



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

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

DISPOSICIÓN Nº **3689**

BUENOS AIRES, **06 JUL 2010**

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-003235-10-4 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma PRODUCTOS ROCHE S.A.Q.E I., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada ACTEMRA / TOCILIZUMAB, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION CONCENTRADA PARA INFUSIÓN 20mg/ml, aprobada por Certificado N° 55.239.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N° 5904/96.

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

Que a fojas 169 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

*CS*  
*RA*  
*RA*

*A*



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.7.

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

DISPOSICIÓN N° 3689

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1°. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada ACTEMRA / TOCILIZUMAB, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION CONCENTRADA PARA INFUSIÓN 20mg/ml, aprobada por Certificado N° 55.238 y Disposición N° 5468/09, propiedad de la firma PRODUCTOS ROCHE S.A.Q.E I., cuyos textos constan de fojas 53 a 82, 83 a 112 y 113 a 142.

ARTICULO 2°. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 5468/09 los prospectos autorizados por las fojas 53 a 82, de las aprobadas en el artículo 1°, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

ARTICULO 3°. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N°

55.238 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

A

RA



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

*"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"*

**3689**

DISPOSICIÓN N°

ARTICULO 4°. - Regístrese; gírese a la Coordinación de Informática a los efectos de su inclusión en el legajo electrónico, por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, gírese al Departamento de Registro para que efectúe la agregación del Anexo de modificaciones al certificado original y entrega de la copia autenticada de la presente Disposición. Cumplido, archívese PERMANENTE.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-003235-10-4

DISPOSICION N°

**3689**

js

*CLZ  
PA  
[Signature]*

*[Signature]*  
DR. CARLOS CHIALE  
INTERVENTOR  
A.N.M.A.T.



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

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

### ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°...**3689** los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 55.238 y de acuerdo a lo solicitado por la firma PRODUCTOS ROCHE S.A.Q.E I., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: ACTEMRA / TOCILIZUMAB, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION CONCENTRADA PARA INFUSIÓN 20mg/ml.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 5468/09.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-006610-09-1.-

CC  
RA  
Q

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 5468/09.-	Prospectos de fs. 53 a 82, 83 a 112 y 113 a 142, corresponde desglosar de fs. 53 a 82.-

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

A



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

*"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"*

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma  
PRODUCTOS ROCHE S.A.Q.E I., Titular del Certificado de Autorización N° 55.238 en la  
Ciudad de Buenos Aires, a los días.....del mes de.....de 2010  
**06 JUL 2010**

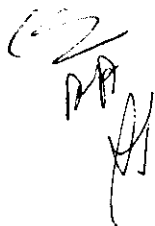
Expediente N° 1-0047-0000-003235-10-4

DISPOSICIÓN N°

js

**3689**

  
DR. CARLOS CHIALE  
INTERVENTOR  
A.N.M.A.T.



PROYECTO DE PROSPECTO DE ENVASE  
(Adaptado a la Disposición ANMAT N° 5904/96)



Actemra®  
Tocilizumab  
20 mg/ml  
Roche

Expendio bajo receta archivada  
Industria Japonesa

Agente inmunosupresor, inhibidores de interleucina

Solución concentrada para infusión

### Composición

Cada ml de concentrado contiene 20 mg de tocilizumab (anticuerpo monoclonal IgG1 recombinante humanizado anti-receptor de interleucina -6 (IL-6) humana, producido en células de ovario de hámster chino mediante tecnología de ADN recombinante).

Cada vial de 4 ml contiene 80 mg de tocilizumab, en un excipiente de polisorbato 80: 2 mg, sacarosa 200 mg, fosfato disódico dodecahidrato 6.11 mg, dihidrógeno fosfato de sodio dihidrato 6.70 mg y agua para inyectables esp 4 ml.

Cada vial de 10 ml contiene 200 mg de tocilizumab, en un excipiente de polisorbato 80: 5 mg, sacarosa 500 mg, fosfato disódico dodecahidrato 15.3 mg, dihidrógeno fosfato de sodio dihidrato 16.8 mg y agua para inyectables esp 10 ml.

Cada vial de 20 ml contiene 400 mg de tocilizumab, en un excipiente de polisorbato 80: 10 mg, sacarosa 1000 mg, fosfato disódico dodecahidrato 30.5 mg, dihidrógeno fosfato de sodio dihidrato 33.5 mg y agua para inyectables esp 20 ml.


### Acción terapéutica


Agente inmunosupresor, inhibidores de interleucina.

### Indicaciones

Actemra está indicado, en combinación con metotrexato (MTX), para el tratamiento de la artritis reumatoide activa de moderada a grave en pacientes adultos con respuesta inadecuado o intolerancia a un tratamiento previo con uno o más fármacos anti-reumáticos 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.

CS  
RA  
B

  
ANDREA R. MARGARIDE  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
D.N.L.: 18.139.067  
FARMACÉUTICA

  
ANA MARIA MARTINEZ  
D.N.L.: 6.075.680  
APODERADA

## Características farmacológicas – Propiedades

### Propiedades farmacodinámicas

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

En los estudios clínicos con tocilizumab se han observado descensos rápidos de proteína C-reactiva (CRP), tasa de sedimentación de eritrocitos (ESR) y amiloide A sérica. Se registraron aumentos de los niveles de hemoglobina, aunque tocilizumab redujo los efectos de conducción de IL-6 sobre la producción de hepcidina al incrementar la biodisponibilidad del hierro.

En voluntarios sanos a los que se administró tocilizumab en dosis de 2 a 28 mg/kg, el recuento absoluto de neutrófilos descendió a su nivel más bajo 3 a 5 días después de la administración. Por lo tanto, los neutrófilos se recuperaron hacia el nivel de la línea de base en una dosis de manera dependiente. Los pacientes con artritis reumatoide demostraron un modelo similar de recuento absoluto de neutrófilos después de la administración de tocilizumab (véase Pruebas de laboratorio).

### Mecanismo de acción

Tocilizumab se une específicamente a los receptores de IL-6 tanto solubles como unidos a membranas (IL-6Rs e IL-6Rm). Se ha demostrado que tocilizumab inhibe la señalización mediada por IL-6Rs e IL-6Rm. La IL-6 es una citocina proinflamatoria pleiotrópica producida por diversos tipos celulares incluidas células T y B, los monocitos y los fibroblastos. La IL-6 participa en diversos procesos fisiológicos como la activación de los linfocitos T, la inducción de secreción de inmunoglobulina, la inducción de síntesis hepática de proteínas de la fase aguda y la estimulación de la hemopoyesis. Se ha implicado a la IL-6 en la patogenia de enfermedades, tales como afecciones inflamatorias, osteoporosis y neoplasias.

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

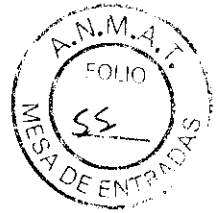
Existe la posibilidad de que tocilizumab afecte las defensas huéspedes contra infecciones y malignidades. El rol de la inhibición del receptor IL-6 en el desarrollo de procesos malignos es desconocido.

CS  
 RA  
 S

ANDREA R. MARGARIDE  
 CO-DIRECTORA TÉCNICA  
 D.N.I.: 14.139.067  
 FARMACÉUTICA

ANA MARIA MARTINEZ  
 D.N.I.: 6.075.680  
 APODERADA

3689



### Eficacia clínica

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

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

En el ensayo I se evaluaron 673 pacientes que no habían sido tratados con MTX en los seis meses previos a la aleatorización y que no habían suspendido el tratamiento previo con MTX como consecuencia de efectos tóxicos clínicamente importantes o falta de respuesta. La mayoría (67%) de los pacientes no habían recibido nunca MTX. Se administraron dosis de 8 mg/kg de tocilizumab cada cuatro semanas como monoterapia. El grupo de comparación recibió MTX semanal (dosis ajustada desde 7.5 mg a un máximo de 20 mg por semana durante un periodo de ocho semanas).


