



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

DISPOSICIÓN N° 2887

BUENOS AIRES, 22 MAY 2012

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-003996-12-7 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: CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA INFUSION 80 mg/4 ml- 200 mg/10 ml - 400 mg/20 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.

RA
CS



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

"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

DISPOSICIÓN N° 2887

Que a fojas 249 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

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 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada ACTEMRA / TOCILIZUMAB Forma farmacéutica y concentración: CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA INFUSION 80 mg/4 ml- 200 mg/10 ml - 400 mg/20 ml, aprobada por Certificado N° 55.239 y Disposición N° 5468/09, propiedad de la firma PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. e I., cuyos textos constan de fojas 56 a 187.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 5468/09 los prospectos autorizados por las fojas 56 a 99, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente

S,

RA
S



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

DISPOSICIÓN N° 2887

disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 55.239 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los rótulos, prospectos y Anexos, gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

AA
CS

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-003996-12-7

DISPOSICION N° 2887

js

Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°..... **2887** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 55.239 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: CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA INFUSION 80 mg/4 ml- 200 mg/10 ml - 400 mg/20 ml.-

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

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

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 8186/11.-	Prospectos de fs. 56 a 187, corresponde desglosar de fs. 56 a 99.-

RA
CV

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



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

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° 55.239 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....22 MAY. 2012.....,del mes de.....

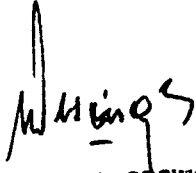
RA

CA

Expediente N° 1-0047-0000-003996-12-7

DISPOSICIÓN N° **2887**

js


Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

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

Actemra®
Tocilizumab
Roche

Concentrado para solución para infusión

Industria Japonesa
Expendio bajo receta archivada

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 c.s.p. 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 c.s.p. 10 ml.

Cada vial de 20 ml contiene 400 mg de tocilizumab, en un excipiente de polisorbato 80: 10 mg, sacarosa 1.000 mg, fosfato disódico dodecahidrato 30,5 mg, dihidrógeno fosfato de sodio dihidrato 33,5 mg y agua para inyectables c.s.p. 20 ml.

Acción terapéutica

Agente inmunosupresor, inhibidores de interleucina.


LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.336.789


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

Indicaciones

Artritis reumatoidea (AR)

Actemra está indicado, en combinación con metotrexato (MTX), para el tratamiento de la artritis reumatoidea activa de moderada a grave en pacientes adultos con respuesta inadecuada o intolerancia a un tratamiento previo con uno o más fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAMES) o con antagonistas del factor de necrosis tumoral (TNF). En estos pacientes Actemra puede ser administrado como monoterapia en caso de intolerancia a MTX o cuando el tratamiento continuado con MTX es inadecuado.

Actemra ha demostrado reducir la tasa de progresión del daño articular medido a través de análisis radiológico y mejorar la función física, cuando se administra en combinación con metotrexato.

Artritis idiopática juvenil sistémica (AIJS)

Actemra está indicado para el tratamiento de artritis idiopática juvenil sistémica (AIJS) activa en pacientes desde 2 años de edad a mayores, que no han respondido adecuadamente a terapias anteriores con AINEs y corticoides sistémicos. Actemra puede ser administrado como monoterapia (en caso de intolerancia a metotrexato o cuando el tratamiento con metotrexato no es adecuado) o en combinación con metotrexato.

Características farmacológicas – Propiedades

Propiedades farmacodinámicas

Código ATC: L04A C07.

Grupo farmacoterapéutico: Agente inmunosupresor, inhibidores de interleucina.

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.

SA
CV

LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.336.789

2
Andrea R. Margaride

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

Pacientes con Artritis reumatoidea (AR)

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). De forma coherente con el efecto sobre los reactantes de la fase aguda, el tratamiento con tocilizumab se asoció a reducción del recuento de plaquetas dentro del rango normal. Se observaron aumentos de los niveles de hemoglobina, debidos a la reducción por tocilizumab de los efectos impulsados por la IL-6 sobre la producción de hepcidina para aumentar la disponibilidad del hierro. En pacientes tratados con tocilizumab, se observaron disminuciones de los niveles de PCR dentro de los valores normales ya a la segunda semana y las reducciones se mantuvieron mientras se mantenía el tratamiento.

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

Eficacia clínica

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

En el ensayo I, tocilizumab se administró por vía intravenosa cada cuatro semanas como monoterapia. 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 período de ocho semanas).

RA
CZ

LUIS A. ORESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.336.789

3
ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

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 tocilizumab o placebo cada cuatro semanas como terapia ciega durante 52 semanas en combinación con MTX estable (de 10 mg a 25 mg semanales). Después de 52 semanas todos los pacientes pudieron recibir tratamiento abierto con tocilizumab 8 mg/kg. De los pacientes que completaron el estudio, el 86% de los que inicialmente fueron asignados al grupo placebo + MTX recibieron tratamiento abierto con tocilizumab 8 mg/kg en el segundo año. El objetivo primario en la semana 24 fue la proporción de pacientes que alcanzaron respuesta ACR 20. En la semana 52 y 104, los objetivos co-primarios fueron la prevención del daño articular y la mejora de la función física.

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

En el ensayo IV se 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). El punto final primario para los estudios III-V fue la proporción de pacientes que alcanzaron una respuesta ACR20 a la semana 24.


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

Respuesta clínica

En todos los ensayos, los pacientes tratados con tocilizumab 8 mg/kg tuvieron unas tasas de respuesta en ACR 20, 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.

RA
CB

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


LUIS A. ORESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.336.789

4

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

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

Los pacientes de los estudios I-IV 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 65% de los pacientes lograron un DAS 28 < de 2,6 a la semana 104, comparado con un 48% que lo alcanzó en la semana 52 y un 33% que lo alcanzó en la semana 24.

En un análisis conjunto de los estudios II, III y IV, la proporción de pacientes que alcanzaron una respuesta ACR 20, 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 FAMEs que en aquellos tratados con tocilizumab 4 mg/kg más FAMEs ($p < 0,0001$).

RA
CR

LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.336.789


5

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

*: $p < 0,05$, TCZ vs PBO + MTX/FAME.

** : $p < 0,01$, TCZ vs PBO + MTX/FAME.

***: $p < 0,0001$, TCZ vs PBO + MTX/FAME.

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

Respuesta clínica mayor

Después de dos años de tratamiento con tocilizumab y metotrexato, 14% de los pacientes alcanzaron una respuesta clínica mayor (mantenimiento de una respuesta ACR 70 durante 24 semanas o más).

LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.336.769

6
ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

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).

En el estudio II de extensión de etiqueta abierta, la inhibición de la progresión del daño estructural en pacientes tratados con tocilizumab más MTX se mantuvo en el segundo año del tratamiento. En la semana 104 el cambio medio desde la basal en el índice total Sharp-Genant fue significativamente menor en los pacientes del grupo tocilizumab 8 mg/kg más MTX ($p < 0,0001$) que en los del grupo placebo más MTX.

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

	PBO + MTX (+opción deTCZ 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 EEA	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, semana 104 y el retiro temprano o terapia de escape a la semana 104.

