

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA
RoActemra® (F.F. Solución)

1. DENOMINACIÓN DISTINTIVA

RoActemra®

2. DENOMINACIÓN GENÉRICA

Tocilizumab

3. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

FORMA FARMACÉUTICA:

Solución

FORMULACIÓN:

El frasco ampula contiene:

Tocilizumab	80 mg	200 mg	400 mg
Vehículo cbp	4 mL	10 mL	20 mL

Origen ADN recombinante expresado en células de ovario de hamster chino (CHO).

4. INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Artritis Reumatoide (AR)

Tocilizumab está indicado para el tratamiento de la artritis reumatoide (AR) activa de intensidad moderada a grave, en pacientes adultos. Tocilizumab se puede utilizar sólo o en combinación con metotrexato (MTX) y/u otros fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME). Tocilizumab ha demostrado que mejora la función física y, mediante radiografías articulares, que inhibe la progresión del daño articular.

Tocilizumab está indicado para el tratamiento de la artritis reumatoide (AR) de recién inicio (menor a 2 años de duración) severa en adultos que no responden al tratamiento con metotrexato (MTX).

Artritis Idiopática Juvenil sistémica (AIJs)

Tocilizumab está indicado en el tratamiento de la artritis idiopática juvenil sistémica en pacientes a partir de los 2 años de edad. Tocilizumab puede ser administrado solo o en combinación con metotrexato (MTX).

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

RoActemra® (F.F. Solución)

Artritis Idiopática Juvenil Poliarticular (AIJp)

Tocilizumab está indicado en el tratamiento de la artritis idiopática juvenil poliarticular (AIJp) activa en pacientes a partir de los 2 años de edad y mayores que no respondieron a la terapia con MTX.

También puede ser administrado sólo o en combinación con MTX.

5. FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA

Farmacodinamia.

En los estudios clínicos con tocilizumab en AR, se observó una rápida disminución en los niveles de proteína C reactiva (PCR), en la velocidad de sedimentación globular (VSG), la proteína amiloide A sérica y el fibrinógeno. Se observó incremento en los niveles de hemoglobina, debido a que tocilizumab disminuye los efectos producidos por IL-6 sobre la producción de hepcidina y de esta manera incrementa la disponibilidad del hierro.

En el estudio WA28119, se observaron disminuciones rápidas similares en la PCR y la VSG junto con leves aumentos en la concentración media de hemoglobina corpuscular.

En sujetos sanos quienes recibieron tocilizumab en dosis de 2 a 28 mg/kg, la cuenta absoluta de neutrófilos disminuyó a su nivel mínimo en 3 a 5 días después de la administración. De ahí en adelante, hubo recuperación de neutrófilos hacia el límite basal, dependiendo de la dosis. Los pacientes con artritis reumatoide, demostraron un patrón similar de cuenta absoluta de neutrófilos después de la administración de tocilizumab (véase. Precauciones generales).

Mecanismo de acción

Tocilizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado recombinante anti receptor de la interleucina 6 (IL-6) de la subclase de inmunoglobulina IgG1. Tocilizumab se une específicamente a los receptores de IL-6 tanto solubles como los unidos a la membrana (sIL-6R y mIL-6R), y ha demostrado que inhibe la cascada de señalización mediada por sIL-6R y mIL-6R. La IL-6 es una citocina multifuncional, producida por una gran variedad de tipos de células involucradas en la función paracrina local, así como la regulación de los procesos fisiológicos y patológicos sistémicos tales como la inducción de la secreción de inmunoglobulinas, la activación de linfocitos T, la inducción de proteínas hepáticas de fase aguda y la estimulación de hematopoyesis. La IL-6 ha sido implicada en la patogénesis de varias enfermedades, incluyendo las enfermedades inflamatorias, la osteoporosis y neoplasias.

Existe la posibilidad de que tocilizumab afecte a las defensas del huésped frente a infecciones y neoplasias malignas. El papel de la inhibición del receptor IL-6 en el desarrollo de cáncer no se conoce.

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

RoActemra® (F.F. Solución)

Estudios de Eficacia Clínica

Artritis Reumatoide

Se evaluó la eficacia de tocilizumab 8 mg/kg administrado por vía intravenosa en el alivio de los signos y síntomas de la artritis reumatoide en cinco ensayos clínicos multicéntricos, doble ciego y aleatorizados. Como criterios de inclusión a dichos estudios requirieron pacientes ≥ 18 años de edad con artritis reumatoide activa, diagnosticados de acuerdo con los criterios del Colegio Americano de Reumatología (ACR por sus siglas en inglés), quienes deberían presentar por lo menos 8 articulaciones dolorosas y 6 articulaciones inflamadas en el registro basal.

Tocilizumab 8 mg/kg fue administrado en infusión intravenosa cada 4 semanas como monoterapia (Estudio I), en combinación con MTX (Estudios II, III, V) o con otros medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARMEs) (Estudio IV).

El estudio I evaluó a 673 pacientes quienes no habían sido tratados con MTX dentro de los 6 meses previos a la aleatorización y que no hayan interrumpido el tratamiento previo con MTX como consecuencia de los efectos tóxicos o falta de respuesta. La mayoría (67%) de los pacientes eran vírgenes al tratamiento con MTX. Tocilizumab se administró a una dosis de 8 mg/Kg cada cuatro semanas como monoterapia. Al grupo control se le administró semanalmente MTX (dosis escalonada de 7.5 mg hasta un máximo de 20 mg, en un período de 8 semanas). La medida de desenlace primario fue la proporción de pacientes quienes alcanzaron una respuesta ACR20 en la semana 24.

El estudio II, un estudio de 2 años de duración, evaluó a 1196 pacientes quienes habían tenido una respuesta clínica inadecuada a MTX. Los pacientes se agruparon de manera aleatoria para recibir tocilizumab a dosis de 4 u 8 mg/Kg o placebo cada cuatro semanas de manera cegada durante 52 semanas, en combinación con MTX con dosis estable (10-25 mg semanalmente). La medida de desenlace primario en la semana 24 fue la proporción de pacientes quienes alcanzaron respuesta ACR20. Los objetivos secundarios fueron prevención del daño articular y mejoría de la función física en la semana 52.

El estudio III evaluó a 623 pacientes quienes habían tenido una respuesta clínica inadecuada a MTX. Las dosis de 4 u 8 mg/kg de tocilizumab o placebo fueron administradas cada 4 semanas, en combinación con dosis estable de MTX (10-25 mg semanalmente). El Estudio IV evaluó a 1220 pacientes quienes tuvieron una respuesta inadecuada a la terapia convencional, incluyendo uno o más FARME. Las dosis de 8 mg/kg de tocilizumab o placebo se administraban cada cuatro semanas, en combinación con la terapia estable con FARME. El Estudio V evaluó a 499 pacientes quienes tuvieron una respuesta clínica inadecuada o fueron intolerantes a una o más terapias anti-TNF. El agente anti-TNF fue suspendido antes de la aleatorización. Las dosis de 4 u 8 mg/kg de tocilizumab o placebo fueron administradas cada cuatro semanas, en combinación con MTX con dosis estable (10-25 mg semanalmente). La medida de desenlace primario para los estudios III-V fue la proporción de pacientes quienes alcanzaron una respuesta ACR20 en la semana 24.

