 - 5 LSN, confirmadas por pruebas repetidas, debe interrumpirse el tratamiento con Actemra.

En pacientes con AIJs o AIJp, se deben vigilar los valores de ALT y AST en el momento de la segunda administración y posteriormente siguiendo las recomendaciones de las buenas prácticas clínicas *(véase Posología y formas de administración).*

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 (RAN) está por debajo de 2 x 10^9/l. Debe tenerse precaución al considerar el inicio de Actemra en pacientes con un recuento bajo de plaquetas (es decir, por debajo de 100 x 10^3/µl). No se recomienda continuar el tratamiento en pacientes que desarrollen un recuento absoluto de neutrófilos < 0,5 x 10^9/l o un recuento de plaquetas < 50 x 10^3/µl.

La neutropenia grave se puede asociar con un aumento del riesgo de infecciones graves, aunque no se ha observado una clara 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 AR y ACG el recuento de neutrófilos y plaquetas debe vigilarse de 4 a 8 semanas después del comienzo del tratamiento y posteriormente, siguiendo las recomendaciones de la práctica clínica habitual. Para las modificaciones de dosis basadas en RAN y recuento de plaquetas, *véase Posología y formas de administración.*

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

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TECNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

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

Parámetros lipídicos

En los pacientes tratados con Actemra se han comprobado 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.

Debe realizarse una evaluación de los parámetros lipídicos en todos los pacientes de 4 a 8 semanas después del inicio del tratamiento con Actemra. Los pacientes deben tratarse de acuerdo con las 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 Actemra.

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. En un estudio abierto, aleatorizado, pacientes adultos con AR tratados con Actemra y MTX lograron una respuesta eficaz a la vacuna neumocócica polisacárida 23 valente y a la vacuna de toxoide tetánico, que fue comparable a la respuesta observada en pacientes tratados con MTX solo. Se recomienda que todos los pacientes, especialmente los pacientes pediátricos o los pacientes de edad avanzada, estén al día con su vacunación de acuerdo con los actuales calendarios de vacunación antes de comenzar el tratamiento con Actemra. El intervalo entre la iniciación 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.

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

ANDREA R. MARGARITE
CO-DIRECTORA TECNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

IF-2019-06908373-APN-DERNM#ANMAT
Página 100 de 497

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.

ACG

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

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

No hay datos suficientes acerca del uso de Actemra en mujeres embarazadas. Un estudio en animales ha mostrado un aumento del riesgo de aborto espontáneo/muerte embriofetal con una dosis alta *(véase Características farmacológicas – Propiedades, Datos preclínicos sobre seguridad).* Se desconoce el riesgo potencial en los seres humanos.

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

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

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TECNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

IF-2019-04928373-APN-DNPM#ANMAT
Página 39 de 497

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 Actemra en leche no ha sido estudiada en animales. Debe tomarse una decisión acerca de continuar/suspender la lactancia o continuar/suspender el tratamiento con Actemra teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia materna para el niño y las ventajas de Actemra para la mujer.

Fertilidad

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

Interacciones

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

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

Los análisis farmacocinéticos poblacionales no revelaron ningún efecto en el clearance de Actemra con MTX, antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) o corticosteroides en pacientes con AR. En pacientes con ACG, no se observaron efectos de dosis acumuladas de corticosteroides durante la exposición a Actemra.

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 Actemra.

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. Actemra 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 AR, los valores de simvastatina (CYP3A4) disminuyeron en un 57%, a valores similares o ligeramente superiores a los observados en sujetos sanos.

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

ANDREA [illegible]
CO-DIRECTORA TECNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

IF-2019-04502373-APN-DERNM#AMAT

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 o (por ejemplo, metilprednisolona, dexametasona [con la posibilidad de padecer el síndrome de abstinencia de los glucocorticoides orales]), atorvastatina, antagonistas del canal del calcio, teofilina, warfarina, fenprocumon, fenitoína, ciclosporina o benzodiazepinas), porque puede ser necesario un aumento de dosis para mantener el efecto terapéutico. Dada la larga vida media de eliminación ($t_{½}$), 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

El perfil de seguridad resultó de la exposición a Actemra durante los ensayos clínicos de 4.510 pacientes; la mayoría de estos pacientes estaban participando en ensayos de AR en adultos (n = 4.009), mientras que el resto de la experiencia resultó de los ensayos en ACG (n = 149), AIJp (n = 240) y AIJs (n = 112). El perfil de seguridad de Actemra permanece similar e indiferenciado en estas indicaciones.