RA
CR

LUIS A. CRESTA
 FARMACÉUTICO
 DIRECTOR TÉCNICO
 D.N.I.: 13.336.789

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

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

Resultados relacionados con la calidad de vida

Los pacientes tratados con tocilizumab comunicaron una mejora en todos los resultados notificados: Cuestionario de evaluación de la salud, Índice de Discapacidad (HAQ-DI), Formulario breve 36 (SF-36) y Evaluación funcional del tratamiento de enfermedades crónicas. Se observaron mejoras estadísticamente significativas en las puntuaciones de HAQ-DI en pacientes tratados con Actemra en comparación con aquellos tratados con FAMEs. En la semana 24, la proporción de pacientes tratados con 8 mg/kg de tocilizumab que mostraron una mejoría importante en HAQ-DI (definida como una disminución del puntaje total individual de $< 0,25$) fue significativamente más elevada entre los pacientes que recibieron placebo + MTX/FAMEs en todos los estudios. Durante el período abierto del estudio II, la mejora de la función física se ha mantenido hasta los 2 años. En el Estudio II, los cambios en PCS, MCS y FACIT-Fatiga a la semana 52 fueron 10,1, 5,4 y 8,4 respectivamente, en el grupo de 8 mg/kg de TCZ + MTX comparado con 5,6, 3,8 y 5,5, en el grupo placebo + MTX, respectivamente. En la semana 52, el cambio medio en HAQ-DI fue de - 0,58 en el grupo de tocilizumab 8 mg/kg más MTX comparado con - 0,39 del grupo placebo más MTX. El cambio medio en HAQ-DI se mantuvo en la semana 104 en el grupo tocilizumab 8 mg/kg más MTX (- 0,61).

Niveles de hemoglobina


El tratamiento con 8 mg/kg de tocilizumab en combinación con FAMEs/MTX o como monoterapia resultó en una mejoría estadísticamente significativa en los niveles de hemoglobina en comparación con los que recibieron placebo más FAMEs/MTX ($p < 0,0001$) en la semana 24. Los niveles medios de hemoglobina aumentaron en la semana 2 y permanecieron dentro del intervalo normal hasta la semana 24.

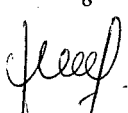
Un marcado descenso en los niveles promedio de los reactantes de fase aguda PCR, ERS y amiloide sérico A ocurrió rápidamente luego de la administración de tocilizumab. Junto con este efecto sobre los reactantes de fase aguda el tratamiento con tocilizumab se asoció a una reducción en el recuento de plaquetas,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

Pacientes con Artritis idiopática juvenil sistémica (AIJS)

Eficacia clínica

La eficacia de tocilizumab para el tratamiento de AIJS activa fue evaluada en un ensayo de 12 semanas de duración, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, con grupos paralelos y de dos brazos. Los pacientes incluidos en el ensayo tenían una duración de la enfermedad de al menos 6 meses de enfermedad activa, pero sin haber experimentado un brote agudo que requiera una dosis de corticosteroides de más de 0,5 mg/kg de prednisona o equivalente. No se ha investigado la eficacia para el tratamiento del síndrome de activación de los macrófagos.


 LUIS A. CRESTA
 FARMACÉUTICO
 DIRECTOR TÉCNICO
 D.N.I.: 13.336.789

8

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



Los pacientes (tratados con o sin metotrexato) fueron aleatorizados (tocilizumab : placebo = 2 : 1) para recibir tocilizumab a dos dosis, 75 pacientes recibieron infusiones de tocilizumab cada dos semanas, 8 mg/kg para pacientes ≥ 30 kg o 12 mg/kg para pacientes con < 30 kg y 37 pacientes fueron asignados a recibir placebo cada dos semanas. Se permitió la disminución de corticosteroides desde la semana 6 para pacientes que mejoraron su respuesta ACR 70 de su AIJ. Después de 12 semanas o en el momento de escapar, debido a un empeoramiento de la enfermedad, los pacientes fueron tratados en fase de extensión abierta con la dosificación apropiada para su peso.

Respuesta clínica

El objetivo primario fue la proporción de pacientes con al menos un 30% de mejoría en el ACR AIJ (respuesta ACR 30 en AIJ) en la semana 12 y sin fiebre (registro de temperatura no $> 37,5^\circ$ C en los últimos 7 días). El 85% de los pacientes tratados con tocilizumab (64/75) y el 24% de los pacientes tratados con placebo alcanzaron este objetivo. Estas proporciones fueron significativamente diferentes ($p < 0,0001$).

El porcentaje de pacientes que mejoró el ACR AIJ 30, 50, 70, 90 se muestra en la Tabla 3. Los criterios de respuestas se mantuvieron durante la fase de extensión abierta.

Tabla 3. Criterios de respuestas ACR AIJ en la semana 12 (porcentaje de pacientes).

Criterios de respuestas	Tocilizumab N = 75	Placebo N = 37
ACR 30	90,7% ¹	24,3%
ACR 50	85,3% ¹	10,8%
ACR 70	70,7% ¹	8,1%
ACR 90	37,3% ¹	5,4%

¹ $p < 0,0001$, tocilizumab vs. placebo

Efectos sistémicos: De los pacientes tratados con tocilizumab, el 85% que habían tenido fiebre al inicio debida a su AIJS estaban sin fiebre (ningún registro de temperatura $\geq 37,5^\circ$ C en los últimos 14 días) en la semana 12 frente a un 21% de los pacientes tratados con placebo ($p < 0,0001$); y 64% de los pacientes tratados con tocilizumab, que habían tenido rash al inicio debido a su AIJS estaban sin rash en la semana 12 frente a un 11% de los pacientes tratados con placebo ($p = 0,0008$).

Hubo una reducción estadísticamente muy significativa del dolor para los pacientes tratados con tocilizumab en la semana 12 en comparación con los pacientes tratados con placebo. Para pacientes tratados con tocilizumab, el cambio medio ajustado en la escala del dolor VAS, después de 12 semanas de tratamiento con tocilizumab, fue de 41 puntos en una escala de 0 a 100, comparado con una reducción de un 1 para pacientes tratados con placebo ($p < 0,0001$). Los criterios de respuestas se mantienen en la fase de extensión abierta en curso.

W/A
C/Y

LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.336.789

9
Andree R. Margaride
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

Disminución en corticosteroides: A los pacientes que mejoraron la respuesta ACR 70 en la AIJ se les permitió reducir la dosis de corticosteroides. Diecisiete pacientes tratados con tocilizumab (24%) frente a 1 paciente tratado con placebo (3%) redujeron su dosis de corticosteroides en por lo menos un 20% sin experimentar un brote (ACR 30 en su AIJ) o la aparición de síntomas sistémicos hasta la semana 12 ($p = 0,028$). La disminución de los corticosteroides continuó, con 44 pacientes libres de corticosteroides orales en la semana 44, mientras mantenían las respuestas ACR en su AIJ.

Resultados relacionados con la salud y la calidad de vida

En la semana 12, la proporción de pacientes tratados con tocilizumab mostraron una mejora mínima clínicamente importante en el Cuestionario de Evaluación de Salud Infantil - Índice de Discapacidad (definida como una disminución de la puntuación total $\geq 0,13$) fue significativamente mayor que en los pacientes tratados con placebo, 77% frente a 19% ($p < 0,0001$). Los criterios de respuestas se mantienen en la fase de extensión abierta en curso.