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

RoActemra® (F.F. Solución)

El porcentaje de pacientes quienes lograron respuestas ACR 20, 50 y 70 en los Estudios I a V se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1. Respuestas ACR en los Estudios controlados, doble ciego, aleatorizados con Tocilizumab

	Estudio I Naïve a MTX		Estudio II Respuesta Inadecuada a MTX		Estudio III Respuesta Inadecuada a MTX		Estudio IV Respuesta Inadecuada a FARME		Estudio V Respuesta Inadecuada a anti- TNF	
Tasa de Respuesta	TCZ 8 mg/kg n=286	MTX n=284	TCZ 8 mg/kg + MTX n= 398	Placebo + MTX n=393	TCZ 8 mg/kg + MTX n=205	Placebo + MTX n=204	TCZ 8 mg/kg + FARME n=803	Placebo + FARME n=413	TCZ 8 mg/kg +MTX n=170	Placebo + MTX n=158
ACR20										
Semana 24	70%***	52%	56%***	27%	59%***	26%	61%***	24%	50%***	10%
Semana 52			56%***	25%						
ACR50										
Semana 24	44%**	33%	32%***	10%	44%***	11%	38%***	9%	29%***	4%
Semana 52			36%***	10%						
ACR70										
Semana 24	28%**	15%	13%***	2%	22%***	2%	21%***	3%	12%**	1%
Semana 52			20%***	4%						
MRC† Semana 52			7%	1%						

TCZ= tocilizumab

*p < 0.05, tocilizumab versus placebo + MTX/FARME

**p < 0.01, tocilizumab versus placebo + MTX/FARME

***p < 0.0001, tocilizumab versus placebo + MTX/FARME

MRC † = mayor respuesta clínica, definida como una respuesta ACR70 mantenida por 24 semanas consecutivas o más

En todos los estudios, los pacientes tratados con tocilizumab 8 mg/kg tuvieron tasas de respuesta de ACR20, 50, 70, más elevadas, estadísticamente significativas, a los 6 meses, en comparación al control. El efecto del tratamiento fue similar en los pacientes independientemente del estado del factor reumatoide, la edad, el sexo, la raza, el número de tratamientos previos o el estado de la enfermedad. La respuesta al tratamiento con tocilizumab fue rápida (tan temprano como a la semana 2) y la magnitud de la respuesta mejoró durante el tratamiento. Se observaron respuestas durables continuas durante más de 3 años en los estudios abiertos de extensión que se están llevando a cabo de los Estudios fase IV.

En los pacientes tratados con 8 mg/kg de tocilizumab, se observaron mejorías significativas en todos los componentes individuales de la respuesta ACR (articulaciones dolorosas e inflamadas, evaluación global de la enfermedad por parte del paciente y del médico, calificaciones de los índices de discapacidad (HAQ), evaluación del dolor y PCR), en comparación a los pacientes que estaban recibiendo placebo + MTX /FARME.

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

RoActemra® (F.F. Solución)

Los pacientes tratados con 8 mg/kg de tocilizumab tuvieron una reducción estadísticamente significativa en la calificación de la actividad de la enfermedad (DAS28) en comparación a los pacientes tratados con placebo + FARME. La respuesta EULAR (*European League Against Rheumatism*) buena a moderada se logró en un mayor número de pacientes tratados con tocilizumab, en comparación a los pacientes tratados con placebo + FARME, diferencia estadísticamente significativa (consultar Tabla 2).

Tabla 2. Comparación cruzada de las respuestas DAS y EULAR en la semana 24.

	Estudio I Naïve a MTX		Estudio II Respuesta Inadecuada a MTX		Estudio III Respuesta Inadecuada a MTX		Estudio IV Respuesta Inadecuada a FARME		Estudio V Respuesta Inadecuada a anti-TNF	
	TCZ 8 mg/kg N=286	MTX N=284	TCZ 8 mg/kg + MTX N= 398	Placebo + MTX N=393	TCZ 8 mg/kg + MTX N=205	Placebo + MTX N=204	TCZ 8 mg/kg + FARME N=803	Placebo + FARME N=413	TCZ 8 mg/kg +MTX N=170	Placebo + MTX N=158
Cambio en DAS28 [promedio (promedio ajustado (DE))]										
Semana 24	-3.31 (0.12)	-2.05 (0.12))	-3.11 (0.09) ***	-1.45 (0.11)	-3.43 (0.12) ***	-1.55 (0.15)	-3.17 (0.07) ***	-1.16 (0.09)	-3.16 (0.14) ***	-0.95 (0.22)
DAS < 2.6 respuesta (%)										
Semana 24	33.6%	12.1 %	≠33.3% ***	3.8%	27.5%***	0.8%	30.2%***	3.4%	30.1% ***	1.6%
Respuesta EULAR (%)										
Ninguna	18%	35%	26%	65%	20%	65%	20%	62%	32%	84%
Moderada	42%	48%	34%	29%	41%	32%	40%	33%	31%	15%
Buena†	40%	17%	41%***	6%	38%***	3%	40%***	4%	37%***	2%

TCZ= tocilizumab

† El valor de p se compara a través de todas las categorías EULAR

*p < 0.05, tocilizumab versus placebo + MTX/FARME

**p < 0.01, tocilizumab versus placebo + MTX/FARME

***p < 0.0001, tocilizumab versus placebo + MTX/FARME

≠ En el estudio II, 47% de los pacientes alcanzaron un DAS28 < 2.6 a 52 semanas comparado con 33% de los pacientes a la semana 24.

Eficacia clínica a largo plazo

Después de 2 años de tratamiento con tocilizumab/MTX, 14% de los pacientes lograron una mayor respuesta clínica (mantenimiento de una respuesta ACR70 por 24 semanas o más).

Respuesta radiográfica

En el Estudio II, en pacientes con respuesta inadecuada a MTX, la inhibición del daño estructural articular se evaluó de forma radiológica y se expresó como un cambio en la escala de Sharp y sus componentes, erosiones y disminución de espacio articular. La inhibición del daño estructural

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

RoActemra® (F.F. Solución)

articular se pudo mostrar a través de la evaluación radiográfica mostrando una menor progresión en los pacientes tratados con tocilizumab comparados con el grupo control (consultar Tabla 3).

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

Tabla 3. Cambios Radiográficos promedio en la semana 52 y 104 en el Estudio II

	PBO + MTX (+opción de TCZ a partir de la semana 16)	TCZ 8 mg/kg + MTX
<u>Cambios del inicio a la semana 52</u>		
<u>n</u>	294	353
Resultado Total índice Sharp-Genant	1.17	0.25
Resultado Erosión	0.76	0.15
Resultado JSN	0.41	0.10
<u>Cambios de semana 52 a semana 104</u>		
<u>n</u>	294	353
<u>Resultado Total Sharp-Genant</u>	0.79	0.12
<u>Resultado Erosión</u>	0.48	0.07
<u>Resultado JSN</u>	0.31	0.05

PBO- Placebo

MTX- Metotrexato

TCZ- Tocilizumab

JSN- *Joint space narrowing* (Disminución del espacio Articular)

Todos los datos presentados fueron leídos en la campaña 2 que consistió de la evaluación de la semana basal, semana 24, semana 52, semana 80, semana 104 y las lecturas de retiro temprano o terapia de escape se hicieron hasta la visita de la semana 104.