Las reacciones adversas medicamentosas (RAM) notificadas con más frecuencia fueron infecciones en el tracto respiratorio superior, nasofaringitis, cefalea, hipertensión y elevación de la ALT.
Las reacciones adversas más graves fueron infecciones graves, complicaciones de la diverticulitis y reacciones de hipersensibilidad.

Tabla con la lista de reacciones adversas

Las reacciones adversas medicamentosas enumeradas en la Tabla 10 se presentan según la clasificación por órganos y sistemas y frecuencias. Estas se definen de la siguiente manera: muy frecuentes (≥ 1/10); frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10), poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100), raras (> 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.

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

ANDREA [illegible]
CO-DIRECTORA TECNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

Tabla 10. Lista de las RAM que se producen en pacientes tratados con Actemra

Clasificación por órganos y sistemas	Categoría de frecuencia con términos preferidos		
	Muy Frecuentes	**Frecuentes**	**Poco frecuentes**
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Leucopenia, neutropenia	
Trastornos endócrinos			Hipotiroidismo
Trastornos oculares		Conjuntivitis	
Trastornos gastrointestinales		Dolor abdominal, ulceración bucal, gastritis	Estomatitis, úlcera gástrica
Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración	Reacciones en el sitio de inyección	Edema periférico, reacciones de hipersensibilidad	
Infecciones e infestaciones	Infección de las vías respiratorias superiores	Celulitis, neumonía, herpes simple oral, herpes zóster	Diverticulitis
Exploraciones complementarias		Elevación de las transaminasas hepáticas, aumento de peso, elevación de la bilirrubina total*	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipercolesterolemia*		Hipertrigliceridemia

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

ANDREA [illegible]
CO-DIRECTORA TECNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

Tabla 10. Lista de las RAM que se producen en pacientes tratados con Actemra (continuación)

Clasificación por órganos y sistemas	Categoría de frecuencia con términos preferidos		
	Muy Frecuentes	**Frecuentes**	**Poco frecuentes**
Trastornos del sistema nervioso		Cefalea, mareos	
Trastornos renales y urinarios			Nefrolitiasis
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Tos, disnea	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Erupción, prurito, urticaria	
Trastornos vasculares		Hipertensión	

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

AR

Uso intravenoso

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

La población control total incluye a todos los pacientes de las fases doble-ciego de cada ensayo principal desde la aleatorización hasta el primer cambio en la pauta posológica de tratamiento o bien al alcanzar los dos años. El período doble-ciego controlado fue de 6 meses en cuatro ensayos y de hasta 2 años en un ensayo. En los ensayos doble-ciego controlados, 774 pacientes recibieron Actemra a una dosis de 4 mg/kg en combinación con MTX, 1.870 pacientes recibieron tocilizumab a una dosis de 8 mg/kg en combinación con MTX u otros FAMEs y 288 pacientes recibieron tocilizumab a una dosis de 8 mg/kg en monoterapia.

La población expuesta total a largo plazo incluye a todos los pacientes que recibieron al menos una dosis de Actemra bien en el período doble-ciego controlado o en la fase abierta de los estudios de extensión. De los 4.009 pacientes expuestos, 3.577 recibieron tratamiento durante al menos 6 meses, 3.296 durante al menos 1 año, 2.806 recibieron tratamiento durante al menos 2 años y 1.222 durante 3 años.

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

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

IF-2019-06502373-APN-DNPM#ANMAT

Descripción de reacciones adversas seleccionadas de los estudios clínicos

Infecciones
En los estudios controlados de 6 meses, la tasa de todas las infecciones notificadas con el tratamiento de Actemra 8 mg/kg más FAMEs fue de 127 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 Actemra 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 Actemra y de 1,5 eventos por 100 pacientes-años de exposición en el grupo de MTX.