Parámetros de laboratorio: Cincuenta de setenta y cinco pacientes (67%) tratados con tocilizumab tuvieron un valor de hemoglobina $<$ a LIN al inicio. Cuarenta (80%) de estos pacientes con hemoglobina reducida tuvo un aumento de hemoglobina dentro de los límites normales en la semana 12, en comparación con sólo 2 de 29 (7%) pacientes tratados con placebo, que tenían hemoglobina menor a LIN al inicio del estudio ($p < 0,0001$).


Cuarenta y cuatro de los pacientes tratados con tocilizumab (88%) que tenían hemoglobina reducida al inicio tuvieron un incremento en su hemoglobina de $\geq 10g/l$ en la semana 6 en comparación con un paciente tratado con placebo (3%) ($p < 0,0001$).

La proporción de pacientes tratados con tocilizumab que tenían trombocitosis al inicio, que tenía un recuento normal de plaquetas en la semana 12 fue significativamente superior que la de los pacientes tratados con placebo, 90% frente a 4% ($p < 0,0001$).

Una marcada disminución en los niveles medios de reactantes de fase aguda, PCR, tasa ESR, y amiloide A sérico ocurren rápidamente después de la administración de tocilizumab.


La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los estudios realizados con tocilizumab en los diferentes grupos de la población pediátrica con artritis reumatoidea, y nos ha aplazado la obligación de presentar los resultados de los estudios con tocilizumab en los diferentes grupos de población pediátrica con artritis idiopática juvenil; véase *Posología y formas de administración* para más información sobre uso pediátrico.

AA
M



LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.336.789

10



ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 13.139.067
APODERADA

Propiedades farmacocinéticas

Pacientes con Artritis reumatoidea (AR)

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


Los siguientes parámetros son válidos para una dosis de 8 mg/kg de tocilizumab administrados cada 4 semanas: los valores medios previstos (\pm DE) en equilibrio fueron de área bajo la curva (ABC) = 35.000 ± 15.500 h \cdot μ g/ml, concentración mínima (C_{\min}) = $9,74 \pm 10,5$ μ g/ml y concentración máxima (C_{\max}) = $183 \pm 85,6$ μ g/ml de tocilizumab. Los cocientes de acumulación para ABC y C_{\max} 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_{\max} y después de 8 y 20 semanas para el ABC y la C_{\min} , respectivamente.


El ABC, la C_{\min} y la C_{\max} de tocilizumab aumentaron con el incremento del peso corporal. Para un peso corporal ≥ 100 kg, los valores medios pronosticados (\pm DE), ABC en estado de equilibrio, C_{\min} y C_{\max} de tocilizumab fueron de 55.500 ± 14.100 μ g \cdot h/ml, $19,0 \pm 12,0$ μ g/ml y 269 ± 57 μ g/ml, respectivamente, los cuales son más elevados que los valores de exposición media para la población de pacientes (ABC = 35.000 ± 15.500 μ g \cdot h/ml, C_{\min} = $9,74 \pm 10,5$ μ g/ml y C_{\max} = $183 \pm 85,6$ μ g/ml). 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 tocilizumab, 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 ± 5.800 μ g \cdot h/ml, $1,49 \pm 2,13$ μ g/ml y $88,3 \pm 41,4$ μ g/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 reumatoidea, 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 presenta una eliminación bifásica de la circulación. El clearance total de tocilizumab fue dependiente de la concentración y es la suma del clearance lineal y el no lineal. El clearance lineal se estimó como parámetro en el análisis de farmacocinética de poblaciones y fue de 12,5 ml/hora. El clearance no lineal dependiente de la concentración desempeña 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.


 LUIS A. CRESTA
 FARMACÉUTICO
 DIRECTOR TÉCNICO
 D.N.I.: 13.336.789

11

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

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

Linealidad

Los parámetros farmacocinéticos de tocilizumab no cambiaron con el tiempo. Se observó un aumento mayor que el proporcional al incremento de la dosis en el área bajo la curva (ABC) y la concentración mínima (C_{\min}) con las dosis de 4 y 8 mg/kg, cada 4 semanas. La concentración máxima (C_{\max}) aumentó en forma proporcional a la dosis. En estado de equilibrio, el ABC y la C_{\min} pronosticados fueron 2,7 y 6,5 veces 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 del 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 ≥ 50 ml/min) no tuvo impacto sobre la farmacocinética de tocilizumab. No se requiere ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve.

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


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


Pacientes con AIJS: La farmacocinética de tocilizumab se determinó mediante un análisis farmacocinético de población incluida en una base de datos compuesta de 75 pacientes con AIJS tratados con 8 mg/kg (pacientes con un peso corporal ≥ 30 kg) o 12 mg/kg (pacientes con peso corporal < 30 kg), administrado cada 2 semanas.

Los valores medios previstos (\pm DE) $ABC_{2\text{semanas}}$, C_{\max} y C_{\min} de tocilizumab fueron 32.200 ± 9.960 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{ml}$, $245 \pm 57,2$ $\mu\text{g}/\text{ml}$ y $57,5 \pm 23,3$ $\mu\text{g}/\text{ml}$, respectivamente. El ratio acumulado para la C_{\min} (semana 12/ semana 2) fue $3,2 \pm 1,3$. La C_{\min} de tocilizumab se estabilizó después de la semana 12. La media prevista para los valores de exposición a tocilizumab fueron similares en los dos grupos de peso corporal.

En pacientes con AIJS, el volumen de distribución central fue de 35 ml/kg y el volumen de distribución periférico fue de 60 ml/kg, resultando en un volumen de distribución en el equilibrio de 95 ml/kg 2.54 litros. El clearance lineal estimado como parámetro en el análisis farmacocinético de la población, fue 0,142 ml/hr/kg.

La vida media de tocilizumab en pacientes con AIJS es de hasta 23 días para las dos categorías de peso (8mg/kg para pesos ≥ 30 kg o 12 mg/kg o para pesos < 30 kg) en la semana 12.


 LUIS A. CRESTA
 FARMACÉUTICO
 DIRECTOR TÉCNICO
 D.N.I.: 13.336.789


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

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 carcinogenia dado que los anticuerpos monoclonales IgG1 no se consideran potencialmente carcinogénicos.

Los datos preclínicos 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 disponibles no sugieren un efecto sobre la fertilidad bajo el tratamiento con tocilizumab. No se observaron efectos sobre los órganos endócrinos activos y del aparato reproductor en un estudio de toxicidad crónica en macacos y el rendimiento reproductor no se vio afectado en ratones machos y hembras deficitarios en IL-6. Se observó que tocilizumab administrado a macacos durante la gestación precoz no tiene efecto lesivo directo o indirecto sobre el embarazo o el desarrollo embrionario-fetal. Sin embargo, se registró un leve aumento de los abortos/las muertes embrionarias-fetales con una alta exposición sistémica (> 100 x la exposición humana) en el grupo de dosis alta de 50 mg/kg/día en comparación con placebo y otros grupos de dosis bajas.

La incidencia 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.