En el ensayo II, un estudio de dos años con análisis planificados en las semanas 24 y 52, se evaluaron 1.196 pacientes con una respuesta clínica inadecuada a MTX. Se administraron dosis de 4 u 8 mg/kg de tocilizumab o placebo cada cuatro semanas como terapia ciega durante 52 semanas en combinación con MTX estable (de 10 mg a 25 mg semanales). El objetivo primario en la semana 24 fue la proporción de pacientes que alcanzaron respuesta ACR20. La semana 52, los objetivos co-primarios fueron la prevención del daño articular y la mejora de la función física.

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

En el ensayo IV se evaluaron 1.220 pacientes con una respuesta inadecuada a un tratamiento reumatológico instaurado, con uno o más FAMEs. Se administraron dosis de 8 mg/kg de tocilizumab o placebo cada cuatro semanas, en combinación con FAMEs estables.

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

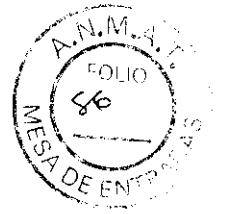
RA  
CS  
V.

  
ANDREA B. MARGARIDE  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
D.N.I.: 18.139.067  
FARMACÉUTICA

  
ANA MARÍA MARTÍNEZ  
D.N.I.: 6.075.680  
APODERADA



3689



### Respuesta clínica

En todos los ensayos, los pacientes tratados con tocilizumab 8 mg/kg tuvieron unas tasas de respuesta en ACR20, 50 y 70 significativamente mayores a los 6 meses que los controles (Tabla 1). En el estudio I, se demostró la superioridad de tocilizumab 8 mg/kg frente al comparador activo MTX.

El efecto del tratamiento fue similar en los pacientes independientemente de cuestiones como factor reumatoide, edad, sexo, raza, número de tratamientos previos o estado de la enfermedad.

El tiempo hasta al inicio de la acción fue rápido (ya a la semana 2) y la magnitud de la respuesta siguió mejorando con la duración del tratamiento. Se han observado respuestas duraderas continuadas durante más de 3 años en los ensayos de extensión abiertos que están en marcha. I, III, IV y V.

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

Los pacientes de los estudios I-V tenían un nivel medio de actividad de la enfermedad DAS 28 de 6.5-6.8 al inicio. Se observó una reducción significativa (mejoría media), del nivel inicial DAS 28 de 3.1-3.4 en los pacientes tratados con tocilizumab frente a los pacientes control (1.3-2.1). La proporción de pacientes que alcanzaron una remisión clínica DAS 28 (DAS 28 < 2.6), a las 24 semanas, fue significativamente mayor en los pacientes que recibieron tocilizumab (28-34%), comparado con los pacientes del control (1-12%). En el ensayo II, un 47% de los pacientes lograron un DAS 28 < de 2.6 a la semana 52, comparado con un 33% que lo alcanzó en la semana 24.

En un análisis conjunto de los estudios II, III y IV, la proporción de pacientes que alcanzaron una respuesta ACR20, 50 y 70 fue significativamente mayor (59% frente al 50%, 37% frente a 27%, 18% frente a 11%, respectivamente) en el grupo de tocilizumab 8 mg/kg más FAMEs frente al grupo tratado con tocilizumab 4 mg/kg más FAMES ( $p < 0.03$ ). En forma similar, la proporción de pacientes que alcanzaron remisión en el DAS 28 (DAS 28 < 2.6) fue significativamente mayor (31% frente al 16%, respectivamente) en los pacientes que recibieron tocilizumab 8 mg/kg más FAME que en aquellos tratados con tocilizumab 4 mg/kg más FAME ( $p < 0.0001$ ).

RA  
CS  
AS

ANDREA M. MARGARIDE  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
D.N.I.: 18.139.067  
FARMACEUTICA

ANA MARIA MARTINEZ  
D.N.I.: 6.075.680  
APODERADA

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

Se- ma- na	Estudio I AMBITION		Estudio II LITHE		Estudio III OPTION		Estudio IV HOWARD		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
<b>ACR 20</b>										
24	70%***	53%	56%***	27%	59%***	27%	61%***	25%	50%***	10%
52			56%***	25%						
<b>ACR 50</b>										
24	44%**	34%	32%***	10%	44%***	11%	38%***	9%	29%***	4%
52			36%***	10%						
<b>ACR 70</b>										
24	28%**	15%	13%***	2%	22%***	2%	21%***	3%	12%**	1%
52			20%***	4%						

TCZ: Tocilizumab

MTX: Metotrexato.

PBO: Placebo

FAME: Fármaco Antirreumático Modificador de la Enfermedad.

\*: p<0,05. TCZ vs PBO - MTX-FAME.

\*\*): p<0,01. TCZ vs PBO - MTX-FAME.

\*\*\*): p<0,0001. TCZ vs PBO - MTX-FAME.

### Respuesta clínica importante

Después de dos años de tratamiento con tocilizumab/MTX, 14% de los pacientes alcanzaron una respuesta clínica importante (mantenimiento de una respuesta ACR70 durante 24 semanas o más).

### Respuesta radiográfica

En el ensayo II, en pacientes con una respuesta inadecuada a MTX, se evaluó radiográficamente la inhibición del daño articular estructural y se expresó como un cambio en la escala de Sharp modificada y sus componentes, la puntuación de erosión y la puntuación de estrechamiento del espacio articular. Se demostró inhibición del daño estructural articular con una progresión radiográfica significativamente menor en los pacientes que recibieron tocilizumab en comparación con el control (Tabla 2).

AA  
CS  
AS

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

ANA MARIA MARTINEZ  
D.N.I.: 8.075.680  
APODERADA

3689



En el Estudio II de extensión de etiqueta abierta, la inhibición de la progresión del daño estructural en pacientes tratados con tocilizumab/MTX se mantuvo en el segundo año del tratamiento.

**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
<i>Cambios a partir de la línea de base a la semana 52</i>		
N	294	353
Puntaje total de Sharp-Genant	1.17	0.25
Puntaje de erosión	0.76	0.15
Puntaje de EEA	0.41	0.10
<i>Cambios desde la semana 52 a la semana 104</i>		
N	294	353
Puntaje total de Sharp-Genant	0.79	0.12
Puntaje de erosión	0.48	0.07
Puntaje de JSN	0.31	0.05

PBO: Placebo.

MTX: Metotrexato

TCZ: Tocilizumab.

EEA: Estrechamiento del Espacio Articular.

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

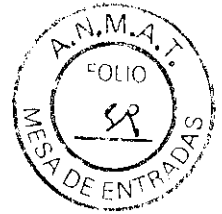
Después de un año de tratamiento con tocilizumab/MTX, 83% de los pacientes no tuvieron progresión del daño estructural, definido como cambio en el puntaje TSS de cero o menos, comparado con 67% de aquellos tratados con placebo/MTX. Estas cifras permanecieron constantes después de dos años de tratamiento (83%). Noventa y tres por ciento (93%) de los pacientes no tuvieron progresión entre la semana 52 y la semana 104.