En toda la población expuesta la tasa global de infecciones fue de 4,7 eventos por 100 pacientes-años. Entre las infecciones graves notificadas, algunas mortales, se incluyeron neumonía, celulitis, herpes zoster, gastroenteritis, diverticulitis, sepsis y artritis bacteriana. Se han notificado casos de infecciones oportunistas.

Enfermedad pulmonar intersticial
El deterioro de la función pulmonar puede aumentar el riesgo de desarrollo de infecciones. Durante la comercialización se han informado 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 Actemra. En la población expuesta a largo plazo esta tasa fue de 0,28 eventos por 100 pacientes-años. Los informes de perforación gastrointestinal con Actemra fueron comunicados inicialmente como complicaciones de la diverticulitis, tales como, peritonitis purulenta generalizada, perforación gastrointestinal inferior, fístulas 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 el 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; las reacciones informadas 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.

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

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TECNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

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 Actemra y que precisaron suspensión del tratamiento en un total de 13 de 3.778 pacientes (0,3%) tratados con Actemra 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 Actemra en la etapa poscomercialización *(véase Precauciones y advertencias).*

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

Anomalías hematológicas
Neutrófilos: En los ensayos clínicos controlados de 6 meses se produjeron descensos de los recuentos de neutrófilos por debajo de 1 x 10^9/l en el 3,4% de los pacientes tratados con Actemra 8 mg/kg más FAMEs en comparación con < 0,1% de aquellos a los que se les administró placebo más FAMEs. Aproximadamente la mitad de los pacientes que desarrollaron RAN < 1 x 10^9/l lo hicieron en el plazo de 8 semanas después de comenzar el tratamiento. Se notificaron descensos por debajo de 0,5 x 10^9 /l en el 0,3% de los pacientes que recibieron Actemra 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 x 10^3/µl en el 1,7% de los pacientes tratados con Actemra 8 mg/kg más FAMEs en comparación con < 1% de aquellos que recibieron placebo más FAMEs. Estas disminuciones 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 x LSN en el 2,1% de los pacientes con Actemra 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 Actemra más FAMEs en comparación con el 1,5% de los tratados con placebo más FAMEs.

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

ANDREA R. TAMBORENEA
CO-DIRECTORA TECNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

IF-2019-66902373-APN-DNPM#ANMAT

La adición de fármacos potencialmente hepatotóxicos (por ejemplo, MTX) a la monoterapia con Actemra ocasionó un aumento de la frecuencia de estas elevaciones. Se observaron aumentos de ALT/AST > 5 x LSN en el 0,7% de los pacientes en monoterapia con Actemra y en el 1,4% de los tratados con Actemra 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 Actemra + FAMEs. Un total de 5,8% de pacientes experimentó un incremento de los niveles de bilirrubina indirecta de > 1 a 2 x LSN y 0,4% tuvieron una elevación de > 2 x 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 Actemra en los ensayos clínicos experimentaron una elevación sostenida del colesterol total ≥ 6,2 mmol/l y un 15% un aumento sostenido de los valores de LDL ≥ 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 alineándose 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 Actemra. Se encuentran en proceso evaluaciones de seguridad a largo plazo.

Reacciones cutáneas
Se han notificado muy raramente casos de Síndrome de Stevens-Johnson ocurridos durante la etapa de poscomercialización.

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

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TECNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

AR

Uso subcutáneo

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

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 de 10,1% (64/631) para Actemra subcuctáneo 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 Actemra subcutáneo 162 mg todas las semanas, para detectar anticuerpos anti-Actemra en la fase controlada de 6 meses. Cinco pacientes (0,8%) desarrollaron anticuerpos positivos anti-Actemra; de éstos, todos desarrollaron anticuerpos neutralizantes anti-Actemra. En un paciente dio positivo el isotipo de IgE (0,2%).