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

Posología y formas de administración

La terapia debe ser iniciada por profesionales sanitarios con experiencia en el diagnóstico y el tratamiento de la artritis reumatoidea o de artritis idiopática juvenil sistémica (AIJS). Todos los pacientes tratados con Actemra deben recibir la Tarjeta de Alerta de Paciente.

RAA
CZ


LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.336.789

13


ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: B.139.067
APODERADA

Pacientes con Artritis reumatoidea (AR)

Posología

La posología recomendada es de 8 mg/kg de peso corporal, administrados como infusión IV una vez cada cuatro semanas. Tocilizumab puede ser administrado sólo o en combinación con MTX y/u otros FAMES.

Para individuos cuyo peso corporal sea superior a 100 kg, no se recomiendan dosis que excedan de 800 mg (véase *Características farmacológicas – Propiedades; Propiedades farmacocinéticas*).

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

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

- *Enzimas hepáticas fuera de los valores normales*

Valores de laboratorio	Acción
> 1 a 3 x límite superior de normalidad (LSN).	<p>Si procede, modificar la dosis de la medicación concomitante FAMES.</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 (véase <i>Precauciones y advertencias</i>))	<p>Debe interrumpirse el tratamiento con Actemra hasta que los valores sean < 3 x LSN y seguir las recomendaciones indicadas arriba, para los valores > 1 a 3 x LSN.</p> <p>Si continúan los valores > 3 x LSN hay que interrumpir el tratamiento.</p>
> 5 x LSN	Discontinuar el tratamiento con Actemra.

RIA
CBY

LUIS A. CRESTA
 FARMACÉUTICO
 DIRECTOR TÉCNICO
 D.N.I.: 13.336.789

14

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

- *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 esta por debajo de $2 \times 10^9 / l$.

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

Población pediátrica - Pacientes con Artritis idiopática juvenil sistémica (AIJS)

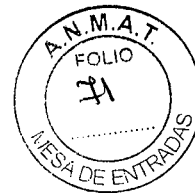
Posología

No se han establecido la seguridad y eficacia de Actemra en niños menores de 2 años.

LUIS A. CRESTA
 FARMACÉUTICO
 DIRECTOR TÉCNICO
 D.N.I.: 13.336.789

15

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



La dosis recomendada es de 8mg/kg una vez cada dos semanas en pacientes con un peso mayor o igual a 30 kg, o 12mg/kg una vez cada dos semanas en pacientes cuyo peso sea menor a 30 kg. La dosis debe ser calculada en base al peso del paciente en cada administración. Un cambio en la dosis únicamente se debe justificar por un cambio sustancial en el peso del paciente. Tocilizumab puede ser administrado sólo o en combinación con MTX.

Tocilizumab está recomendado para su administración por infusión i.v. durante 1 hora.

En pacientes con AIJS se recomienda interrumpir la dosis de tocilizumab si los valores de laboratorio están fuera de los parámetros normales, véase Tabla siguiente. Si procede, la dosis concomitante de metotrexato y/o de otra medicación puede ser modificada o suspendida, y la dosis de tocilizumab interrumpida hasta que la situación clínica haya sido evaluada. Como en los pacientes con AIJS hay diversas comorbilidades que pueden afectar a los valores de laboratorio, la decisión de suspender tocilizumab si los valores de laboratorio están fuera de los parámetros normales debe estar basada en la evaluación individual del médico para cada paciente.

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 LSN.	Si procede, modificar la dosis de la medicación concomitante FAMES. Si el incremento continúa dentro de este rango, interrumpir la administración de Actemra hasta que los valores de alanina aminotransferasa (ALT) o aspartato aminotransferasa se normalicen.
> 3 a 5 x LSN	Si procede, modificar la dosis de la medicación concomitante FAMES. Debe interrumpirse el tratamiento con Actemra hasta que los valores sean < 3 x LSN y seguir las recomendaciones indicadas arriba, para los valores > 1 a 3 x LSN.
> 5 x LSN	Interrumpir el tratamiento con Actemra. La decisión de suspender tocilizumab si los valores de laboratorio están fuera de los parámetros normales debe estar basada en la evaluación individual del médico para cada paciente.

RA
CS

LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 19.336.789

16
ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
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 > 1 x 10 ⁹ /l restablecer el tratamiento con Actemra.
RAN < 0,5	Interrumpir el tratamiento con Actemra. La decisión de suspender tocilizumab si los valores de laboratorio están fuera de los parámetros normales 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 procede, modificar la dosis de la medicación concomitante de FAMEs. Interrumpir el tratamiento con Actemra. Cuando el recuento de plaquetas > 100 x 10 ³ /μl restablecer el tratamiento con Actemra.
< 50	Interrumpir el tratamiento con Actemra. La decisión de suspender tocilizumab si los valores de laboratorio están fuera de los parámetros normales debe estar basada en la evaluación individual del médico para cada paciente.

En pacientes con AIJS no se han estudiado las reducciones de dosis de tocilizumab si los valores de laboratorio están fuera de los parámetros normales.

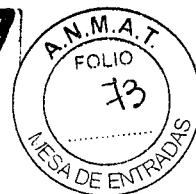
Los datos disponibles indican que la mejoría clínica se observa a las 6 semanas de iniciar el tratamiento con Actemra. Se debe reconsiderar cuidadosamente continuar con el mismo, si el paciente no ha mostrado mejoría en este periodo de tiempo.

RA
CB

LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.336.769

17

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



Pacientes de edad avanzada

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

Pacientes con insuficiencia renal

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

Pacientes con insuficiencia hepática

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

Forma de administración

Actemra debe ser administrado después de su dilución, como infusión intravenosa durante una hora, en pacientes con artritis reumatoidea (AR) o con artritis idiopática juvenil sistémica (AIJS).

Pacientes con artritis reumatoidea (AR) o con artritis idiopática juvenil sistémica (AIJS) con peso ≥ 30 kg

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

Para consultar las instrucciones de dilución del medicamento antes de la administración, *véase Observaciones particulares; Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.*

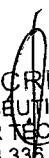
Pacientes con artritis idiopática juvenil sistémica (AIJS) con peso < 30 kg


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

Para consultar las instrucciones de dilución del medicamento antes de la administración, *véase Observaciones particulares; Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.*

Contraindicaciones

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


 LUIS A. CRESTA
 FARMACEUTICO
 DIRECTOR TECNICO
 D.N.I.: 13.336.789

18

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

Precauciones y advertencias

Infecciones

Se han notificado infecciones graves y en algunos casos mortales en pacientes que reciben agentes inmunosupresores incluido Actema (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 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 reumatoidea de moderada a grave o artritis idiopática juvenil sistémica, ya que los signos y síntomas de la inflamación aguda pueden reducirse, debido a la supresión de la reacción de fase aguda. Cuando se evalúe una potencial infección en un paciente hay que tener en cuenta los efectos de tocilizumab sobre la proteína C reactiva (PCR), neutrófilos y los signos y síntomas de la infección. Se deben dar instrucciones precisas a los pacientes (incluidos niños pequeños con artritis idiopática juvenil sistémica que pueden ser menos capaces de comunicar sus síntomas) y a los padres o cuidadores de los pacientes con artritis idiopática juvenil sistémica, 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 reumatoidea y artritis idiopática juvenil sistémica 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.