Después de 1 año de tratamiento con tocilizumab/MTX, 83% de los pacientes no mostró progresión del daño estructural, definido como un cambio en el resultado TSS de cero o menos, comparado con el 67% de los pacientes tratados con placebo/MTX. Esto se mantuvo consistente por los siguientes 2 años de tratamiento (83%). Noventa y tres por ciento (93%) de los pacientes no mostraron progresión entre la semana 52 y la semana 104.

Resultados de la calidad de vida

Se observaron mejorías clínicamente significativas en el índice de discapacidad (HAQ-DI, Índice de Discapacidad del Cuestionario de Evaluación en Salud), fatiga (FACIT-F, Evaluación Funcional del Tratamiento en Enfermedad Crónica- Fatiga) y mejoría en los componentes físico y mental (PCS, MCS) del SF-36 en los pacientes tratados con tocilizumab 8 mg/kg (monoterapia o combinación con FARME) en comparación a los pacientes tratados con MTX/FARME (consultar Tabla 4).

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

RoActemra® (F.F. Solución)

En la semana 24, la proporción de pacientes tratados con tocilizumab 8 mg/kg que mostraban una mejoría clínicamente relevante en el HAQ-DI (definido como una disminución >0.25 en la calificación total individual), fue significativamente mas elevada en comparación a los pacientes que estaban recibiendo placebo + MTX/FARME en todos los estudios. Durante el periodo abierto del Estudio II la mejora en la función física se mantuvo hasta por 2 años.

Tabla 4. Comparación de las respuestas de SF-36, HAQ y FACIT-F, en la semana 24

Estudio I Naïve a MTX		Estudio II Respuesta Inadecuada a MTX		Estudio III Respuesta Inadecuada a MTX		Estudio IV Respuesta Inadecuada a FARME		Estudio V Respuesta Inadecuada a anti-TNF	
TCZ 8 mg/kg N=286	MTX N=284	TCZ 8mg/kg + MTX N= 398	Placebo + MTX N=393	TCZ 8 mg/kg + MTX N=205	Placebo + MTX N=204	TCZ 8 mg/kg + FARME N=803	Placebo + FARME N=413	TCZ 8 mg/kg +MTX N=170	Placebo + MTX N=158
Cambio en el Componente físico [promedio (Promedio ajustado (SE))]									
10.2 (0.7)	8.4 (0.7)	8.1 (0.6)**	5.6 (0.7)	9.5 (0.8)***	5.0 (1.0)	8.9 (0.4)***	4.1 (0.6)	8.0 (0.9)**	2.2 (1.3)
Cambio en el Componente mental [promedio (Promedio ajustado (SE))]									
6.7 (0.9)	5.0 (0.9)	4.2 (0.8)	2.8 (0.9)	7.3 (1.1)**	2.7 (1.3)	5.3 (0.6)**	2.3 (0.7)	4.1 (1.3)	4.1 (1.9)
Cambio en HAQ-DI [promedio (Promedio ajustado (SE))]									
-0.70 (0.05)	-0.52 (0.05)	-0.5 (0.04)**	-0.3 (0.04)	-0.55 (0.06)**	-0.34 (0.07)	-0.47 (0.03)***	-0.2 (0.03)	-0.39 (0.05)***	-0.05 (0.07)
Cambio en FACIT-F [promedio (Promedio ajustado (SE))]									
9.3 (0.8)	7.0 (0.8)	6.4 (0.7)	5.4 (0.8)	8.6 (0.9)***	4.0 (1.0)	8.0 (0.5)***	3.6 (0.7)	8.8 (1.0)*	4.2 (1.6)

TCZ= tocilizumab

*p< 0.05, tocilizumab versus placebo + MTX/FARME

**p<0.01, tocilizumab versus placebo + MTX/FARME

***p< 0.0001, tocilizumab versus placebo + MTX/FARME

En el Estudio II, los cambios en PCS, MCS y FACIT-F a la semana 52 fueron 10.1***, 5.4 y 8.4** respectivamente en el grupo de TCZ 8 mg/kg +MTX comparado con 5.6, 3.8 y 5.5 respectivamente en el grupo de placebo + MTX. A la semana 52, el cambio promedio en el HAQ-DI fue -0.58 en el grupo TCZ 8 mg/kg + MTX comparado con -0.39 en el grupo de placebo + MTX. El cambio promedio en HAQ-DI se mantuvo a la semana 104 en el grupo de TCZ 8 mg/kg + MTX (-0.61).

Evaluaciones de Laboratorio

El tratamiento con tocilizumab 8mg/kg como monoterapia o en combinación con FARME /MTX, resultó en una elevada mejoría estadísticamente significativa en los niveles de hemoglobina, en comparación con placebo + MTX/ FARME (p< 0.0001) en la semana 24. La mejoría más importante

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA RoActemra® (F.F. Solución)

se observó en los pacientes con anemia crónica asociada con AR; los niveles promedio de hemoglobina se incrementaron en la semana 2 y permanecieron dentro del rango normal hasta la semana 24.

Una marcada disminución en los niveles promedio de PCR, VSG y Proteína amiloide A sérica ocurrió rápidamente después de la administración de tocilizumab. Consistente con el efecto sobre los reactantes de fase aguda, el tratamiento con tocilizumab se asoció con una reducción en la cuenta de plaquetas hasta un rango normal.

Artritis Reumatoide temprana, sin tratamiento previo con MTX

El estudio VI, un estudio de 2 años con un análisis primario planeado a la semana 52 evaluó a 1,162 pacientes adultos sin MTX con AR temprana, activa, de intensidad moderada a severa (duración media de la enfermedad ≤ 6 meses). Este estudio evaluó la eficacia del tratamiento con 4 u 8 mg/kg de tocilizumab IV cada 4 semanas en combinación con MTX, monoterapia con 8 mg/kg de tocilizumab IV y monoterapia con MTX para reducir los signos y síntomas y la tasa de evolución de daño articular a 104 semanas. El objetivo primario de valoración fue la proporción de pacientes que lograron remisión DAS28 (DAS28 < 2.6) a la semana 24. Una proporción mayor de pacientes en los grupos de 8 mg/kg de TCZ + MTX y monoterapia con tocilizumab cumplieron con el objetivo de valoración principal comparado con MTX solo. El grupo de 8 mg/kg de tocilizumab + MTX también mostró resultados estadísticamente significativos en los objetivos de valoración secundarios clave. Las respuestas numéricamente mayores comparadas con MTX solo se observaron en el grupo de monoterapia con 8 mg/kg de tocilizumab en todos los objetivos de valoración secundarios, incluyendo criterios de valoración radiográficos. En este estudio, también se analizaron la remisión ACR/EULAR (criterios Booleanos e Índice) como criterios de valoración de exploración pre-especificados, con mayores respuestas observadas en los grupos de tocilizumab. Los resultados del estudio VI se muestran en la Tabla 5.