En el ensayo SC-II, se evaluó a un total de 1.434 pacientes tratados con Actemra subcutáneo 162 mg cada dos semanas, para detectar anticuerpos anti-Actemra en la fase controlada de 6 meses. Siete pacientes (1,6%) desarrollaron anticuerpos positivos anti-Actemra; de éstos, 6 (1,4%) desarrollaron anticuerpos neutralizantes anti-tocilizumab. En 4 pacientes dio positivo el isotipo de IgE (0,9%).

No se verificó 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 Actemra, en la monitorización de rutina del laboratorio, se produjeron descensos en el recuento de neutrófilos por debajo de 1 x 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 x 10^9/l y la aparición de infecciones graves.

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

ANDREA R. MARTINEZ
CO-DIRECTORA TECNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

IF-2019-06502373-APN-DECABA#MM
Página 109 de 597

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

Elevaciones de las transaminasas hepáticas: Durante 6 meses del ensayo clínico SC-I conActemra, en la monitorización del laboratorio, se registraron aumentos en ALT o AST ≥ 3 x 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 Actemra, en la monitorización del laboratorio, el 19% de los pacientes manifestó aumentos sostenidos en el colesterol total > 6,2 mmol/l (240 mg/dl), de estos el 9% experimentó incrementos sostenidos en el colesterol LDL $\geq$ 4,1 mmol/l (160 mg/dl) durante el tratamiento con la dosis subcutánea semanal.

AIJs

Uso subcutáneo

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

Infecciones
La tasa de infección en pacientes con AIJs tratados con Actemra subcutáneo fue comparable con la tasa de infección en pacientes con AIJs tratados con Actemra intravenoso.

Reacciones en el sitio de la inyección
En el estudio SC (WA28118), un total de 41,2% (21/51) de los pacientes con AIJs experimentaron reacciones en el sitio de la inyección con Actemra subcutáneo. Las reacciones en el sitio de la inyección más frecuentes fueron eritema, prurito, dolor e hinchazón. La mayoría de las reacciones en el sitio de la inyección informadas fueron de grado 1 y ninguna fue grave ni se requirió la retirada del tratamiento o la interrupción de la dosis.

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

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

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

ANDREA R[illegible]
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

IF-2019-06502373-APN-DECBRAMNM-ECEN#ANMAT

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

AIJp

Uso subcutáneo

El perfil de seguridad de Actemra subcutáneo se evaluó también en 52 pacientes pediátricos con AIJp. En la población expuesta total con AIJp, el total de pacientes que recibieron Actemra intravenoso fue de 184,4 pacientes-años y de 50,4 pacientes-años en los pacientes que recibieron tocilizumab subcutáneo. En general, el perfil de seguridad observado en pacientes con AIJp fue consistente con el perfil de seguridad conocido de Actemra, con la excepción de las reacciones en el sitio de la inyección *(véase Tabla 10)*. Después de las inyecciones con Actemra subcutáneo, una mayor proporción de pacientes con AIJp experimentaron reacciones en el sitio de la inyección en comparación con los pacientes adultos con AR.

Infecciones
En el estudio con Actemra subcutáneo, la tasa de infección en pacientes con AIJp tratados con Actemra subcutáneo fue comparable con la tasa de infección en pacientes con AIJp tratados con Actemra intravenoso.

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

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

Anomalías en los valores de laboratorio
Durante la monitorización rutinaria de los valores de laboratorio en toda la población expuesta a Actemra, se observó una disminución en el recuento de neutrófilos por debajo de 1 x 10^9/l en el 15,4% de los pacientes tratados con Actemra subcutáneo. Se observó una elevación en ALT o AST ≥ 3 x LSN en el 9,6% y en el 3,8% de los pacientes tratados con Actemra subcutáneo, respectivamente. Ningún paciente tratado con Actemra subcutáneo experimentó una disminución en el recuento de plaquetas ≤ 50 x 10^3/µl.