Reactivación viral

Se ha notificado reactivación viral (por ejemplo, virus de la hepatitis B) en pacientes con artritis reumatoidea que estaban en tratamiento con terapias biológicas. En los ensayos clínicos con tocilizumab, se excluyeron los pacientes con pruebas positivas para hepatitis.


LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.336.789

19

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

Complicaciones de la diverticulitis

Se han notificado casos poco frecuentes de perforaciones diverticulares como complicaciones de una diverticulitis. En pacientes con artritis reumatoidea Actemra debe utilizarse con precaución en aquellos con antecedentes de ulceración intestinal o diverticulitis (*véase Reacciones adversas*). Los 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 asociadas con la infusión de tocilizumab, incluyendo anafilaxis con desenlace mortal (*véase Reacciones adversas*). ~~Estas reacciones pueden ser más graves y potencialmente mortales en pacientes que han experimentado reacciones de hipersensibilidad durante infusiones previas, incluso si han recibido premedicación con esteroides y antihistamínicos.~~ En la experiencia poscomercialización se notificaron eventos de hipersensibilidad grave y anafilaxia, incluyendo desenlace mortal en algunos casos. Estos eventos han ocurrido en pacientes que recibieron distintas dosis de tocilizumab, con o sin terapias concomitantes para el tratamiento de la artritis, premedicación y/o antecedentes de reacciones de hipersensibilidad previas. Algunos casos ocurrieron con la primera infusión de tocilizumab. (*véanse Contraindicaciones; y Reacciones adversas*). Debe estar disponible un tratamiento adecuado para uso inmediato por si se produce una reacción anafiláctica durante el tratamiento con tocilizumab. Si ocurre una reacción anafiláctica u otra hipersensibilidad grave/reacción grave relacionada con la infusión, el tratamiento con Actemra debe interrumpirse inmediatamente y ser suspendido definitivamente.

Comentario [JH{A1}]: Adecuación de textos a CDS: 6.0 por temas de seguridad, avalados por referencia bibliográfica: 62. Textos aún no publicados en EMA.

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 (*véanse Posología y formas de administración; y Reacciones adversas*).

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. Se debe considerar realizar otras pruebas hepáticas, incluida bilirrubina, cuando esté clínicamente indicado.

RA
CA

LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.336.789

120

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

Debe tenerse precaución al valorar el inicio del tratamiento con Actemra en pacientes con elevación de las transaminasas (ALT) o (AST) $> 1,5 \times \text{LSN}$. No se recomienda el tratamiento en pacientes con ALT o AST $> 5 \times \text{LSN}$ al inicio.

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

En pacientes con artritis idiopática juvenil sistémica se deben vigilar los niveles de ALT y AST en el momento de la segunda infusión y posteriormente de acuerdo con las buenas practicas 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.

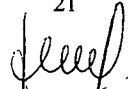
No se recomienda iniciar el tratamiento, en pacientes que no han sido tratados previamente con Actemra, si el recuento absoluto de neutrófilos está por debajo de $2 \times 10^9/l$. Debe tenerse precaución al valorar el inicio del tratamiento con Actemra en pacientes con un recuento bajo de neutrófilos o plaquetas (es decir, o recuento de plaquetas por debajo de $100 \times 10^3/\mu l$). No se recomienda continuar el tratamiento en pacientes que desarrollen un recuento absoluto de neutrófilos $< 0,5 \times 10^9/l$ o un recuento de plaquetas $< 50 \times 10^3/\mu l$.

La neutropenia grave se puede asociar con un aumento del riesgo de infecciones graves aunque no se ha observado una clara asociación entre el descenso de neutrófilos y la aparición de infecciones graves en los ensayos clínicos realizados con Actemra hasta la fecha.

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

En pacientes con artritis idiopática juvenil sistémica el recuento de neutrófilos y plaquetas deben ser vigilados en el momento de la segunda infusión y posteriormente siguiendo las recomendaciones de las buenas prácticas clínicas, véase *Posología y formas de administración*.


 LUIS A. CRESTA
 FARMACÉUTICO
 DIRECTOR TÉCNICO
 D.N.I.: 13.356.789

21

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

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.

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

Trastornos neurológicos

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

Tumores malignos

El riesgo de tumores malignos se incrementa en pacientes con artritis reumatoidea. 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. Se recomienda que todos los pacientes, especialmente los de artritis idiopática juvenil sistémica, estén al día con su vacunación de acuerdo con los actuales calendarios de vacunación antes de comenzar el tratamiento con Actemra. El intervalo entre la iniciación del tratamiento con Actemra y la administración de vacunas vivas debe estar de acuerdo con las guías actuales de vacunación de agentes inmunosupresores.

No existen datos disponibles sobre la transmisión de infecciones de personas que recibieron vacunas vivas a pacientes que recibieron tocilizumab.

Riesgo cardiovascular

Los pacientes con artritis reumatoidea 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.

RAA
CV


LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.336.789

22

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 13.139.067
APODERADA

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 ni para la artritis idiopática juvenil sistémica. 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.

Pacientes con artritis idiopática juvenil sistémica

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

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.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos suficientes acerca del uso de tocilizumab en mujeres embarazadas. Un estudio en animales ha mostrado un aumento del riesgo de aborto espontáneo/muerte embrionofetal con una dosis alta (véase *Características farmacológicas – Propiedades; Datos preclínicos sobre seguridad*). Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante y hasta 3 meses después del tratamiento.

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

DA
CW

LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.336.789

23

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 8.139.067
APODERADA

Lactancia

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

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.

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

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

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

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

RA
CL

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 ($t_{1/2}$), el efecto de tocilizumab sobre la actividad de la enzima CYP3A podría persistir durante varias semanas después de suspender el tratamiento.

LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.336789

24

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

Reacciones adversas

Pacientes con artritis reumatoidea (AR)


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

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

La población expuesta a largo plazo incluye a todos los pacientes que recibieron por lo menos una dosis de tocilizumab 8 mg/kg en los estudios controlados y doble ciego o en las fases abiertas de los estudios de extensión. De los 4.009 pacientes expuestos, 3.577 recibieron tratamiento durante por lo menos 6 meses, 3.296 durante por lo menos 1 año, 2.806 durante por lo menos 2 años y 1.222 durante 3 años.

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

AS
AS
Las RAFs enumeradas en la Tabla 4 se presentan según la clasificación por órganos y sistemas y frecuencias. 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 $< 1/100$). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.


LUIS A. ORESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.336.789

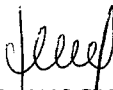
25

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



Tabla 4. Resumen de las RAFs que se producen en pacientes con artritis reumatoidea que reciben tratamiento con tocilizumab como monoterapia o en combinación con MTX u otros FAMEs en el período controlado doble ciego.

Clasificación de órganos del sistema	Muy Frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes
Infecciones e infestaciones	Infección de las vías respiratorias superiores	Celulitis, neumonía, herpes simple oral, herpes zóster	Diverticulitis
Trastornos digestivos		Dolor abdominal, ulceración bucal, gastritis	Estomatitis, úlcera gástrica
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Erupción, prurito, urticaria	
Trastornos del sistema nervioso		Cefalea, mareos	
Exámenes complementarios		Elevación de las transaminasas hepáticas, aumento de peso, 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		Edema periférico, reacciones de hipersensibilidad	
Trastornos oculares		Conjuntivitis	

RA
OZ

Tabla 4. Resumen de las RAFs que se producen en pacientes con artritis reumatoidea que reciben tratamiento con tocilizumab como monoterapia o en combinación con MTX u otros FAMEs en el período controlado doble ciego. (Continuación).