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA
RoActemra® (F.F. Solución)

Tabla 5. Resultados de eficacia para el estudio VI (WA19926) en pacientes con AR temprana sin MTX

			8 mg/kg de TCZ + MTX N=290	8 mg/kg de TCZ + placebo N=292	Placebo + MTX N=287
Criterio de valoración principal					
Remisión DAS28					
Semana 24	n (%)		130 (44.8)***	113 (38.7)***	43 (15.0)
Criterios de valoración secundarios clave					
Remisión DAS 28					
Semana 52	n (%)		142 (49.0)***	115 (39.4)	56 (19.5)
ACR	Semana 24	ACR20, n(%)	216 (74.5)*	205 (70.2)	187 (65.2)
		ACR50, n(%)	165 (56.9)**	139 (47.6)	124 (43.2)
		ACR70, n(%)	112 (38.6)**	88 (30.1)	73 (25.4)
	Semana 52	ACR20, n(%)	195 (67.2)*	184 (63.0)	164 (57.1)
		ACR50, n (%)	162 (55.9)**	144 (49.3)	117 (40.8)
		ACR70, n (%)	125 (43.1)**	105 (36.0)	83 (28.9)
	HAQ-DI (cambio medio ajustado desde la inicial)				
Semana 52			-0.81*	-0.67	-0.64
Criterios de valoración radiográficos (cambio medio desde la inicial)					
Semana 52	mTSS		0.08***	0.26	1.14
	Puntuación de erosión		0.05**	0.15	0.63
	JSN		0.03	0.11	0.51
Sin evolución radiográfica n (%)			226 (83) [‡]	226 (82) [‡]	194 (73)
(cambio desde la inicial en mTSS de ≤0)					
Criterios de valoración de exploración					
Semana 24: Remisión Booleana ACR/EULAR, n (%)			47 (18.4) [‡]	38 (14.2)	25 (10.0)
Remisión del índice ACR/EULAR, n (%)			73 (28.5) [‡]	60 (22.6)	41 (16.4)
Semana 52: Remisión Booleana ACR/EULAR, n (%)			59 (25.7) [‡]	43 (18.7)	34 (15.5)
Remisión del índice ACR/EULAR, n (%)			83 (36.1) [‡]	69 (30.0)	49 (22.4)

Todas las comparaciones de eficacia vs placebo + MTX. ***p≤0.0001; **p<0.001; *p<0.05;

‡ valor p < 0.05 vs. placebo + MTX, pero el criterio de valoración fue de exploración (no se incluyó en la jerarquía de la prueba estadística y por consiguiente, no se controló para multiplicidad).

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

RoActemra® (F.F. Solución)

Monoterapia: tocilizumab en comparación con adalimumab

El estudio WA19924 evaluó a 326 pacientes con AR intolerantes al MTX o donde el tratamiento continuo con MTX se consideró inapropiado (incluyendo a los respondedores inadecuados de MTX). Los pacientes en el brazo tocilizumab recibieron una infusión intravenosa (IV) de tocilizumab (8 mg / kg) cada 4 semanas (c/4 sem) y una inyección de placebo subcutánea (SC) cada 2 semanas (c/2 sem). Los pacientes en el brazo de adalimumab recibieron una inyección de adalimumab SC (40 mg) cada 2 semanas más una infusión intravenosa (IV) de placebo cada 4 semanas.

Se observó un efecto de tratamiento superior estadísticamente significativo a favor de tocilizumab sobre adalimumab en el control de la actividad de la enfermedad desde el inicio hasta la semana 24 para el objetivo primario de cambio en DAS28 y para todos los objetivos secundarios (consultar Tabla 6).

Tabla 6. Resultados de eficacia del estudio WA 19924

	ADA + Placebo (IV) N = 162	TCZ + Placebo (SC) N = 163	valor p ^(a)
Objetivo Primario – Promedio de cambio a partir del inicio a la semana 24			
DAS28 (media ajustada)	-1.8	-3.3	
Diferencia en la media ajustada (IC 95%)	-1.5 (-1.8, -1.1)		<0.0001
Objetivos secundarios - Porcentaje de pacientes con respuesta en la semana 24 ^(b)			
DAS28 < 2.6, n (%)	18 (10.5)	65 (39.9)	<0.0001
DAS28 ≤ 3.2, n (%)	32 (19.8)	84 (51.5)	<0.0001
Respuesta a ACR20, n (%)	80 (49.4)	106 (65.0)	0.0038
Respuesta a ACR50, n (%)	45 (27.8)	77 (47.2)	0.0002
Respuesta a ACR70, n (%)	29 (17.9)	53 (32.5)	0.0023

^aEl valor p se ajusta según la región y duración de la AR en todos los criterios de valoración; adicionalmente, el valor inicial se ajusta en todos los criterios de valoración continuos.

^b Imputación de pacientes sin respuesta empleada para los datos faltantes. Multiplicidad controlada usando el procedimiento Bonferroni-Holm

Resultados cardiovasculares

El estudio WA25204 fue un estudio aleatorizado, etiqueta abierta (ciego para el patrocinador), de dos grupos paralelos, multicéntrico, de no inferioridad, de los resultados cardiovasculares (CV) en pacientes con diagnóstico de AR moderada a severa. Este estudio de seguridad CV fue diseñado para excluir un aumento moderado en el riesgo CV en pacientes tratados con tocilizumab en comparación con el estándar de tratamiento con inhibidores del TNF (etanercept [ETA]).

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

RoActemra® (F.F. Solución)

El estudio incluyó 3,080 pacientes con AR seropositivos con enfermedad activa y con una respuesta inadecuada a fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad no biológicos, de ≥ 50 años de edad con al menos un factor de riesgo CV adicional, además de la AR.

Se aleatorizaron los pacientes 1:1 a tocilizumab IV 8 mg/kg cada 4 semanas o ETA 50 mg SC cada semana y se monitorearon por un promedio de 3.2 años. El objetivo primario fue la comparación del tiempo hasta la ocurrencia del primer evento del desenlace compuesto de evento CV mayor (evento adverso cardiovascular mayor [MACE, por sus siglas en inglés], infarto del miocardio no fatal, embolia no fatal, o muerte CV) cuyo análisis de intención a tratar en un total de 161 eventos CV confirmados revisados por un comité de adjudicación independiente y ciego.

La no inferioridad de TCZ contra ETA para el riesgo cardiovascular se determinó excluyendo un aumento relativo de $>80\%$ en el riesgo de MACE. Se alcanzó el objetivo primario de manera que se pueda excluir un aumento del $>43\%$ en el riesgo de MACE (razón de momios (HR) comparando tocilizumab con ETA = 1.05; IC del 95% = 0.77, 1.43).