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

ANDREA R. MARGARITE
CO-DIRECTORA TECNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

IF-2019-06908373-APN-DNPM#ANMAT
Página 49 de 497

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

ACG

Uso subcutáneo

En un ensayo fase III (WA28119) se estudió la seguridad de Actemra por vía subcutánea en 251 pacientes con ACG. De toda la población expuesta a Actemra el total de pacientes expuestos al año fue de 138,5 pacientes durante los 12 meses del período del ensayo doble-ciego, controlado con placebo. El perfil de seguridad global observado en los grupos de tratamiento con Actemra fue consistente con el perfil de seguridad conocido del producto *(véase Tabla 10)*.

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

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

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

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

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

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

ANDREA [illegible]
CO-DIRECTORA TECNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

IF-2019-04902373-APN-DNPM#ANMAT

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

Parámetros lipídicos: Durante la monitorización rutinaria en el ensayo clínico controlado de 12 meses de Actemra el 29% de los pacientes experimentaron elevaciones prolongadas en el colesterol total > 6,2 mmol/l (240 mg/dl), con un 12% que experimentó una elevación prolongada de LDL a ≥ 4,1 mmol/l (160 mg/dl) en el grupo de Actemra subcutáneo semanal.

Experiencia poscomercialización

Las siguientes reacciones adversas a los medicamentos se identificaron a partir de la experiencia posterior a la comercialización con tocilizumab (Tabla 11) en base a informes de casos espontáneos, casos de literatura y casos de programas de estudios no intervencionistas. Las reacciones adversas a los medicamentos se enumeran según las clases de órganos del sistema en MedDRA y la estimación de la categoría de frecuencia correspondiente para cada reacción adversa a los medicamentos se basa en la siguiente convención: muy frecuentes (≥ 1/10); frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10); poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100); raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000); muy raras (< 1/10.000).

Tabla 11: Reacciones adversas a los medicamentos a partir de la experiencia poscomercialización

Reacciones adversas (MedDRA)	Incidencia	Frecuencias
Anafilaxia (fatal)[1, 2]	No observada en el desarrollo clínico	Raras
Síndrome de Stevens-Johnson[3]	No observada en el desarrollo clínico	Raras
Hipofibrinogenemia	1,3 por 100 pacientes año	Frecuentes

[1] Véase Contraindicaciones.
[2] Véase Precauciones y advertencias.
[3] Esta reacción adversa se identificó mediante la vigilancia posterior a la comercialización, pero no se observó en ensayos clínicos controlados. La categoría de frecuencia se estimó como el límite superior del intervalo de confianza del 95% calculado sobre la base del número total de pacientes expuestos a tocilizumab en ensayos clínicos.

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

ANDREA MARGARITA
CO-DIRECTORA TECNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

IF-2019-06908373-APN-DNPM#ANMAT

Página 51 de 597

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 sobre cualquier sospecha de eventos adversos asociados con el uso de Actemra® al Área de Farmacovigilancia de Roche al siguiente teléfono 0800-77-ROCHE (76243) o escribiendo a ***argentina.safety@roche.com***.

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: (011) 4962-6666/2247;
Policlínico Dr. G. A. Posadas: (011) 4654-6648; (011) 4658-7777;
Hospital General de Niños Dr. Pedro de Elizalde: (011) 4300-2115; (011) 4363-2100/2200 (Interno 6217).

Observaciones particulares

Incompatibilidades

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

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.

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

ANDREA R. MADRAZIRE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

IF-2019-04502373-APN-DECAB#ANMAT

Página 52 de 597

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.

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.

La Información para el Paciente proporciona instrucciones detalladas para la preparación y la administración de Actemra en una jeringa prellenada.

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.

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

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TECNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

IF-2019-04928373-APN-DERNM#ANMAT
Página 135 de 597

114

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.

Fabricado para: F. Hoffmann-La Roche, S.A., Basilea, Suiza

Por: Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co KG, Ravensburg, Alemania

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

Servicio de Atención al Cliente (Argentina):
0800-77-ROCHE (76243)

Fecha de última revisión: noviembre 2018.
NI2018-0012(AIJs)+NI2017-0020(AIJp)+RI+EMA(II/0076)+CDS: 13.0C+14.0(N/A)+15.0C+(16.0(N/A)+17.0C.