Clasificación de órganos del sistema	Muy Frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Tos, disnea	
Trastornos renales			Nefrolitiasis
Trastornos endócrinos			Hipotiroidismo

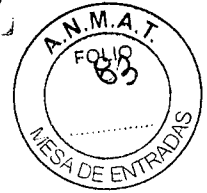
* Incluida las elevaciones obtenidas como parte de la monitorización de rutina del laboratorio (véase *Elevaciones de las transaminasas hepáticas*).

Infecciones

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

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

En la población expuesta a largo plazo, la tasa global de infecciones (bacterianas, víricas y fúngicas) fue de 4,7 eventos por 100 pacientes-años de exposición. Entre las infecciones graves notificadas algunas mortales se incluyeron tuberculosis activa, que se puede presentar con enfermedad intrapulmonar o extrapulmonar, infecciones pulmonares invasivas, incluidas candidiasis, aspergilosis, coccidioidomicosis y neumocistis jirovecii, neumonía, celulitis, herpes zóster, gastroenteritis, diverticulitis, sepsis y artritis bacteriana. También se han notificado casos de infecciones oportunistas.



Perforación gastrointestinal

Durante 6 meses de ensayos clínicos controlados, la tasa global de perforaciones gastrointestinales fue de 0,26 eventos por 100 pacientes-año en tratamiento con tocilizumab. En la población expuesta a largo plazo la tasa global de perforaciones gastrointestinales fue de 0,28 eventos por 100 pacientes-años. Las notificaciones de perforación gastrointestinal con tocilizumab fueron comunicadas inicialmente como complicaciones de diverticulitis tales como peritonitis purulenta generalizada, perforación gastrointestinal inferior, fistulas y abscesos.

Reacciones a la infusión

En los estudios controlados de 6 meses se notificaron eventos adversos asociados con la infusión (reacciones seleccionadas que se producen durante o dentro de las 24 horas después de la infusión) el 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 eventos notificados 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.

La tasa de reacciones anafilácticas (que se produjeron en un total de 6/3.778 pacientes, 0,2%) fue varias veces más elevada con la dosis de 4 mg/kg que con la de 8 mg/kg. Se notificaron reacciones de hipersensibilidad clínicamente significativas asociadas con tocilizumab y que precisaron suspensión del tratamiento en un total de 13 de 3.778 pacientes (0,3%) tratados con tocilizumab durante los estudios clínicos controlados y abiertos. Estas reacciones se observaron generalmente de la segunda a la quinta infusión de tocilizumab (*véase Precauciones y advertencias*). Se ha notificado una reacción de anafilaxia mortal durante el tratamiento con tocilizumab en la etapa poscomercialización (*véase Precauciones y advertencias*).

Inmunogenicidad

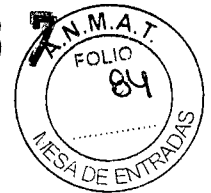
En los ensayos clínicos controlados de 6 meses se ha estudiado un total de 2.876 pacientes en cuanto a anticuerpos anti-tocilizumab. Cuarenta y seis pacientes (1,6%) desarrollaron anticuerpos anti-tocilizumab, de los cuales 6 tuvieron una reacción de hipersensibilidad asociada y médicamente significativa,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

RAA
CS

LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.336.189

28

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



Alteraciones Anomalías de laboratorio

Comentario [JH(A2)]: Corrección de estilo local.

Alteraciones Anomalías hematológicas

Comentario [JH(A3)]: Corrección de estilo local.

Neutrófilos: En los ensayos clínicos controlados de 6 meses se produjeron descensos de los recuentos de neutrófilos por debajo de $1 \times 10^9/l$ en el 3,4% de los pacientes tratados con tocilizumab 8 mg/kg más FAMEs en comparación con < 0,1% de aquellos tratados con placebo más FAMEs. Aproximadamente la mitad de los pacientes que desarrollaron $RAN < 1 \times 10^9/l$ lo hicieron en el plazo de 8 semanas después de comenzar el tratamiento. Se notificaron descensos por debajo de $0,5 \times 10^9/l$ en el 0,3% de los pacientes que recibieron tocilizumab 8 mg/kg más FAMEs. Se han notificado casos de infecciones con neutropenia. No está claro si estas infecciones estaban relacionadas con la neutropenia.

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

Plaquetas: En los ensayos clínicos controlados de 6 meses se produjeron descensos de los recuentos de plaquetas por debajo de $100 \times 10^3/\mu l$ en el 1,7% de los pacientes tratados con tocilizumab 8 mg/kg más FAMEs en comparación con < 1% de aquellos que recibieron placebo más FAMEs. Estos descensos se produjeron sin episodios hemorrágicos asociados.

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

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

Elevaciones de las transaminasas hepáticas

Durante los ensayos clínicos controlados de 6 meses se observaron elevaciones transitorias de $ALT/AST > 3 \times LSN$ en el 2,1% de los pacientes con tocilizumab 8 mg/kg en comparación con el 4,9% de aquellos tratados con MTX y en el 6,5% de los 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. 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. Durante un período controlado doble ciego la incidencia de niveles de bilirrubina indirecta por encima del límite superior normal, obtenidos como un parámetro de rutina de laboratorio, es de 6,2% en pacientes tratados con 8 mg/kg de tocilizumab + FAMEs. Un total de 5,8% de pacientes sufrieron una elevación de los niveles de bilirrubina indirecta de > 1 a $2 \times LSN$ y 0,4% tuvieron una elevación de $> 2 \times LSN$.

RA
CV

LUIS A. CRESTA
FARMACEUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.336.789

29
ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA



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

Elevación de los parámetros lipídicos

Durante seis meses de ensayos clínicos controlados se han notificado de forma frecuente incrementos en los parámetros lipídicos, tales como: colesterol total, triglicéridos, colesterol LDL, y/o colesterol HDL. Se observó, con monitorización de rutina, en el laboratorio, que aproximadamente el 24% de los pacientes que recibieron tocilizumab en los ensayos clínicos experimentaron una elevación sostenida del colesterol total $\geq 6,2$ mmol/l y un 15% experimentaron un aumento sostenido de los valores de LDL $\geq 4,1$ mmol/l. Las elevaciones en los parámetros lipídicos respondieron al tratamiento con agentes hipolipemiantes.

Durante el período controlado doble ciego y en el período de exposición a largo plazo, el patrón y la incidencia de aumento en los parámetros lipídicos continuaron en línea con lo observado en los 6 meses de ensayos clínicos controlados.

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.

Pacientes con artritis idiopática juvenil sistémica (AIJS)


La seguridad de tocilizumab en artritis idiopática juvenil sistémica se ha estudiado en 112 pacientes de 2 a 17 años. En 12 semanas de la fase doble ciega controlada del ensayo, 75 pacientes recibieron tocilizumab (8mg/kg ó 12 mg/kg en función de su peso). Después de las 12 semanas o en el momento del cambio de tratamiento a tocilizumab, por empeoramiento de la enfermedad, los pacientes fueron tratados en la fase de extensión abierta en marcha.