RAA

ANDREA M. MARGARIDE  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
D.N.I.: 18.139.067  
FARMACEUTICA

ANA MARIA MARTINEZ  
D.N.I.: 6.075.680  
APODERADA

3689



### Resultados relacionados con la calidad de vida

Los pacientes tratados con tocilizumab comunicaron una mejora en todos los resultados notificados: Cuestionario de evaluación de la salud, Índices de Discapacidad (HAQ-DI), Formulario breve 36 (SF-36) y Evaluación funcional del tratamiento de enfermedades crónicas. Se observaron mejoras estadísticamente significativas en las puntuaciones de HAQ-DI en pacientes tratados con Actemra en comparación con aquellos tratados con FAMES.

En la semana 24, la proporción de pacientes tratados con 8 mg/kg de tocilizumab que mostraron una mejoría importante en HAQ-DI (definida como una disminución del puntaje total individual de <0,25) fue significativamente más elevada entre los pacientes que recibieron placebo + MTX-FAMES en todos los estudios. Durante el período de etiqueta abierta del Estudio II la mejoría de la función física se mantuvo durante el lapso de hasta 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 8 mg/kg de TCZ + MTX comparado con -0,39 en el grupo placebo + MTX. El cambio medio en HAQ-DI se mantuvo en la semana 104 en el grupo de 8 mg/kg de TCZ + MTX (-0,61).

### Niveles de hemoglobina

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

### Propiedades farmacocinéticas

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

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

RP

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

ANA MARIA MARTINEZ  
D.N.I.: 6.075.680  
APODERADA

3689



El AUC, la  $C_{min}$  y la  $C_{max}$  de tocilizumab aumentaron con el incremento del peso corporal. Para un peso corporal  $\geq 100$  kg, los valores medios pronosticados ( $\pm$ DE), AUC en estado de equilibrio,  $C_{min}$  y  $C_{max}$  de tocilizumab fueron de  $55.500 \pm 14.100$  mcg.h/ml,  $19,0 \pm 12,0$  mcg/ml y  $269 \pm 57$  mcg/ml, respectivamente, los cuales son más elevados que los valores de exposición media para la población de pacientes. Por lo tanto, no se recomiendan dosis mayores de 800 mg para infusión en pacientes que pesen  $\geq$  de 100 kg (véase Posología y formas de administración).

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

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

*Eliminación:* 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 de farmacocinética de poblaciones y fue de 12,5 ml/hora. El clearance no lineal dependiente de la concentración desempeña un papel importante en concentraciones bajas de tocilizumab. Una vez saturada la vía de clearance no lineal, en concentraciones mayores de tocilizumab, la eliminación viene determinada fundamentalmente por el clearance lineal.

La vida media ( $t_{1/2}$ ) de tocilizumab fue dependiente de la concentración. La vida media  $t_{1/2}$  evidente dependiente de la concentración es de 11 días para 4 mg/kg y de 13 días para 8 mg/kg cada 4 semanas en estado de equilibrio.

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

### ***Poblaciones especiales***

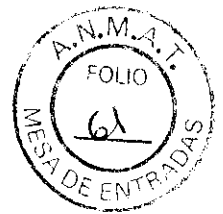
*Insuficiencia renal:* No se ha realizado ningún estudio formal del efecto de la insuficiencia renal sobre la farmacocinética de tocilizumab. La mayoría de los pacientes de análisis de farmacocinética de población tenían una función renal normal o insuficiencia renal leve. La insuficiencia renal leve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

RA  
CS  
A

ANDREA F. MARGARIDE  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
D.N.I.: 18.139.067  
FARMACÉUTICA

ANA MARIA MARTINEZ  
D.N.I.: 6.075.680  
APODERADA

3369



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

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

***Datos preclínicos sobre seguridad***

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

No se realizaron estudios de carcinogenicidad y fertilidad con tocilizumab debido a la falta de modelos adecuados para un anticuerpo sin reactividad a los receptores IL-20 de los roedores.

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

Los datos preclínicos no sugieren un efecto sobre la fertilidad bajo el tratamiento con un análogo de tocilizumab. No se observaron efectos sobre los órganos endocrinos activos y del aparato reproductor en un estudio de toxicidad crónica en monos *cynomolgus* y el rendimiento reproductor no se vio afectado en ratones machos y hembras deficientes en IL-6.

Se observó que tocilizumab administrado a macacos durante la gestación precoz no tiene efecto lesivo directo o indirecto sobre el embarazo o el desarrollo embrionario-fetal. Sin embargo, se registró un leve aumento de los abortos/las muertes embrionarias-fetales con una alta exposición sistémica acumulativa (>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 del aborto estaba dentro de los antecedentes históricos para el mono *cynomolgus* en cautiverio y los casos individuales de abortos/ muerte embriofetal no demostraron ninguna relación constante con la dosificación de tocilizumab o con la duración de la misma.

Aunque la IL-6 no parece ser una citocina crítica para el crecimiento fetal o el control inmunológico de la interfaz materno/fetal, no puede excluirse una relación de este hallazgo con tocilizumab.

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

NA  
[Handwritten signature]

[Handwritten signature]  
ANABEL MARGARIDE  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
D.N.I.: 18.139.067  
FARMACÉUTICA

[Handwritten signature]  
ANA MARIA MARTINEZ  
D.N.I.: 6.075.680  
APODERADA

3689



### Posología y formas de administración

La terapia debe ser iniciada por profesionales sanitarios con experiencia en el diagnóstico y el tratamiento de la artritis reumatoide. Los pacientes tratados con Actemra deben recibir la Tarjeta de Alerta de Paciente.

#### Posología

La posología recomendada es de 8 mg/kg de peso corporal, pero no menos de 480 mg, administrados una vez cada cuatro semanas.

No se han evaluado dosis superiores a 1,2 g en estudios clínicos (*véase Características farmacológicas - Propiedades, Propiedades farmacodinámicas*).

*Ajustes de dosis si los valores de laboratorio están fuera de los parámetros normales (véase Precauciones y advertencias).*

- *Enzimas hepáticas fuera de los valores normales*

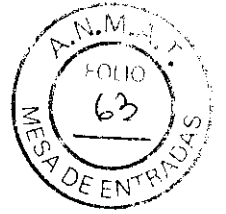
Valores de laboratorio	Acción
>1 a 3 x límite superior de normalidad (LSN).	<p>Si procede, modificar la dosis concomitante de <u>DMARDs</u></p> <p>Si el incremento continúa dentro de este rango, reducir la dosis de Actemra a 4 mg/kg o interrumpir la administración de Actemra hasta que los valores de alanina aminotransferasa (ALT) o aspartato aminotransferasa se normalicen.</p> <p>Restablecer la administración de Actemra con 4 mg/kg u 8 mg/kg, según sea clínicamente apropiado.</p>
>3 a 5 x LSN (confirmado por pruebas repetidas ( <i>véase Precauciones y advertencias</i> ))	<p>Debe interrumpirse el tratamiento con Actemra hasta que <math>\leq 3</math> x LSN.</p> <p>Cuando los valores encontrados sean <math>\leq 3</math> x LSN, puede reiniciarse el tratamiento con Actemra a dosis de 4 u 8 mg/kg.</p> <p>Si continúan los valores <math>&gt;3</math> x LSN hay que interrumpir el tratamiento.</p>
$\geq 5$ x LSN	Discontinuar el tratamiento con Actemra.

RAO  
CCS  
AS

ANDREA EL MARGARIDE  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
D.N.L. 19.139.067  
FARMACÉUTICA

ANA MARIA MARTINEZ  
D.N.L. 6.075.680  
APODERADA

3689



- *Bajo recuento absoluto de neutrófilos (RAN)*

Valores de laboratorio (células x 10 <sup>9</sup> /l)	Acción
RAN >1	Mantener la dosis.
RAN 0.5 a 1	Interrumpir el tratamiento con Actemra. Cuando el RAN aumente >1 x 10 <sup>9</sup> /l restablecer el tratamiento con Actemra 4 mg/kg e incrementar la dosis a 8 mg/kg si es clínicamente apropiado.
RAN <0.5	Discontinuar el tratamiento con Actemra.