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

ANDREA R. MATAMORIDE
CO-DIRECTORA TECNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

IF-2019-06502373-APN-DERNM#ANMAT

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2019-96522373-APN-DECBR#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 25 de Octubre de 2019

Referencia: PROSPECTO ACTEMRA

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 54 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2019.10.25 20:51:42 -03:00

Patricia Ines Aprea
Jefe I
Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2019.10.25 20:51:45 -03:00

244

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 toda la *Información para el Paciente* detenidamente antes de recibir este medicamento. Estos datos pueden ser importantes para usted.

- Conserve esta *Información para el Paciente*, ya que puede tener que volver a leerla.
- 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 perjudicarlas.
- Informe a su médico si experimenta alguna reacción adversa, mencionada o no en esta *Información para el Paciente*.

Además de esta *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 de la *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 reacciones adversas
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, la cual está implicada en el proceso inflamatorio del cuerpo. Bloqueando dicha proteína se puede reducir la inflamación. Actemra está indicado para tratar:

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

ANDREA M. MARGARITIS
CO-DIRECTORA TECNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

IF-2019-06908233-APN-DECABA#ANMAT

- **Adultos** con artritis reumatoidea (AR) activa de moderada a grave, que es una enfermedad autoinmune, si los tratamientos previos no han funcionado bien.

- **Adultos** con artritis reumatoidea (AR) grave, activa y progresiva, que no han sido tratados previamente con metotrexato.

  Actemra ayuda a reducir síntomas de la AR 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 otro medicamento para la AR llamado metotrexato. Sin embargo, Actemra se puede administrar solo, si su médico determina que esta asociación no es adecuada.

- **Adultos** con una enfermedad de las arterias llamada arteritis de células gigantes (ACG), causada por la inflamación de las arterias más grandes del cuerpo, especialmente aquellas que suministran sangre a la cabeza y al cuello. Los síntomas pueden incluir dolor de cabeza, fatiga y dolor en la mandíbula. Los efectos pueden incluir derrames cerebrales y ceguera.

  Actemra puede reducir el dolor e hinchazón de las arterias y venas de cabeza, cuello y brazos.

  La ACG se trata con medicamentos llamados esteroides. Por lo general son eficaces, pero pueden tener efectos secundarios si se usan a dosis altas durante mucho tiempo. La reducción de la dosis de esteroides también puede conducir a un brote de ACG. La adición de Actemra al tratamiento hace que el tiempo de uso de los esteroides pueda ser más corto, mientras que siguen controlando la ACG.

- **Niños y adolescentes de 1 año de edad y mayores con artritis idiopática juvenil sistémica (AIJs) activa,** una enfermedad inflamatoria que causa dolor e hinchazón en una o más articulaciones, así como fiebre y erupción cutánea.

  Actemra se utiliza para mejorar los síntomas de la AIJs. Se puede administrar en combinación con metotrexato o solo.

- **Niños y adolescentes de 2 años de edad en adelante con artritis idiopática juvenil poliarticular (AIJp).** Ésta es una enfermedad inflamatoria que causa dolor e hinchazón en una o más articulaciones.

  Actemra se utiliza para mejorar los síntomas de la AIJp. Se puede administra en combinación con metotrexato o solo.

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

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TECNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

2. QUÉ INFORMACIÓN NECESITA SABER ANTES DE RECIBIR ACTEMRA

No debe administrarse Actemra si:

- Usted o un niño (si él es el paciente al que cuida) es alérgico (hipersensible) a tocilizumab o cualquiera de los demás componentes de este medicamento *(enumerados en la Sección 6. Composición de Actemra).*

- Usted o un niño (si él es el paciente al que cuida) tiene alguna infección activa grave.

Si le sucede algo de lo antes mencionado, consulte con su médico si tiene dudas. No utilice Actemra.

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.

- 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.