En general en los pacientes con artritis idiopática juvenil sistémica, las RAFs fueron de una clase similar a las observadas en los pacientes con artritis reumatoidea (*véase Reacciones adversas; Pacientes con artritis reumatoidea*).

Infecciones

En las 12 semanas de la fase controlada, la tasa de todas las infecciones del grupo tocilizumab fue 344,7 por 100 pacientes años y 287,0 por 100 pacientes años en el grupo de placebo. En la fase abierta de extensión en marcha (parte II), la tasa global de infecciones continua similar 306,6 por 100 pacientes años.

BA
ay


LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.336.789

30

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

En las 12 semanas de la fase controlada, la tasa de infecciones graves en el grupo de tocilizumab fue de 11,5 por 100 pacientes años. En un año de la fase abierta de extensión en marcha la tasa global de infecciones graves continúa estable 11,3 por 100 pacientes años. Las infecciones graves fueron similares a las observadas en pacientes con artritis reumatoidea incluyendo varicela y otitis media.

Reacciones a la infusión

Las reacciones relacionadas con la infusión están definidas como los eventos ocurridos durante o en las 24 horas siguientes a la infusión. En las 12 semanas de la fase controlada el 4% de los pacientes tratados con tocilizumab tuvo eventos durante la infusión. A un paciente se le interrumpió el tratamiento en el ensayo por evento (angioedema) considerado grave y amenazante para la vida.

En las 12 semanas de la fase controlada del estudio, el 16% de los pacientes del grupo de tocilizumab y el 5,4% de los pacientes del grupo placebo experimentaron eventos en las 24 horas siguientes a la infusión. En el grupo de tocilizumab se dieron los siguientes eventos, pero no limitados a rash, urticaria, diarrea, malestar epigástrico, artralgia, y dolor de cabeza. Uno de los eventos, urticaria fue considerado grave.

Se notificaron reacciones de hipersensibilidad clínicamente significativas asociadas con tocilizumab y que requirieron interrupción del tratamiento en 1 de cada 112 pacientes (< 1%) tratados con tocilizumab durante la fase controlada y hasta la inclusión en la fase abierta del ensayo clínico.


Inmunogenicidad


En todos los 112 pacientes se analizaron los anticuerpos anti-tocilizumab al inicio. Dos pacientes desarrollaron anticuerpos anti-tocilizumab positivos, uno de ellos tuvo una reacción de hipersensibilidad que le condujo a la retirada del ensayo. La incidencia de formación de anticuerpos anti-tocilizumab podría ser subestimada debido a interferencia de tocilizumab con el ensayo y a las altas concentraciones de producto observadas en niños en comparación con adultos.

Neutrófilos

RAA
CS
Durante la monitorización de los valores de laboratorio en las 12 semanas de la fase controlada, descendió el recuento de neutrófilos por debajo del $1 \times 10^9/l$ en un 7% de los pacientes del grupo de tocilizumab y no disminuyó en el grupo placebo.

En la fase abierta de extensión en marcha, disminuyó el recuento de neutrófilos por debajo de $1 \times 10^9/l$ en un 15% de los pacientes del grupo de tocilizumab. No hay una clara relación entre el descenso en el recuento de neutrófilos por debajo de $1 \times 10^9/l$ y aparición de infecciones graves.


LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.336.789

31

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

Plaquetas

Durante la monitorización de los valores de laboratorio en las 12 semanas de la fase controlada, el 3% de los pacientes del grupo de placebo y el 1% del grupo de tocilizumab tuvieron un descenso el recuento de plaquetas hasta $\leq 100 \times 10^3 / \mu\text{l}$.

En la fase abierta de extensión en marcha, el descenso del recuento de plaquetas por debajo de $100 \times 10^3 / \mu\text{l}$, se dio en el 3% de los pacientes en el grupo de tocilizumab, sin episodios de sangrado asociados.

Elevación en las transaminasas hepáticas

Durante la monitorización de los valores de laboratorio en las 12 semanas de la fase controlada, el aumento en ALT o AST $> 3 \times \text{LSN}$ fue de un 5% y un 3% respectivamente en el grupo de tocilizumab y un 0% en el grupo de placebo.

En la fase abierta de extensión en marcha, el aumento de ALT o AST $> 3 \times \text{LSN}$ fue en un 12% y un 4% respectivamente en el grupo de tocilizumab.

Inmunoglobulina G

Los niveles de inmunoglobulina G disminuyen durante la terapia. Un descenso a límites inferiores a la normalidad se produjo en 15 pacientes en el mismo punto del ensayo.

Parámetros lipídicos


Durante la monitorización de los valores de laboratorio en las 12 semanas de la fase controlada, el aumento de colesterol total $> 1,5 \times \text{LSN}$ hasta $2 \times \text{LSN}$ se dio en el 1,5% del grupo de tocilizumab y nada en el grupo de placebo. El aumento en LDL $> 1,5 \times \text{LSN}$ hasta $2 \times \text{LSN}$ se dio en un 1,9% de los pacientes del grupo de tocilizumab y el 0% en el grupo de placebo.


En la fase abierta de extensión en marcha, el patrón y la incidencia en la elevación en los parámetros lipídicos permanece constante con la obtenida en la fase de las 12 semanas.

Experiencia poscomercialización

El perfil de seguridad en la experiencia poscomercialización es similar a los datos de los estudios clínicos, exceptuando ~~el caso de reacción anafiláctica fatal que ha sido reportado~~ reportes de muerte por anafilaxia durante el tratamiento con tocilizumab (*véanse Contraindicaciones; y Precauciones y advertencias*).

Comentario [JH(A4): Adecuación de textos a CDS: 6.0 por temas de seguridad, avalados por referencia bibliográfica: 62. Textos aún no publicados en EMA.


 LUIS A. CRESTA
 FARMACÉUTICO
 DIRECTOR TÉCNICO
 D.N.I.: 13.336.789

32

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



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.

Observaciones particulares

Incompatibilidades

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

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.

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.

Precauciones especiales de conservación

Los viales deben conservarse en heladera entre 2° C a 8° C.

Conservar el vial en el embalaje exterior para proteger su contenido de la luz.

No congelar.

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

PA
CEN

LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.336.789

33

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

Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Instrucciones para la dilución previa a la administración

Los medicamentos de uso parenteral deben comprobarse visualmente antes de su administración para detectar la posible existencia de partículas o decoloración. Sólo deben infundirse las soluciones que sean transparentes a opalescentes, incoloras a amarillo pálido y carentes de partículas visibles.

Pacientes con Artritis reumatoidea (AR) o Artritis idiopática juvenil sistémica (AIJS) con un peso ≥ 30 kg

Retire a una bolsa de infusión de 100 ml un volumen de solución para inyección estéril y apirógena de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%) al igual que el volumen de concentrado de Actemra necesario para la dosis del paciente, en condiciones asépticas. La cantidad necesaria de concentrado de Actemra (0,4 ml/kg) debe ser retirada del vial y colocada en los 100 ml de la bolsa de infusión. El volumen final debe ser de 100 ml. Para mezclar la solución, invierta suavemente la bolsa de infusión para evitar la formación de espuma.