Artritis Idiopática Juvenil Poliarticular

La eficacia de tocilizumab se evaluó en un estudio de tres partes, incluyendo una extensión de etiqueta abierta, en niños con artritis idiopática juvenil poliarticular (AIJp) activa. La Parte I consistió en un periodo de preinclusión de 16 semanas de tratamiento activo con tocilizumab (n=188), seguido de la Parte II, periodo de retiro del medicamento de 24 semanas, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo (IDT, n=163) continuando con la Parte III, periodo de etiqueta abierta de 64 semanas. Los pacientes elegibles ≥ 30 kg recibieron tocilizumab en 4 dosis de 8 mg/kg. Los pacientes < 30 kg se aleatorizaron 1:1 para recibir ya fuese tocilizumab 8 mg/kg o 10 mg/kg IV cada 4 semanas, en 4 dosis. Los pacientes que completaron la Parte I del estudio y alcanzaron por lo menos una respuesta AIJ ACR30 en la semana 16 comparado con la línea basal ingresaron al periodo cegado de retiro del medicamento (Parte II) del estudio. En la Parte II los pacientes fueron aleatorizados a tocilizumab (en la misma dosis que recibieron en la Parte I) o a placebo en una proporción 1:1, estratificada por el uso concurrente de metotrexato y el uso concurrente de corticosteroides. Cada paciente continuó en la Parte II del estudio hasta la Semana 40 o hasta que el paciente satisfizo los criterios de recrudescimiento AIJ ACR30 (relativos a la semana 16) y calificó para el escape.

El punto de medición primario fue la proporción de pacientes con un recrudescimiento AIJ ACR30 a la semana 40 en relación con la semana 16. Cuarenta y ocho por ciento (48.1%, 39/81) de los pacientes tratados con placebo empeoraron, en comparación con 25.6% (21/82) de los pacientes tratados con tocilizumab. Estas proporciones fueron estadísticamente significativamente diferentes ($p=0.0024$).

Al concluir la Parte I, las respuestas AIJ ACR 30/50/70/90 fueron de 89.4%, 83.0%, 62.2% y 26.1%, respectivamente.

Durante la fase de retiro del medicamento (Parte II), el porcentaje de pacientes que alcanzaron respuestas AIJ ACR 30, 50 y 70 a la Semana 40 en relación con la línea basal, se muestra en la tabla a continuación.

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA
RoActemra® (F.F. Solución)

**Tabla 7. Índices de Respuesta AIJ ACR a la Semana 40 Relativos a la Línea Basal
(Porcentaje de Pacientes)**

Índice de Respuesta	TCZ N=82	Placebo N=81
AIJ ACR 30	74.4% [†]	54.3% [†]
AIJ ACR 50	73.2% [†]	51.9% [†]
AIJ ACR 70	64.6% [†]	42.0% [†]

[†] $p < 0.01$, tocilizumab vs. placebo

Artritis Idiopática Juvenil Sistémica

La eficacia de tocilizumab en el tratamiento de la artritis idiopática juvenil sistémica (AIJs) activa fue evaluada en un Estudio de 12 semanas aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de grupos paralelos, de 2 brazos. Los pacientes (tratados con o sin MTX) fueron aleatorizados (tocilizumab: placebo = 2:1) a uno de los dos grupos de tratamiento, 75 pacientes recibieron infusiones de tocilizumab cada dos semanas ya sea con 8 mg/kg para los pacientes ≥ 30 kg o con 12 mg/kg para los pacientes < 30 kg y 37 pacientes fueron asignados para recibir infusiones de placebo cada dos semanas. La reducción gradual de glucocorticoides podía ocurrir desde la semana seis en los pacientes que alcanzaran una respuesta AIJ ACR70. Después de 12 semanas o en el momento del escape, debido a agravamiento de la enfermedad, los pacientes fueron tratados en la fase de extensión abierta con una dosis apropiada de acuerdo a su peso.

El objetivo primario fue la proporción de pacientes con una mejoría de al menos el 30% en la puntuación ACR para AIJ (respuesta ACR30 para AIJ) en la semana 12 y la ausencia de fiebre (ningún registro de temperatura $\geq 37.5^{\circ}\text{C}$ en los 7 días previos). Ochenta y cinco por ciento de los pacientes (64/75) tratados con tocilizumab y 24.3% (9/37) de los pacientes con placebo alcanzaron este objetivo. Estas diferentes proporciones fueron significativas ($p < 0.0001$).

Los porcentajes de pacientes que alcanzaron respuesta ACR 30, 50, 70 y 90 en los estudios I y V se muestran en la tabla 8. Las respuestas se mantuvieron en la fase de extensión abierta.

Tabla 8. Tasas de Respuesta ACRpedi en la Semana 12 (Porcentaje de Pacientes)

Tasa de Respuesta	TCZ N=75	Placebo N=37
ACRpedi 30	90.7%*	24.3%
ACRpedi 50	85.3%*	10.8%
ACRpedi 70	70.7%*	8.1%
ACRpedi 90	37.3%*	5.4%

* $p < 0.0001$, tocilizumab vs. Placebo

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

RoActemra® (F.F. Solución)

Características Sistémicas

En los pacientes tratados con tocilizumab, 85% de los que presentaron fiebre debido a AIJs en la evaluación basal no presentaron fiebre (ningún registro de temperatura $\geq 37.5^{\circ}\text{C}$ en los 14 días previos) en la semana 12 versus sólo el 21% de los pacientes tratados con placebo ($p < 0.0001$) y 64% de los pacientes tratados con tocilizumab con exantema característico de la AIJs en la evaluación basal no presentaron exantema en la semana 12 versus 11% de los pacientes tratados con placebo ($p = 0.0008$).

Hubo una reducción estadísticamente significativa del dolor en los pacientes tratados con tocilizumab en la semana 12 en comparación con los pacientes tratados con placebo. La media ajustada del cambio en el dolor evaluado mediante la EVA después de 12 semanas de tratamiento con tocilizumab consistió en una reducción de 41 puntos en una escala de 0 -100 en comparación con una reducción de 1 para los pacientes con placebo ($p < 0.0001$).

Las respuestas de las características sistémicas se mantuvieron en la fase de extensión abierta.

Disminución Gradual de Glucocorticoides

De los 31 pacientes tratados con placebo y 70 tratados con tocilizumab que estaban recibiendo glucocorticoides orales en la evaluación basal, 8 pacientes con placebo y 48 con tocilizumab alcanzaron una respuesta ACR70 con AIJ en la semana 6 u 8 que permitió una reducción de la dosis de glucocorticoides. Diecisiete (24%) pacientes con tocilizumab versus 1 (3%) paciente con placebo fueron capaces de reducir su dosis de glucocorticoides en al menos un 20% sin experimentar un brote subsiguiente de ACR30 con AIJ u ocurrencia de síntomas sistémicos hasta la semana 12 ($p = 0.028$). Las reducciones en los glucocorticoides continuaron, con 44 pacientes sin glucocorticoides orales, en la semana 44, a la vez que mantenían respuestas ACR.

Calidad de Vida

En la semana 12, la proporción de pacientes tratados con tocilizumab que mostró una mejoría mínima clínicamente relevante en CHAQ-DI (definida como un decremento de la puntuación individual total de ≥ 0.13) fue significativamente mayor que en los pacientes que recibieron placebo, 77% versus 19% ($p < 0.0001$). Las respuestas se mantuvieron durante la extensión con etiqueta abierta en marcha.