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

ANDREA MARCELA [illegible]
CO-DIRECTORA TECNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

IF-2019-06908333-APN-DERNM#ANMAT

- 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 vigilará 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 la inyección de Actemra subcutáneo en niños menores de 1 año de edad. Actemra no debe administrarse a niños que pesen menos de 10 kg.

Informe a su médico si un niño tiene un historial de ***síndrome de activación de macrófagos*** (activación y proliferación incontrolada de células sanguíneas específicas). Su médico deberá decidir si aún se le puede administrar Actemra.

Uso de Actemra con 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 fármacos y puede necesitarse un ajuste de dosis. Si usted recibe productos que contienen alguno de los siguientes principios activos, **informe a su médico**:

- Meprednisona, prednisona, dexametasona u otro corticoide, para reducir la inflamación.

- Simvastatina o atorvastatina, para reducir los niveles de colesterol.

- Antagonistas de los canales del calcio, como la amlodipina, para el tratamiento del aumento de la presión arterial.

- Teofilina, para el tratamiento del asma.

- Warfarina o fenprocumon, utilizados como anticoagulantes.

- Fenitoína, para el tratamiento de las convulsiones.

- Ciclosporina, para los trasplantes de órganos como inmunosupresor.

- Benzodiazepinas, como el temazepam, para calmar la ansiedad.

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

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TECNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

IF-2019-04502332-APN-DERNM#ANMAT

Debido a que no se dispone de experiencia clínica, no se recomienda el uso de Actemra con otros medicamentos biológicos empleados para tratar la AR, AIJs, AIJp o ACG.

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

Embarazo, lactancia y fertilidad

Actemra no se debe utilizar durante el embarazo, salvo que sea claramente necesario. Debe advertir a su médico si está embarazada, si cree que puede estarlo o si pretende quedar 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 el amamantamiento. Se desconoce si Actemra pasa a la leche materna.

Los datos clínicos disponibles no sugieren un efecto sobre la fertilidad en pacientes tratados con tocilizumab.

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

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

La terapia debe ser iniciada por profesionales sanitarios con experiencia en el diagnóstico y el tratamiento de la AR, AIJs, AIJp o ACG.

Dosis recomendada

Adultos con AR y ACG

La dosis para los adultos con AR y ACG es de 162 mg (el contenido de 1 jeringa prellenada) administrada una vez por semana.

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

ANDREA [illegible]
CO-DIRECTORA TECNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

IF-2019-04908433-APN-DNPM#ANMAT

Niños y adolescentes con AIJs (de 1 año de edad en adelante)

La dosis habitual de Actemra depende del peso del paciente:

- Si el paciente pesa **menos de 30 kg,** la dosis es de 162 mg (el contenido de 1 jeringa prellenada), **una vez cada 2 semanas.**

- Si el paciente pesa **30 kg o más,** la dosis es de 162 mg (el contenido de 1 jeringa prellenada), **una vez cada semana.**

Niños y adolescentes con AIJp (de 2 años de edad en adelante)

La dosis habitual de Actemra depende del peso del paciente:

- Si el paciente pesa **menos de 30 kg,** la dosis es de 162 mg (el contenido de 1 jeringa prellenada), **una vez cada 3 semanas.**

- Si el paciente pesa **30 kg o más,** la dosis es de 162 mg (el contenido de 1 jeringa prellenada), **una vez cada 2 semanas.**

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 auto-administrarse la inyección de Actemra. En ese caso, recibirá instrucciones acerca de cómo hacerlo. Los padres y cuidadores recibirán instrucciones sobre cómo inyectar Actemra a los pacientes que no pueden inyectarse por sí mismos, como los niños.

Consulte con su médico si tiene otras dudas acerca de administrarse la inyección usted mismo o al niño que cuida. Para las instrucciones al respecto, *véase "Cómo auto-inyectarse"*, detalladas al final de esta *Información para el Paciente.*

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.

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

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TECNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

IF-2019-96908233-APN-DNPM#MAT
Página 251 de 1597

Si un adulto con AR o ACG o un niño o adolescente con AIJs perdió u olvidó una dosis de Actemra

Es de suma importancia que utilice Actemra en la forma exacta que le indicó su médico. Mantenga el registro de su próxima dosis.