- *Bajo recuento de plaquetas*

Valores de laboratorio (células x 10 <sup>3</sup> /µl)	Acción
50 a 100	Interrumpir el tratamiento con Actemra. Cuando el recuento de plaquetas >100 x 10 <sup>3</sup> /µl restablecer el tratamiento con Actemra 4 mg/kg e incrementar la dosis a 8 mg/kg si es clínicamente apropiado.
<50	Discontinuar el tratamiento con Actemra.

### *Poblaciones especiales*

*Pacientes pediátricos:* Actemra no está recomendado en niños menores de 18 años debido a la escasez de datos sobre seguridad y eficacia.

*Pacientes ancianos:* No se requiere el ajuste de dosis en pacientes de 65 años y mayores.

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

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

AA  
C 2 3  
K

ANDREA H. MARGARIDE  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
D.N.I.: 18.139.067  
FARMACÉUTICA

ANA MARIA MARTINEZ  
D.N.I.: 6.075.680  
APODERADA



3689



### **Método de administración**

Tras dilución, Actemra debe ser administrado como infusión intravenosa durante una hora.

Para pacientes con peso corporal mayor de 100 kg, no se recomiendan dosis para infusión que excedan los 800 mg (véase *Propiedades farmacocinéticas*).

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

Para más información sobre la dilución previa a la administración véase *Instrucciones especiales de dilución*.

### **Contraindicaciones**

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

### **Precauciones y Advertencias**

#### ***Infecciones***

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 ésta esté controlada (*véase Reacciones adversas*). Los profesionales sanitarios deben tener precaución cuando consideren el uso de Actemra en pacientes con antecedentes de infecciones recurrentes o crónicas o con procesos subyacentes (por ejemplo, diverticulitis, diabetes) que puedan predisponer a los pacientes a infecciones.


Se recomienda estar alerta para la detección oportuna de infecciones graves en pacientes que reciben tratamientos biológicos para la artritis reumatoide de moderada a grave, ya que los signos y síntomas de la inflamación aguda pueden reducirse, debido a la supresión de la reacción de fase aguda. Se deben dar instrucciones precisas a los pacientes para que se contacten inmediatamente con su profesional sanitario cuando aparezca cualquier síntoma que sugiera infección, para asegurar una evaluación rápida y un tratamiento adecuado.

#### ***Tuberculosis***

Al igual que en otros tratamientos de artritis reumatoide con tratamientos biológicos, se recomienda realizar a los pacientes pruebas de detección 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.

RA  
R  
CS

  
MIREIA R. MARGARIDE  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
D.N.I.: 18.139.067  
FARMACÉUTICA

  
ANA MARIA MARTINEZ  
D.N.I.: 6.075.680  
APODERADA

3689



**Complicaciones de la diverticulitis**

Se han notificado eventos de perforaciones diverticulares como complicaciones de una diverticulitis. 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, deben ser evaluados rápidamente para la identificación precoz de perforación gastrointestinal.

**Reacciones de hipersensibilidad**

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad graves asociadas con la infusión de Actemra en aproximadamente el 0.3% de los pacientes (véase *Reacciones adversas*). Debe estar disponible un tratamiento adecuado para uso inmediato por si se produce una reacción anafiláctica durante la administración de Actemra.

**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 el tratamiento de pacientes con enfermedad hepática activa o insuficiencia hepática (véase *Posología y formas de administración y Pruebas de laboratorio*).

**Pruebas de laboratorio**

**Neutropenia y trombocitopenia**

El tratamiento con tocilizumab se ha asociado con una alta incidencia de neutropenia. La neutropenia relacionada con el tratamiento no estuvo vinculada con infecciones serias en los ensayos clínicos (véase *Alteraciones de laboratorio*).

Debe tenerse precaución al valorar el inicio del tratamiento con Actemra en pacientes con un recuento bajo de neutrófilos o plaquetas, es decir, recuento absoluto de neutrófilos (RAN)  $<2 \times 10^9/l$  o recuento de plaquetas por debajo de  $100 \times 10^3/\mu l$ . No se recomienda el tratamiento cuando haya recuento absoluto de neutrófilos  $<0.5 \times 10^9/l$  o un recuento de plaquetas  $<50 \times 10^3/\mu l$ .

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

Handwritten initials: BA, CE, VS

MARGARIDE  
DIRECTORA TÉCNICA  
18.139.067  
FARMACEUTICA

ANA MARIA MARTINEZ  
D.N.I.: 6.075.680  
APODERADA

3689



### *Elevaciones de las transaminasas hepáticas*

En ensayos clínicos, se han notificado 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, MTX) en combinación con Actemra.

Debe tenerse precaución al valorar el inicio del tratamiento con 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 inicio.

Se deben vigilar los valores de ALT y AST entre 4 y 8 semanas los 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. Una vez que las transaminasas hepáticas del paciente estén por debajo de 3 x LSN, puede reiniciarse el tratamiento con Actemra a dosis de 4 u 8 mg/kg.

### *Parámetros lipídicos*

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

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

### *Trastornos desmielinizantes*

Los médicos deben estar atentos a síntomas potencialmente indicativos de trastornos desmielinizantes centrales de nueva aparición. Actualmente, se desconocen las posibilidades de que se produzca una desmielinización central con tocilizumab.

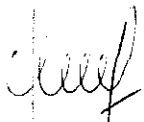
### *Tumores malignos*


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

### *Vacunación*

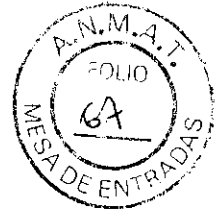
No deben administrarse vacunas vivas o vivas atenuadas simultáneamente con Actemra, porque no se ha establecido la seguridad clínica.

AM  
CA  
K

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

  
ANA MARIA MARTINEZ  
D.N.I.: 6.075.680  
APODERADA

3689



### *Riesgo cardiovascular*

Los pacientes con artritis reumatoide tienen mayor riesgo de trastornos cardiovasculares y deben tener tratamiento de 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 reumatoide. No se recomienda el uso de Actemra con otros agentes biológicos.

### *Sodio*

Este medicamento contiene 1.17 mmol (ó 26.55 mg) de sodio en una dosis máxima de 1.200 mg, lo que deberá tenerse en cuenta en el tratamiento de pacientes con dietas pobres en sodio. Dosis por debajo de 1.025 mg de este producto contienen menos de 1 mmol de sodio (23 mg), por lo que se considera esencialmente exento de sodio.

### Reactivación viral

Se ha notificado reactivación viral (por ejemplo, virus de hepatitis B) con terapias biológicas para artritis reumatoide. En los estudios clínicos con tocilizumab se excluyeron los pacientes con pruebas positivas para hepatitis.

### *Embarazo y lactancia*

*Embarazo:* No hay datos suficientes acerca del uso de tocilizumab en mujeres embarazadas. Un estudio en monos no indicó ningún indicio de potencial dismorfogénico, pero dio como resultado un número más elevado de abortos espontáneos / muerte embriofetal con una dosis alta. Se desconoce la importancia de estos datos para los seres humanos. Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante y hasta 6 meses después del tratamiento.

Tocilizumab no se debe utilizar durante el embarazo, salvo que sea claramente indicado por necesidad médica.