Parámetros de Laboratorio

Cincuenta de setenta y cinco (67%) pacientes tratados con tocilizumab tuvieron una hemoglobina < Límite bajo normal (LLN) en la evaluación basal. Cuarenta (80%) de estos pacientes con disminución de la hemoglobina tuvieron un incremento de la hemoglobina hasta valores dentro del rango normal en la Semana 12, en comparación con sólo 2 de 29 (7%) de los pacientes con placebo con hemoglobina < LLN en la evaluación basal ($p < 0.0001$). Cuarenta y cuatro (88%) de los pacientes

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA RoActemra® (F.F. Solución)

tratados con tocilizumab con disminución de la hemoglobina en la evaluación basal presentaron un incremento de la hemoglobina en ≥ 10 g/L en la semana 6 versus 1 (3%) paciente con placebo ($p < 0.0001$).

La proporción de pacientes tratados con tocilizumab con trombocitosis en la evaluación basal con un conteo de plaquetas normal en la semana 12 fue significativamente mayor que en los pacientes tratados con placebo, 90% versus 4%, ($p < 0.0001$).

Ocurrió un decremento marcado en la media de los niveles de los reactantes de fase aguda, PCR, VSG y amiloide A sérico rápidamente después de la administración de tocilizumab.

Se realizó un estudio fase 1, multicéntrico, abierto, de brazo único (NP25737) para evaluar la farmacocinética, la seguridad y explorar farmacodinamia y la eficacia de tocilizumab durante 12 semanas en pacientes pediátricos menores de 2 años con AIJs ($N = 11$). Los pacientes (tratados con terapia estable a base de corticosteroides, MTX o fármacos antiinflamatorios no esteroideos) recibieron tocilizumab por vía intravenosa 12 mg / kg cada dos semanas. Los pacientes que completaron el período de 12 semanas podrían continuar con el período de extensión opcional (por un total de 52 semanas o hasta los 2 años, lo que fuera más prolongado).

Los puntos finales primarios de farmacocinética (C_{max} , C_{min} y ABC (2 semanas)) para tocilizumab en estado estacionario para este estudio se encuentran dentro de los rangos observados para estos parámetros en pacientes pediátricos de 2 a 17 años en el Estudio WA18221.

Los tipos de eventos adversos observados durante el período de evaluación de 12 semanas del estudio NP25737 fueron consistentes con el perfil de seguridad observado en el estudio pivotal de fase III (WA18221). De los 11 pacientes menores de 2 años, tres experimentaron reacciones graves de hipersensibilidad y tres desarrollaron anticuerpos anti-tocilizumab inducidos por el tratamiento después del evento. Sin embargo, no se pudieron extraer conclusiones debido al pequeño tamaño de la muestra, el bajo número de eventos y los factores de confusión.

Los resultados exploratorios de eficacia mostraron que el tocilizumab mejoró la puntuación media de JADAS-71 en el transcurso del estudio para todos los pacientes. Las respuestas farmacodinamia observadas en sIL6R, CRP y ESR también fueron consistentes con el estudio pivotal de Fase III.

Farmacocinética

La farmacocinética (PK) de tocilizumab se caracteriza por eliminación no lineal, la cual es una combinación de aclaramiento lineal y eliminación de Michaelis-Menten. La parte no lineal de tocilizumab produce un aumento en la exposición que es mayor que proporcional a la dosis. Los parámetros farmacocinéticos de tocilizumab no cambian con el tiempo. Debido a la dependencia del aclaramiento total de las concentraciones de tocilizumab en suero, la semi vida de tocilizumab también depende de la concentración y varía dependiendo del nivel de concentración en suero. Los análisis farmacocinéticos de la población en cualquier población de pacientes analizada hasta el

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

RoActemra® (F.F. Solución)

momento no indican una relación entre el aclaramiento aparente y la presencia de anticuerpos anti medicamento.

Artritis reumatoide

La farmacocinética (PK) en sujetos sanos y pacientes con RA sugiere que la PK es similar entre las dos poblaciones.

La siguiente tabla muestra los parámetros PK secundarios pronosticados por el modelo para cada uno de los cuatro regímenes aprobados de dosis. El modelo de la población PK (popPK) fue desarrollado a partir de un conjunto de datos de análisis compuesto por un conjunto de datos IV de 1793 pacientes de los estudios WA17822, WA17824, WA18062 y WA18063 y el conjunto de datos IV y SC de 1759 pacientes de los estudios WA22762 y NA25220. Se incluye la C_{media} en la tabla puesto que, para los regímenes de dosis con diferentes intervalos entre dosis, la concentración media durante el periodo de dosificación caracteriza la exposición comparativa mejor que el ABC_t (área bajo la curva).

Tabla 9: Media pronosticada de los parámetros PK \pm DE en estado estable después de la dosificación IV y SC en AR

	IV		SC	
TCZ Parámetro PK	4 mg/kg Q4W	8 mg/kg Q4W	162 mg Q2W	162 mg QW
C_{max} (mcg/mL)	83.8 \pm 23.1	182 \pm 50.4	13.2 \pm 8.8	49.8 \pm 21.0
C_{valle} (mcg/mL)	0.5 \pm 1.5	15.9 \pm 13.1	5.7 \pm 6.8	43.0 \pm 19.8
C_{media} (mcg/mL)	17.8 \pm 6.1	56.6 \pm 19.3	10.2 \pm 8.0	47.4 \pm 20.5
Acumulación $C_{máx}$	1.01	1.09	2.12	5.27
Acumulación C_{valle}	2.62	2.47	6.02	6.30
Acumulación C_{media} o ABC_t^*	1.09	1.32	2.67	6.32

* t = 4 semanas para los regímenes IV y 2 semanas o 1 semana para los dos regímenes SC, respectivamente, sem = semana

En concentraciones séricas altas, cuando el aclaramiento total de tocilizumab está dominado por una depuración lineal, una vida media terminal de aproximadamente 21.5 días se derivó de los estimados de los parámetros poblacionales.

A pesar de que después de la administración IV la concentración máxima ($C_{máx}$) se incrementó proporcionalmente a la dosis entre las dosis de 4 y 8 mg IV cada 4 semanas, se observó un incremento mayor que proporcional a la dosis en la concentración promedio (C_{media}) y la concentración mínima ($C_{mínima}$). En estado estable, la C_{media} y $C_{mínima}$ fueron 3.2 y 32 veces más altas en 8 mg/kg en comparación con 4 mg/kg, respectivamente. Las exposiciones después del régimen

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

RoActemra® (F.F. Solución)

de 162 mg SC cada semana fueron 4.6 (C_{media}) a 7.5 (C_{minima}) veces mayores en comparación que en el régimen de 162 mg SC cada 2 semanas.