- Si usted olvida su dosis semanal dentro de los 7 días, aplique su dosis en el próximo día programado.
- Si usted se olvida de su dosis de cada dos semanas dentro de los 7 días, inyecte una dosis tan pronto como se acuerde y administre su siguiente dosis según su calendario original.
- Si usted olvida su dosis durante 7 días o más, o no está seguro de cuándo inyectarse Actemra, consulte con su médico.

Si un niño o adolescente con AIJp perdió u olvidó una dosis de Actemra

Es muy importante utilizar Actemra exactamente como lo prescribe su médico. Mantenga el registro de su próxima dosis.

- Si olvida una dosis dentro de los 7 días, inyecte una dosis tan pronto como se acuerde y administre la siguiente dosis según su calendario original.
- Si olvida una dosis durante 7 días o más, o no está seguro de cuándo inyectarse 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 REACCIONES ADVERSAS

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

Las reacciones adversas pueden ocurrir hasta por lo menos 3 meses después de su última dosis de Actemra.

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

ANDREA R. MARQUARDT
CO-DIRECTORA TECNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

IF-2019-06908233-APN-DERNM#ANMAT
Página 252 de 1597

Posibles reacciones adversas graves: consulte con su médico inmediatamente.
Estas son frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes.

Reacciones alérgicas durante o después de la inyección:

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

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

Signos de infecciones graves:

- 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.**

Reacciones adversas 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).
- Reacciones en el sitio de la inyección.

Reacciones adversas frecuentes: *pueden afectar hasta 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).
- Aumento de la bilirrubina medido mediante análisis de sangre.

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

ANDREA [illegible]
CO-DIRECTORA TECNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

IF-2019-06508333-APN-DERNM#AMAT

Reacciones adversas poco frecuentes: *pueden afectar hasta 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.

Reacciones adversas muy raras: *pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 pacientes:*

- Síndrome de Stevens-Johnson (erupción cutánea que puede dar lugar a ampollas y descamación grave de la piel).

Reacciones adversas en niños y adolescentes con AIJs o AIJp

En niños y adolescentes con AIJs o AIJp las reacciones adversas son en general, similares a las de los adultos. Algunas reacciones adversas se observan con mayor frecuencia en niños y adolescentes: inflamación de nariz y garganta, dolor de cabeza, náuseas y disminución del recuento de glóbulos blancos.

Si usted experimenta alguna reacción adversa, informe a su médico, incluso si se trata de alguna manifestación que no se haya incluido en esta *Información para el Paciente.*

Reacciones adversas al medicamento observadas durante la poscomercialización

- Anafilaxia (fatal), rara.
- Síndrome de Stevens-Johnson, rara.
- Hipofibrinogenemia, frecuente.

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 sobre cualquier sospecha de eventos adversos asociados con el uso de Actemra® al Área de Farmacovigilancia de Roche al siguiente teléfono 0800-77-ROCHE (76243) o escribiendo a *argentina.safety@roche.com.*

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"

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

ANDREA [illegible]
CO-DIRECTORA TECNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

IF-2019-06908333-APN-DECBRNMAT
Página 254 de 1597

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.
- 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.
- 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 emplear 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.

LUIS ALBERTO CRESTA
DIRECTOR TECNICO
D.N.I.: 12.336.789
APODERADO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TECNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

IF-2019-04928332-APN-DERNM#ANMAT
Página 205 de 597

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.

Fecha de última revisión: noviembre 2018.
NI2018-0012(AIJs)+NI2017-0020(AIJp)+RI+EMA(II/0076)+CDS: 13.0C+14.0(N/A)+15.0C+16.0(N/A)+17.0C.

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

ANDREA B. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TECNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

IF-2019-04908334-APN-DNPM#MSAL

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2019-96522333-APN-DECBR#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 25 de Octubre de 2019

Referencia: INFO PACIENTE ACTEMRA

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 11 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2019.10.25 20:51:17 -03:00

Patricia Ines Aprea
Jefe I
Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2019.10.25 20:51:17 -03:00