*Lactancia:* Se desconoce si tocilizumab se excreta en le leche materna humana. La excreción de tocilizumab en leche no ha sido estudiada en animales. Debe tomarse una decisión acerca de continuar/suspender la lactancia o continuar/suspender el tratamiento con Actemra teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia materna para el niño y el beneficio del tratamiento con Actemra para la mujer.

MA  
C  
B

ANUREA H. MARGARIDE  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
D.N.I.: 18.139.067  
FARMACÉUTICA

ANA MARIA MARTINEZ  
D.N.I.: 6.075.680  
APODERADA

3689



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

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, dado que se han notificado frecuentemente mareos, se debe aconsejar a los pacientes que experimenten esta reacción adversa, que no conduzcan ni utilicen máquinas hasta que este efecto desaparezca.

### **Reacciones adversas**

La seguridad de tocilizumab ha sido estudiada en ensayos controlados de Fase III, doble-ciego y sus períodos de extensión.

Todas las poblaciones control incluyen a todos los pacientes que recibieron por lo menos una dosis de tocilizumab en un período controlado, doble-ciego de cinco estudios. El período de control en 4 de los estudios fue de 6 meses y en 1 estudio de hasta 2 años. En los estudios controlados, 774 pacientes recibieron 4 mg/kg de tocilizumab en combinación con MTX, 1.870 recibieron 8 mg/kg de tocilizumab en combinación con MTX/otros FAMEs y 228 fueron tratados con 8 mg/kg de tocilizumab en monoterapia.

Todas las poblaciones expuestas incluyen a todos los pacientes que recibieron por lo menos una dosis de tocilizumab en el período de control en estudios doble-ciego o en la fase de extensión de etiqueta abierta. De los 4.009 pacientes en esta población, 3.577 fueron tratados en un lapso de por lo menos 6 meses, 3.296 durante por lo menos un año, 2.806 durante por lo menos 2 años y 1.222 durante 3 años.

Las RAFs se enumeran según la importancia clínica que tienen para el paciente.

Las frecuencias se definen de la siguiente manera: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ) o poco frecuentes ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ).

**Tabla 3.** Resumen de las RAFs que se producen en pacientes con artritis reumatoide que reciben tratamiento con tocilizumab como monoterapia o en combinación con MTX u otros FAMEs en todas las poblaciones de control.

Clasificación de órganos del sistema	Muy Frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes
Infecciones e infestaciones	Infección de las vías respiratorias superiores	Celulitis, herpes simple oral, herpes zóster	Diverticulitis
Trastornos digestivos		Dolor abdominal, ulceración bucal, Gastritis	Estomatitis

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

ANA MARIA MARTINEZ  
D.N.I.: 6.075.680  
APODERADA



368

**Tabla 3.** Resumen de las RAFs que se producen en pacientes con artritis reumatoide que reciben tratamiento con tocilizumab como monoterapia o en combinación con MTX u otros FAMEs en todas las poblaciones de control. (Continuación).

Clasificación de órganos del sistema	Muy Frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Rash, prurito, <u>urticaria</u>	
Trastornos del sistema nervioso		Cefalea, mareos	
Investigaciones		Elevación de las transaminasas hepáticas, <u>aumento de peso</u>	Elevación de la bilirrubina total
Trastornos vasculares		Hipertensión	
Trastornos de la sangre y el sistema linfático		Leucopenia, neutropenia	
Trastornos del metabolismo y la nutrición		Hipercolesterolemia	Hipertrigliceridemia
Trastornos generales y en el lugar de administración		<u>Edema periférico</u>	Reacciones de hipersensibilidad
Trastornos oculares		Conjuntivitis	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		<u>Tos, disnea</u>	
Trastornos renales			<u>Nefrolitiasis</u>
Trastornos endócrinos			<u>Hipotiroidismo</u>

**Infecciones**

En ensayos controlados de 6 meses de duración, la tasa de todas las infecciones notificadas con el tratamiento de tocilizumab 8 mg/kg más FAMEs fue de 127 eventos por 100 pacientes-años comparada con 112 eventos por 100 pacientes-años en el grupo de placebo más FAMEs. En toda la población expuesta, la tasa global de infecciones con tocilizumab fue de 108 eventos por 100 pacientes-años de exposición.

RAA  
CS  
B

*Andrea R. Margari*  
ANDREA R. MARGARIDE  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
D.N.I.: 38.139.967  
FARMACÉUTICA

*Ana María Martínez*  
ANA MARIA MARTINEZ  
D.N.I.: 6.075.680  
APODERADA

En ensayos clínicos controlados de 6 meses de duración, la tasa de todas las infecciones graves (bacteriana, viral y fúngica) comunicadas con tocilizumab 8 mg/kg más FAMEs fue de 5.3 eventos por 100 pacientes-años de exposición comparada con 3.9 acontecimientos por 100 pacientes años de exposición en el grupo de placebo más FAMEs. En el estudio de monoterapia, la tasa de infecciones graves fue de 3.6 eventos por 100 pacientes-años de exposición en el grupo de tocilizumab y de 1.5 eventos por 100 pacientes-años de exposición en el grupo de MFX.

En toda la población expuesta, la tasa de infecciones graves fue de 4.7 eventos por 100 pacientes-años de exposición. Entre las infecciones graves notificadas, algunas con desenlace fatal, se incluyeron neumonía, celulitis, herpes zóster, gastroenteritis, diverticulitis, sepsis y artritis bacteriana. También se han notificado casos de infecciones oportunistas.

### Perforación gastrointestinal

Durante 6 meses de ensayos clínicos controlados, el porcentaje global de perforación gastrointestinal fue de 0.26 eventos por 100 pacientes-año con la terapia con tocilizumab. En toda la población expuesta el porcentaje global de perforación gastrointestinal fue de 0.28 eventos por 100 pacientes-años. Informes de perforación gastrointestinal con tocilizumab fueron fundamentalmente comunicados como complicaciones de diverticulitis que incluían peritonitis purulenta generalizada, perforación gastrointestinal inferior, fistulas y abscesos.

### Reacciones a la infusión

Durante 6 meses de ensayos controlados se notificaron eventos adversos asociados con la infusión (reacciones seleccionadas que se producen durante o dentro de las 24 horas después de la infusión) en 6.9% de los pacientes en el grupo de tocilizumab 8 mg/kg más FAMEs y en 5.1% de los pacientes del grupo placebo más FAMEs. Los eventos notificados durante la infusión fueron fundamentalmente episodios de hipertensión; los registrados en el plazo de 24 horas desde la terminación de una infusión fueron cefalea y reacciones cutáneas (rash, urticaria). Estos eventos no fueron limitantes para el tratamiento.

La tasa de reacciones anafilácticas (que se produjeron en un total de 63.778 pacientes, 0.2%) fue varias veces mayor con la dosis de 4 mg/kg que con la de 8 mg/kg. Se comunicaron reacciones de hipersensibilidad clínicamente significativas asociadas con tocilizumab y que precisaron suspensión del tratamiento en un total de 13 de 3.778 pacientes (0.3%) tratados con tocilizumab durante los estudios clínicos controlados y abiertos. Estas reacciones se observaron generalmente de la segunda a la quinta infusión de tocilizumab (*véase Precauciones y advertencias*).

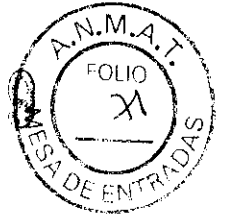
### Inmunogenicidad

En los ensayos clínicos controlados se ha estudiado un total de 2.876 pacientes en cuanto a anticuerpos anti-tocilizumab. Cuarenta y seis pacientes (1.6%) desarrollaron anticuerpos anti-tocilizumab, de los cuales 6 tuvieron una reacción de hipersensibilidad asociada y médicamente significativa, que en cinco de los casos condujo a la retirada. Treinta pacientes (1.1%) desarrollaron anticuerpos neutralizadores.