Pacientes con Artritis idiopática juvenil sistémica (AIJS) con un peso < 30 kg

Retire a una bolsa de infusión de 50 ml un volumen de solución para inyección estéril y apirógena de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%) al igual que el volumen de concentrado de Actemra necesario para la dosis del paciente, en condiciones asépticas. La cantidad necesaria de concentrado de Actemra (0,6 ml/kg) debe ser retirada del vial y colocada en los 50 ml de la bolsa de infusión. El volumen final debe ser de 50 ml. Para mezclar la solución, invierta suavemente la bolsa de infusión para evitar la formación de espuma.

Actemra es de uso único, debido a que el producto no contiene conservantes. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.


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

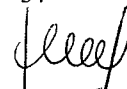
Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.

Mantenga los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Presentación

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


 LUIS A. CRESTA
 FARMACÉUTICO
 DIRECTOR TÉCNICO
 D.N.I.: 13.336.785

34

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

2887



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


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

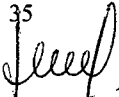
Para: F. Hoffmann-La Roche S. A.,
Basilea, Suiza

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

DA
CS

Fecha de última revisión: ~~Agosto 2011~~ Febrero 2012.
~~NI + CDS: 5.0C.~~ CDS: 6.0C.


LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.336.789

35

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

INFORMACION PARA EL PACIENTE
Actemra® Concentrado para solución 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.


LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.336.789

36

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



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

Actemra ha demostrado disminuir la progresión del daño en el cartílago y los huesos de sus articulaciones causados por la enfermedad y mejorar su capacidad para realizar sus actividades 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.

Actemra también se utiliza en el tratamiento de pacientes desde los 2 años de edad a mayores con artritis idiopática juvenil sistémica (AIJS), es una enfermedad inflamatoria que causa dolor e hinchazón en una o más articulaciones así como fiebre y rash. Actemra se utiliza para mejorar los síntomas de la artritis idiopática juvenil sistémica AIJS y puede administrarse o en combinación con metotrexato o solo.


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, sibilancias, 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.


LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.336.789

37

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

2887



- 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. Antes de iniciar el tratamiento se recomienda para todos los pacientes, especialmente para los de artritis idiopática juvenil sistémica (AIJS) que esté al día en su vacunación en base al calendario de vacunación actualmente autorizado.
- Avise a su médico, si ha tenido síndrome de reactivación de macrófagos. Su médico decidirá si usted puede recibir 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 2 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. Usted y sus padres o cuidadores en el caso de pacientes con artritis idiopática juvenil sistémica (AIJS), deben avisar a su médico si está utilizando medicamentos que contienen cualquiera de estas sustancias activas:

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

RA
CS


LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.336.789

38

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



- 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 reumatoidea (AR) o artritis idiopática juvenil sistémica (AIJS).

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. Actemra no se debe utilizar durante el embarazo, salvo que sea claramente 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 u 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

Pacientes con artritis reumatoidea (AR)

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.


LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.336.789

39

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



Pacientes con AIJS

La dosis habitual de Actemra se calcula en función del peso corporal en cada administración, y es de 8 mg por kilo de peso, si usted pesa 30 kg o más; o de 12 mg por kilo de peso, si usted pesa menos de 30 kg.

Recibirá Actemra una vez cada 2 semanas a través de un pequeño goteo en una de sus venas (infusión intravenosa) durante una hora.

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

Pacientes con artritis reumatoidea (AR)

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

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

CB
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.


LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.336.789

40

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



Algunos posibles efectos adversos graves son infecciones graves y reacciones alérgicas (hipersensibilidad) que pueden suponer, en un pequeño número de casos, un riesgo para la vida.

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.
- Erupción, 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.

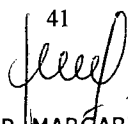
Los síntomas antes descritos pueden ser signos de los efectos adversos enumerados a continuación, todos ellos se han observado con Actemra en ensayos clínicos.

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

- Muy frecuentes: afectan a más de 1 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.
- Desconocidos: No se puede estimar la frecuencia a partir de los datos disponibles.

Efectos adversos muy frecuentes: Infecciones de las vías respiratorias superiores, como tos y resfriados y niveles altos de colesterol.


LUIS A. ORESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.336.789

41

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

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), dolor de cabeza, mareos, hipertensión, úlceras en la boca, dolor de estómago, pruebas de función hepática alteradas (elevación de las transaminasas), aumento de la bilirrubina medido mediante análisis de sangre, erupción y picor, urticaria, retención de líquido (edema) en la parte inferior de las piernas, tos, respiración entrecortada, aumento de peso e infección ocular (conjuntivitis), y reacciones alérgicas (hipersensibilidad).

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), úlceras estomacales, litiasis renal e hipotiroidismo.

Efectos adversos muy raros: Valores bajos en el recuento de glóbulos blancos, glóbulos rojos, y plaquetas.

Pacientes con artritis idiopática juvenil sistémica (AIJS)

En general, los efectos adversos en pacientes con artritis idiopática juvenil sistémica (AIJS) fueron similares a los observados en pacientes con artritis reumatoidea (AR) (*véase detalle anterior*).

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° C y 8° C. No congelar.

Mantener los viales en el embalaje exterior para protegerlos 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).


LUIS A. CRESTA
FARMACEUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.336.789

42

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

- Los demás componentes son sacarosa, polisorbato 80, fosfato disódico dodecahidrato, dihidrógeno fosfato de sodio dihidratado 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.

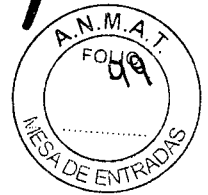
Actemra es suministrado en viales que contienen 4 ml, 10 ml y 20 ml de concentrado para solución para infusión. Envases con 1 y 4 viales.

MA
ON

Fecha de última revisión: Agosto 2011.
NI + CDS: 5.0C.


LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.336.789

43

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




<p>Tarjeta de alerta de paciente de Actemra</p> <p>Esta tarjeta de alerta de paciente contiene información importante que necesita conocer antes de administrarle y durante el tratamiento con Actemra.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Muestre esta tarjeta a cualquier médico implicado en el cuidado de su salud. • Para más información lea la Información para el paciente de Actemra. <p>Infecciones</p> <p>Actemra incrementa el riesgo de contraer infecciones que pueden volverse graves si no son tratadas.</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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. 	<p>Complicaciones de la Diverticulitis</p> <p>Los pacientes en tratamiento con Actemra pueden desarrollar complicaciones en la enfermedad de diverticulitis que pueden volverse graves si no son tratadas.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Contáctese con su médico inmediatamente si tiene dolor de estómago, cólico o si observa sangre en la materia fecal. <p>Fechas del tratamiento con Actemra:</p> <p>Inicio:</p> <p>Ultimo tratamiento:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cuando vaya al médico asegúrese de llevar anotados todos los demás tratamientos que esté tomando. <p>Nombre del paciente:</p> <p>Nombre del médico:</p> <p>Teléfono del médico:</p> <p>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.</p>
--	---

NA
CA

Fecha de la última revisión: Agosto de 2009.


LUIS A. CRESTA
 FARMACÉUTICO
 DIRECTOR TÉCNICO
 D.N.I.: 13.336.789

44

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