Las relaciones de acumulación para ABC y C_{max} después de múltiples dosis de 4 y 8 mg/kg cada 4 semanas son bajas, mientras que las relaciones de acumulación son mayores para C_{minima} (2.62 y 2.47). Las relaciones de acumulación después de múltiples dosis de cualquiera de los regímenes SC fueron más altas que después del régimen IV con las relaciones más altas para C_{minima} (6.02 y 6.30). La acumulación más alta de C_{minima} estaba prevista con base en la contribución del aclaramiento no lineal en las concentraciones más bajas.

Para la C_{max} , se alcanzó más de 90% del estado estable después de la 1ª infusión IV y después de la 12ª y la 5ª inyecciones SC en los regímenes cada semana y cada 2 semanas respectivamente. Para ABC_{τ} y C_{media} , se alcanzó 90% del estado estable después de la 1ª y 3ª infusión para los regímenes de 4 mg/kg y 8 mg/kg, respectivamente y después de la 6ª y 12ª inyecciones para los regímenes de 162 mg SC cada 2 semanas y cada semana, respectivamente. Para C_{minima} , se alcanzó aproximadamente el 90% del estado estable se alcanzó después de la 4ª infusión IV y la 6ª y 12ª inyección para los regímenes SC respectivos.

El análisis de la población PK identificó el peso corporal como una covariable significativa que afecta a la farmacocinética de tocilizumab. Cuando se administra IV en base a dosis mg/kg, los individuos con ≥ 100 kg peso corporal se pronostica que tienen exposiciones promedio en estado estable más altas que los valores promedio para la población de pacientes. Por lo tanto, las dosis de tocilizumab que exceden 800 mg por infusión no se recomiendan para pacientes con ≥ 100 kg (*véase. Dosis y vía de administración*). Debido a la dosis fija empleada para la administración SC de tocilizumab, no se necesitan modificaciones para esta ruta de dosificación.

Artritis Idiopática Juvenil Poliarticular

La farmacocinética de tocilizumab en pacientes AIJp fue caracterizada por un análisis farmacocinético de poblacional que incluyó 237 pacientes que fueron tratados con 8 mg/kg IV cada 4 semanas (pacientes que pesan ≥ 30 kg), 10 mg/kg IV, cada 4 semanas (pacientes que pesan menos de 30 kg), 162 mg SC cada 2 semanas (pacientes que pesa ≥ 30 kg) o 162 mg SC cada 3 semanas (pacientes que pesen menos de 30 kg).

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

RoActemra® (F.F. Solución)

Tabla 10: Parámetros PK media pronosticada \pm DE en estado estable después de la dosificación IV o SC en AIJp

	IV		SC	
TCZ Parámetro PK	8 mg/kg Q4W ≥ 30 kg	10 mg/kg Q4W debajo de 30 kg	162 mg Q2W ≥ 30 kg	162 mg Q3W debajo de 30 kg
C_{max} (μ g/mL)	183 \pm 42.3	168 \pm 24.8	29.4 \pm 13.5	75.5 \pm 24.1
$C_{mínima}$ (μ g/mL)	6.55 \pm 7.93	1.47 \pm 2.44	11.8 \pm 7.08	18.4 \pm 12.9
C_{media} (μ g/mL)	42.2 \pm 13.4	31.6 \pm 7.84	21.7 \pm 10.4	45.5 \pm 19.8
Acumulación $C_{máx}$	1.04	1.01	1.72	1.32
Acumulación C_{valle}	2.22	1.43	3.58	2.08
Acumulación C_{media} o ABC_t^*	1.16	1.05	2.04	1.46

* τ = 4 semanas para los regímenes IV, 2 semanas o 3 semanas para los dos regímenes SC, respectivamente

Después de la administración IV, aproximadamente el 90% del estado estacionario se alcanzó en la semana 12 para los 10 mg/kg (peso corporal <30 kg) y en la semana 16 para la dosis de 8 mg/kg (peso corporal ≥ 30 kg). Después de la dosificación SC, aproximadamente el 90% del estado estacionario se alcanzó en la semana 12 para ambos regímenes 162mg SC, cada 2 semanas y cada 3 semanas.

Artritis Idiopática Juvenil Sistémica

La farmacocinética de tocilizumab en pacientes con AIJs se caracterizó con una población de análisis farmacocinético que incluyó 140 pacientes tratados con 8 mg / kg IV cada 2 semanas (pacientes que pesan ≥ 30 kg), 12 mg / kg IV cada 2 semanas (pacientes que pesan debajo 30 kg), 162 mg SC por semana (pacientes que pesan ≥ 30 kg), 162 mg SC cada 10 días o cada 2 semanas (pacientes que pesen menos de 30 kg).

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA
RoActemra® (F.F. Solución)

Tabla 11: Parámetros PK media pronosticada \pm DE en estado estable después de la dosificación IV o SC en AIJs

	IV		SC	
TCZ Parámetro PK	8 mg/kg Q2W ≥ 30 kg	12 mg/kg Q2W debajo de 30 kg	162 mg QW ≥ 30 kg	162 mg Q2W debajo de 30 kg
C_{max} (μ g/mL)	256 \pm 60.8	274 \pm 63.8	99.8 \pm 46.2	132 \pm 58.6
$C_{mínima}$ (μ g/mL)	69.7 \pm 29.1	68.4 \pm 30.0	79.2 \pm 35.6	65.9 \pm 31.1
C_{media} (μ g/mL)	119 \pm 36.0	123 \pm 36.0	91.3 \pm 40.4	101 \pm 43.2
Acumulación $C_{máx}$	1.42	1.37	3.66	1.88
Acumulación C_{valle}	3.20	3.41	4.39	3.21
Acumulación C_{media} o ABC_t^*	2.01	1.95	4.28	2.27

* τ = 2 semanas para los regímenes IV, 1 semana o 2 semanas para los dos regímenes SC, respectivamente.

Después de la dosificación IV, aproximadamente el 90% el estado estable se alcanzó en la semana 8 para ambos regímenes de 12 mg / kg y 8 mg / kg, cada dos semanas.

La farmacocinética de tocilizumab fue similar en pacientes pediátricos menores de 2 años de edad con un peso corporal inferior a 30 mg de un régimen de tocilizumab de 12 mg / kg administrado cada 2 semanas.

Distribución

Después de la administración IV, tocilizumab pasa por una eliminación bifásica de la circulación. En los pacientes con artritis reumatoide, el volumen de distribución central fue de 3.5 L, el volumen de distribución periférico fue de 2.9 L, que resulta en un volumen de distribución en estado estable de 6.4 L.

En los pacientes pediátricos con AIJp el volumen central de distribución fue de 1.98 L, el volumen periférico de distribución fue de 2.1 L, resultando en un volumen de distribución a estado constante de 4.08 L.

En pacientes pediátricos con AIJs, el volumen de distribución central fue de 1.87 L, el volumen de distribución periférica fue de 2.14 L resultando en un volumen de distribución en el estado estacionario de 4.01 L.