RA

MARGARIDE  
 CO-DIRECTORA TÉCNICA  
 D.N.I.: 18.139.067  
 FARMACÉUTICA

ANA MARIA MARTINEZ  
 D.N.I.: 6.075.680  
 APODERADA



## Alteraciones de laboratorio

### *Alteraciones hematológicas*

Neutrófilos: Durante 6 meses de ensayos controlados, se produjeron descensos de los recuentos de neutrófilos por debajo de  $1 \times 10^9/l$  en el 3.4% de los pacientes tratados con tocilizumab 8 mg/kg más FAMEs en comparación con <0.1% de aquellos tratados con placebo más FAMEs. Aproximadamente la mitad de los pacientes que desarrollaron RAN  $<1 \times 10^9/l$  lo hicieron en el plazo de 8 semanas después de comenzar el tratamiento. Se notificaron descensos por debajo de  $0.5 \times 10^9/l$  en el 0.3% de los pacientes que recibieron tocilizumab 8 mg/kg más FAMEs. No hubo una asociación clara entre los descensos de los neutrófilos y la aparición de infecciones graves.

En todas las poblaciones control y en todas las poblaciones expuestas, el modelo y la incidencia de disminución en el recuento de neutrófilos permaneció concordante con lo observado en 6 meses de ensayos clínicos controlados.

Plaquetas: Durante 6 meses de ensayos controlados, se produjeron descensos de los recuentos de plaquetas por debajo de  $100 \times 10^9/\mu l$  en el 1.7% de los pacientes tratados con tocilizumab 8 mg/kg más FAMEs en comparación con <1% de aquellos que recibieron placebo más FAMEs tradicionales, sin episodios hemorrágicos asociados (véanse *Posología y formas de administración y Pruebas de laboratorio*).

En todas las poblaciones control y en todas las poblaciones expuestas el modelo y la incidencia de la disminución en el recuento de las plaquetas permaneció concordante con lo observado en seis meses de ensayos clínicos controlados.

### *Elevaciones de las transaminasas hepáticas*

Durante 6 meses de ensayos controlados se observaron elevaciones transitorias de ALT/AST  $>3 \times$  LSN en el 2.1% de los pacientes con tocilizumab 8 mg/kg en comparación con el 4.9% de aquellos tratados con MTX y en el 6.5% de los pacientes que recibieron 8 mg/kg de tocilizumab más FAMEs en comparación con el 1.5% de los tratados con placebo más FAMEs.

La adición de fármacos potencialmente hepatotóxicos (por ejemplo, MTX) a la monoterapia con tocilizumab produjo aumento de la frecuencia de estas elevaciones. Se observaron elevaciones de ALT / AST  $>5 \times$  LSN en el 0.7% de los pacientes en monoterapia con tocilizumab y en el 1.4% de los pacientes con tocilizumab más FAME, la mayoría de los cuales abandonaron en forma permanente el tratamiento con tocilizumab (véanse *Posología y formas de administración y Pruebas de Laboratorio*). Estas elevaciones no se asociaron con un aumento clínicamente relevante de la bilirrubina directa, ni se asociaron con pruebas clínicas de hepatitis o insuficiencia hepática. La incidencia de bilirrubina indirecta mayor que el límite superior del normal es de 6.2% en pacientes tratados con 8 mg/kg de tocilizumab.

ANDREA H. MARGANDE  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
D.N.I.: 19.139.067  
FARMACÉUTICA

ANA MARIA MARTINEZ  
D.N.I.: 6.075.680  
APODERADA



En todas las poblaciones control y en todas las poblaciones expuestas, el modelo y la incidencia de elevaciones en ALT/AST permaneció concordante con lo observado en seis meses de ensayos clínicos controlados.

### *Elevación de los parámetros lipídicos*

Durante seis meses de ensayos clínicos controlados se han notificado incrementos en los parámetros lipídicos, tales como: colesterol total, LDL, HDL, triglicéridos) en pacientes tratados con tocilizumab. Aproximadamente el 24% de los pacientes que recibieron tocilizumab en los ensayos clínicos experimentaron una elevación sostenida del colesterol total  $>6.2$  mmol/l (240 mg/dl) y un 15% un aumento sostenido de los valores de LDL  $\geq 4.2$  mmol/l (160 mg/dl). Las elevaciones en los parámetros lipídicos respondieron al tratamiento con agentes hipolipidemiantes.

En todas las poblaciones control y en todas las poblaciones expuestas, el modelo y la incidencia de elevación de los parámetros lipídicos permaneció concordante con lo observado en seis meses de estudios clínicos controlados.

### *Tumores malignos*

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

### **Interacciones**

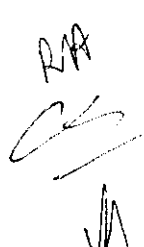
La administración simultánea de una dosis única de 10 mg/kg de tocilizumab con 10-25 mg de metotrexato una vez por semana no tuvo efecto clínicamente significativo en la exposición al metotrexato.


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

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

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

El efecto de tocilizumab sobre las enzimas CYP (excepto CYP2C19 y CYP2D6) es clínicamente relevante para los sustratos de CYP450 con índice terapéutico estrecho y/o cuando la dosis se ajusta en forma individual.

  
MARGARITA R. MARGARIDE  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
D.N.I.: 18.139.067  
FARMACÉUTICA

  
ANA MARIA MARTINEZ  
D.N.I.: 6.075.680  
APODERADA

En un estudio en pacientes con AR, los niveles de simvastatina (CYP3A4) disminuyeron en un 57% una semana después de una dosis única de tocilizumab a un nivel similar o ligeramente más alto que el observado en sujetos sanos.

Cuando se comienza o se detiene el tratamiento con tocilizumab, debe vigilarse a los pacientes que toman medicamentos que se ajustan individualmente y se metabolizan mediante CYP450 3A4, 1A2, 2C9 o 2C19 (por ejemplo, atorvastatina, antagonistas del canal del calcio, teofilina, warfarina, fenitoína, ciclosporina o benzodiazepinas), porque puede ser necesario un aumento de dosis para mantener el efecto terapéutico. Dada la larga vida media de eliminación (t<sub>1/2</sub>), el efecto de tocilizumab sobre la actividad de la enzima CYP3A podría persistir durante varias semanas después de suspender el tratamiento.

### Sobredosificación

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

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

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

### Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos, excepto los mencionados en *Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones*.

### Conservación y estabilidad del producto


Conservar entre 2° y 8° C. No congelar. Conservar el vial en su envase original para protegerlo de la luz.


Para las condiciones de conservación del medicamento diluido, véase *Período de validez*.

### Período de validez

*Vial cerrado:* 30 meses.

*Producto diluido:* Después de la dilución, la solución preparada para infusión es física y químicamente estable en solución para inyección de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%) a 30° C durante 24 horas.

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

  
ANA MARIA MARTINEZ  
D.N.I.: 6.075.680  
APODERADA

Desde el punto de vista microbiológico, la solución preparada para infusión debe usarse inmediatamente. Si no se usa inmediatamente, los tiempos de conservación en uso y las condiciones antes del mismo son responsabilidad del usuario y no deberían superar las 24 horas a 2° C - 8° C, a menos que la dilución haya tenido lugar en condiciones asépticas controladas y validadas.

Actemra se suministra como concentrado estéril que no contiene conservantes.

### ***Instrucciones para la dilución previa a la administración***

Los medicamentos parenterales deben inspeccionarse visualmente antes de la administración por si tienen partículas o cambio de color. Sólo deben infundirse las soluciones que sean transparentes a opalescentes, incoloras a amarillo pálido y carentes de partículas visibles.

De una bolsa de infusión de 100 ml, retirar un volumen de solución de cloruro de sodio al 0,9% igual al volumen de la solución de tocilizumab requerida para la dosis del paciente. Retirar la cantidad requerida de tocilizumab (0,4 ml/kg) en condiciones asépticas y diluir en la concentración de tocilizumab calculada en una bolsa de infusión de 100 ml que contenga la solución de cloruro de sodio al 0,9% estéril, no pirogénico. Para mezclar la solución, invertir suavemente la bolsa de infusión para evitar la formación de espuma.

### ***Instrucciones especiales de eliminación***

#### *Eliminación de medicamentos vencidos/no utilizados*

La liberación de productos farmacéuticos en el ambiente debe ser minimizada. Los medicamentos no deben ser arrojados por los desagües domiciliarios y debe evitarse su eliminación a través de los desechos del hogar. Utilizar los "sistemas de recolección" establecidos según las normas locales.

Actemra se suministra en viales de uso único.

Este medicamento sólo podrá utilizarse hasta la fecha de vencimiento indicada en el envase.

Mantenga los medicamentos fuera del alcance de los niños.

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

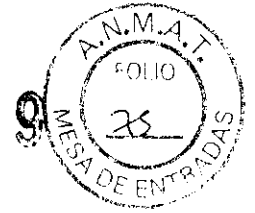
### **Presentación**

Vial de 4 ml con 80 mg (20mg/ml)	envases con 1 y 4
Vial de 10 ml con 200 mg (20mg/ml)	envases con 1 y 4
Vial de 20 ml con 400 mg (20mg/ml)	envases con 1 y 4

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

ANA MARIA MARTINEZ  
 D.N.I.: 6.075.680  
 APODERADA

3089



**Elaborado por:** Chugai Pharma Manufacturing Co., Ltd.,  
Utsunomiya City, Tochigi, Japón

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

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

*Fecha de la última revisión:* febrero de 2010.

*AA*

*AA*  
ANDREA R. MARGARIDE  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
D.N.I.: 18.139.067  
FARMACÉUTICA

*AA*  
ANA MARIA MARTINEZ  
D.N.I.: 6.075.680  
APODERADA

3689



## INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

### Actemra®, 20 mg/ml, Solución concentrada para infusión Tocilizumab

Lea toda la Información para el paciente detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento.

- 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 a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.
- Informe a su médico si cree presentar cualquier efecto adverso mencionado o no en esta Información para el paciente.

Además de esta Información para el paciente, se le dará una **Tarjeta de alerta del paciente**, que contiene información de seguridad importante, la cual 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. Antes de usar Actemra.
3. Cómo usar Actemra.
4. Posibles efectos adversos.
5. Conservación de Actemra.
6. Información adicional.

#### 1. QUE ES ACTEMRA Y PARA QUE SE UTILIZA

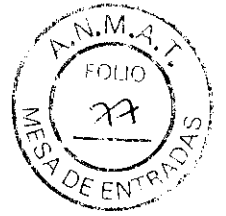
Actemra contiene una sustancia activa llamada tocilizumab, un anticuerpo monoclonal que bloquea la acción específica de un tipo de proteína (citoquina) llamada interleucina 6. Esta proteína está implicada en el proceso inflamatorio del cuerpo, y bloqueándola se puede reducir la inflamación.

Actemra se usa para tratar la artritis reumatoide activa de moderada a grave de adultos, si los tratamientos previos no han funcionado bien. La artritis reumatoide es una enfermedad inflamatoria que afecta principalmente las articulaciones. Actemra ayuda a reducir síntomas tales como el dolor y la hinchazón en sus articulaciones y puede también mejorar así su rendimiento en las tareas diarias.

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

ANDREA S. MARGARITE  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
D.N.I.: 18.139.067  
FARMACEUTICA

ANA MARIA MARTINEZ  
D.N.I.: 6.075.680  
APODERADA



## 2. ANTES DE USAR ACTEMRA

### No use Actemra:

- Si es alérgico (hipersensible) al tocilizumab o cualquiera de los demás componentes de Actemra (enumerados en la Sección 6. Composición de Actemra).
- Si tiene una infección activa grave.

### Tenga precaución especial con Actemra:

- Informe a su médico inmediatamente, si experimenta reacciones alérgicas como sensación de opresión torácica, silbidos en el pecho, dificultad para respirar, mareos o aturdimiento intenso, hinchazón de los labios o erupción cutánea durante o después de la infusión.
- Si tiene cualquier tipo de infección, ya sea de evolución corta o larga, o si tiene infecciones 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 hacer que una infección existente empeore o aumente la probabilidad de adquirir una nueva infección.
- Informe a su médico si ha tenido tuberculosis. El profesional comprobará los signos y síntomas de tuberculosis antes de comenzar el tratamiento con Actemra.
- Si ha tenido úlcera intestinal o diverticulitis, informe a su médico. Los síntomas incluirán 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 examinará su función hepática.
- Si se ha vacunado recientemente o tiene previsto vacunarse, informe a su médico. Determinados tipos de vacunas no deben administrarse mientras reciba Actemra.
- Si tiene cáncer, avise a su médico. El profesional tendrá que decidir si puede recibir tratamiento con Actemra.
- Si tiene factores de riesgo cardiovascular, tales como aumento de la presión arterial, y valores altos de colesterol, informe a su médico. Estos factores necesitan ser controlados mientras recibe tratamiento con Actemra.
- Si tiene problemas de moderados a graves en el riñón, su médico controlará estas alteraciones.

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

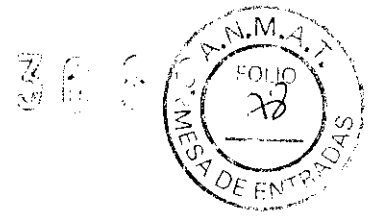
No se recomienda el uso de Actemra en niños o adolescentes menores de 18 años.

### Uso de otros medicamentos

Informe a su médico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta. Esto se debe a que Actemra puede afectar la forma en la que actúan algunos medicamentos, y puede necesitarse un ajuste de dosis. Debe avisar a su médico si está utilizando medicamentos que contienen cualquiera de estas sustancias activas:

ANDREA R. MARGARIDE  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
D.N.I.: 16.139.067  
FARMACÉUTICA

ANA MARÍA MARTÍNEZ  
D.N.I.: 6.075.680  
APODERADA



- Atorvastatina, utilizada para reducir los niveles de colesterol.
- Antagonistas de los canales del calcio, como la amlodipina utilizada en el tratamiento del aumento de la presión arterial.
- Teofilina utilizada en el tratamiento del asma.
- Warfarina o acenocumarol utilizadas como anticoagulantes.
- Fenitoína utilizada en el tratamiento de las convulsiones.
- Ciclosporina utilizada en los trasplantes de órganos como inmunosupresor.
- Benzodiazepinas, como el clonazepam, utilizadas para calmar la ansiedad.

Debido a que no hay experiencia clínica no se recomienda el uso de Actemra con otros medicamentos biológicos empleados para tratar la artritis reumatoide.

### Embarazo y lactancia

Hable con su médico si está embarazada, cree que pudiera estarlo, tiene previsto quedarse embarazada o está en el período de lactancia. Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante y hasta 6 meses después de finalizar el tratamiento.

Dado que Actemra no ha sido estudiado en mujeres embarazadas ni que están amamantando, no debe ser utilizado durante el embarazo, salvo que sea estrictamente necesario.

Se desconoce si Actemra pasa a la leche materna. Si está dando el pecho, debe dejarlo si comienza el tratamiento con Actemra. Antes de reiniciar la lactancia deben haber pasado por lo menos 3 meses desde su último tratamiento con Actemra.

### Conducción y uso de máquinas

No hay estudios sobre los efectos que produce Actemra sobre la capacidad de conducir o utilizar máquinas. Sin embargo, si experimenta mareos, reacción adversa frecuente, no debería conducir o utilizar máquinas.

### Información importante sobre algunos de los componentes de Actemra

Este medicamento contiene 26,55 mg de sodio por dosis máxima de 1.200 mg ó 8,85 mg de sodio por vial de 400 mg. Los pacientes con dietas pobres en sodio deben tener en cuenta que a dosis menores de 1.025 mg este producto contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg), por lo que se considera libre de sodio.

## 3. COMO USAR ACTEMRA

La dosis habitual de Actemra es de 8 miligramos (mg) por kilogramo (kg) de peso corporal. Dependiendo de la respuesta el médico puede decidir disminuir la dosis a 4 mg/kg y después volver a aumentarla a 8 mg/kg cuando sea apropiado.

Recibirá Actemra una vez cada 4 semanas a través de un pequeño goteo en una de sus venas (infusión intravenosa) durante una hora.

ANDREEA R. MARGHEDE  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
D.N.I.: 18.139.067  
FARMACEUTICA

ANA MARIA MARTINEZ  
D.N.I.: 6.075.680  
APODERADA

3689



Actemra se diluye y luego se le administrará por personal médico o de enfermería.

Un médico o una enfermera lo vigilarán mientras reciba y después que haya recibido Actemra.

#### **Si usa más Actemra del que debiera**

Como Actemra lo administra un médico o una enfermera, es poco probable que se le administre demasiado. Sin embargo, si le preocupa, hable con su médico.

#### **Si olvidó usar Actemra**

Como Actemra lo administra un médico o una enfermera, es poco probable que se saltee una dosis. Sin embargo, si le preocupa, hable con su médico.

#### **Si interrumpe el tratamiento con Actemra**

La decisión de suspender el tratamiento con Actemra debe comentarse con su médico.

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

#### **4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS**

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

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

Los efectos adversos más frecuentes de Actemra son las infecciones del tracto respiratorio superior, con síntomas típicos tales como tos, taponamiento nasal, moqueo nasal, dolores de garganta y dolores de cabeza.

**Algunos posibles efectos adversos graves** son infecciones graves y reacciones alérgicas (hipersensibilidad).

Si nota cualquiera de los siguientes signos:

**Reacciones alérgicas** durante o después de la infusión, **avise inmediatamente a su médico.**

- Dificultad para respirar o aturdimiento.
- Erupección, picor, ronchas, hinchazón de los labios.

**Infecciones: informe a su médico lo antes posible** si nota cualquiera de los siguientes problemas:

- Fiebre y escalofríos.
- Ampollas en la boca o la piel.
- Dolor de estómago.
- Dolores de cabeza persistentes.

ANDREA M. MARGARIDE  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
D.N.L.: 18.139.067  
FARMACÉUTICA

ANA MARIA MARTINEZ  
D.N.L.: 6.075.680  
APODERADA



Los síntomas antes descriptos pueden ser signos de los efectos adversos enumerados a continuación, todos ellos se han observado con Actemra en ensayos clínicos.

Los efectos adversos pueden ocurrir con determinadas frecuencias que se definen a continuación:

- Muy frecuentes: Afectan a más de uno de cada 10 pacientes.
- Frecuentes: Afectan a entre 1 y 10 de cada 100 pacientes.
- Poco frecuentes: Afectan a entre 1 y 10 de cada 1.000 pacientes.
- Raros: Afectan a entre 1 y 10 de cada 10.000 pacientes.
- Muy raros: Afectan a menos de 1 de cada 10.000 pacientes.
- Desconocido: No se puede estimar la frecuencia a partir de los datos disponibles.

**Efectos adversos muy frecuentes:** Infecciones de las vías respiratorias superiores, como los y resfriados.

**Efectos adversos frecuentes:** Infección de pulmón (neumonía), llagas (herpes simple oral), ampollas, herpes (herpes zóster), infecciones en la piel, a veces con fiebre y escalofríos, recuentos bajos de los glóbulos blancos en análisis de sangre (neutropenia, leucopenia), niveles altos de colesterol, dolor de cabeza, mareos, hipertensión, úlceras en la boca, dolor de estómago, pruebas de función hepática alteradas (elevación de las transaminasas), erupción y picor e infección ocular (conjuntivitis).

**Efectos adversos poco frecuentes:** Diverticulitis (fiebre, náuseas, diarrea, estreñimiento, dolor de estómago), zonas hinchadas y rojas (inflamadas) en la boca, grasas elevadas en la sangre (triglicéridos) y reacciones alérgicas graves (hipersensibilidad).

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en esta Información para el paciente, informe a su médico.

## 5. CONSERVACION DE ACTEMRA

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

Conservar entre 2° y 8° C. No congelar.

Mantener el vial en su envase original para protegerlo de la luz.

## 6. INFORMACION ADICIONAL

### Composición de Actemra

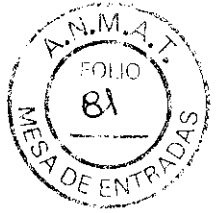
- El principio activo es tocilizumab.  
Cada vial de 4 ml contiene 80 mg de tocilizumab (20 mg/ml).  
Cada vial de 10 ml contiene 200 mg de tocilizumab (20 mg/ml).  
Cada vial de 20 ml contiene 400 mg de tocilizumab (20 mg/ml).

BA  
[Handwritten signature]

[Handwritten signature]  
ANDREA F. MARGARIDE  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
D.N.I.: 18.139.067  
FARMACEUTICA

[Handwritten signature]  
ANA MARIA MARTINEZ  
D.N.I.: 6.075.680  
APODERADA

3030



- Los demás componentes son sacarosa, polisorbato 80, fosfato disódico dodecahidrato, dihidrógeno fosfato de sodio dihidrato y agua para inyectables.

#### Aspecto del producto y contenido del envase

Actemra es un concentrado para solución para infusión.

El concentrado es transparente a opalescente, incoloro a amarillo pálido.

Actemra es suministrado en viales que contienen 4 ml, 10 ml y 20 ml de concentrado para solución para infusión. Envases de 1 y 4 viales.

*AA*  
*[Handwritten signature]*

*[Handwritten signature]*  
ANDREA R. MARGARIDE  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
C.N.I.: 18.139.067  
FARMACÉUTICA

*[Handwritten signature]*  
ANA MARIA MARTINEZ  
D.N.I.: 6.075.680  
APODERADA

3689



**Tarjeta de alerta de paciente de Actemra**

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

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

**Infecciones**

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

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

**Complicaciones de la Diverticulitis**

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

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

**Fechas del tratamiento con Actemra:**

Inicio:  
.....

Ultimo tratamiento:  
.....

- Cuando vaya al médico asegúrese de llevar anotados todos los demás tratamientos que esté tomando.

Nombre del paciente:  
.....

Nombre del médico:  
.....

Teléfono del médico:  
.....

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

Fecha de la última revisión: agosto de 2009.

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

**ANA MARIA MARTINEZ**  
 D.N.I.: 6.075.680  
 APODERADA