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

RoActemra® (F.F. Solución)

Eliminación

La depuración total de tocilizumab fue dependiente de la concentración y es la suma de la depuración lineal y la depuración no lineal. La depuración lineal se estimó como un parámetro en la población para el análisis de farmacocinética y fue de 12.5 mL/h en los pacientes con artritis reumatoide de 5.8 mL/h en los pacientes pediátricos con artritis idiopática juvenil poliarticular y de 7.1 mL/h en los pacientes pediátricos con Artritis Idiopática Juvenil Sistémica. La depuración no lineal dependiente de la concentración juega un papel importante en las concentraciones bajas de tocilizumab. Una vez que la vía de depuración no lineal se satura, en las concentraciones elevadas de tocilizumab, la depuración se determina principalmente por medio de la depuración lineal. Debido a la dependencia de la depuración total de las concentraciones séricas de tocilizumab, $t_{1/2}$ de tocilizumab también depende de la concentración y solo se puede calcular a un nivel de concentración sérica dado.

La $t_{1/2}$ de tocilizumab depende de la concentración en artritis reumatoide, el $t_{1/2}$ depende de la concentración hasta por 11 días para 4 mg/kg y 13 días para 8 mg/kg cada 4 semanas en pacientes con AR en estado estacionario.

El $t_{1/2}$ efectivo de tocilizumab en pacientes pediátricos con AIJp es de hasta 17 días para las dos categorías de peso corporal (8 mg/kg para el peso corporal ≥ 30 kg o 10 mg/kg para el peso corporal < 30 kg) durante un intervalo de dosificación a estado constante.

El $t_{1/2}$ de tocilizumab en pacientes pediátricos con AIJs es de hasta 16 días para ambos regímenes de 12 mg / kg y 8 mg / kg, cada dos semanas durante un intervalo de dosificación en estado estacionario.

Farmacocinética en Poblaciones Especiales

Insuficiencia Hepática

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

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 en la población con artritis reumatoide para el análisis de farmacocinética tuvieron una función renal normal o insuficiencia renal leve. La insuficiencia renal leve (depuración de creatinina basada en la fórmula Cockcroft –Gault < 80 mL/min y ≥ 50 mL/min) no impactó la farmacocinética de tocilizumab.

No se requiere ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve.

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

RoActemra® (F.F. Solución)

Otras poblaciones especiales

El análisis farmacocinético de la población en pacientes adultos con artritis reumatoide mostró que la farmacocinética de tocilizumab no se ve afectada por la edad, el género o la raza. No es necesario ajustar la dosis para este tipo de factores demográficos.

6. CONTRAINDICACIONES

RoActemra está contraindicado en pacientes con una hipersensibilidad conocida al Tocilizumab o a cualquiera de los componentes de la fórmula, embarazo, lactancia y menores de 2 años de edad.

7. PRECAUCIONES GENERALES

Generalidades

Con el fin de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, se debe registrar (o indicar) claramente en el expediente del paciente el nombre comercial y número de lote del producto administrado.

Todas las indicaciones

Infecciones

Se han reportado infecciones graves y algunas veces mortales en pacientes que están recibiendo agentes inmunosupresores incluyendo tocilizumab (véase. Reacciones secundarias y adversas). El tratamiento con tocilizumab no se debe iniciar en los pacientes con infecciones activas graves. La administración de tocilizumab deberá interrumpirse si un paciente desarrolla una infección grave, hasta que la infección sea controlada. Los médicos deben tener precaución cuando consideren utilizar tocilizumab en los pacientes con historia de infección recurrente o condiciones subyacentes (por ejemplo diverticulitis, diabetes), lo cual puede predisponer a los pacientes a las infecciones.

Se recomienda la vigilancia para la detección oportuna de una infección grave en los pacientes que están recibiendo agentes inmunosupresores como tocilizumab, debido a que los signos y síntomas de la inflamación aguda pueden disminuirse debido a la supresión de la reacción de la fase aguda. A los pacientes (que incluyen niños pequeños que pueden ser menos capaces de comunicar sus síntomas) y a los padres/tutores de menores se les debe indicar que deben contactar al médico inmediatamente cuando aparezca cualquier síntoma sugerente de infección, con el objeto de asegurar la rápida evaluación y el tratamiento apropiado.

Complicaciones de diverticulitis

Se han reportado eventos de perforación diverticular como complicaciones de la diverticulitis en pacientes tratados con tocilizumab. Tocilizumab debe utilizarse con precaución en pacientes con historia previa de úlcera intestinal o diverticulitis. Los pacientes que presentan síntomas potencialmente indicativos de diverticulitis complicada, tales como dolor abdominal, deben ser evaluados rápidamente para la identificación temprana de perforación gastrointestinal.

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

RoActemra® (F.F. Solución)

Tuberculosis

Como se recomienda para otras terapias biológicas, todos los pacientes deben ser examinados para detección de tuberculosis latente antes de iniciar el tratamiento con tocilizumab. Los pacientes con tuberculosis latente deben ser tratados con la terapia estándar antimicobacteriana antes de iniciar tratamiento con tocilizumab.

Vacunas

Las vacunas vivas y atenuadas no se deberán administrar concurrentemente con tocilizumab, debido a que no se ha establecido la seguridad clínica.

No existen datos disponibles sobre la transmisión secundaria de la infección por las personas que están recibiendo vacunas vivas, a los pacientes que están recibiendo tocilizumab.

En un estudio aleatorizado, abierto, los pacientes adultos con AR tratados con tocilizumab y MTX lograron una respuesta efectiva tanto a la vacuna neumocócica polisacárida 23 polivalente como a la de toxoide tetánico que fue comparable con la observada en los pacientes con MTX solo.

Se recomienda que todos los pacientes, particularmente los pacientes pediátricos o ancianos se actualicen con todas las inmunizaciones de acuerdo a las guías de inmunización vigentes antes de iniciar la terapia con tocilizumab. El intervalo entre las vacunas vivas y el inicio de la terapia con tocilizumab debe estar en concordancia con las guías vigentes de vacunación con respecto a los agentes inmunosupresores.

Reacciones de hipersensibilidad

Reacciones de hipersensibilidad graves, incluyendo anafilaxia, han sido reportadas en asociación con la administración de tocilizumab (véase. Reacciones secundarias y adversas). En el marco de post-comercialización eventos de hipersensibilidad grave y anafilaxia, incluyendo en algunos casos con desenlace fatal, han ocurrido en pacientes tratados con un rango de dosis de tocilizumab, con o sin terapias concomitantes, la premedicación, y/o una reacción previa de hipersensibilidad. Estos hechos se han producido incluso en la primera infusión de tocilizumab (véase. Contraindicaciones). El tratamiento apropiado debe estar disponible para el uso inmediato en el caso de una reacción anafiláctica durante el tratamiento con tocilizumab. Si ocurre una reacción anafiláctica u otra reacción de hipersensibilidad seria, se debe suspender tocilizumab inmediatamente y discontinuarlo permanentemente (véase. Dosis y vía de administración).

Enfermedad hepática activa e insuficiencia hepática

El tratamiento con tocilizumab, particularmente cuando se administra concomitantemente con metotrexato, se puede asociar con incrementos en los niveles de transaminasas hepáticas, por lo tanto se debe tener precaución al considerar el tratamiento de los pacientes con enfermedad hepática activa o insuficiencia hepática (véase. Instrucciones para dosis especiales y alteraciones de pruebas de laboratorio).

Elevaciones de las transaminasas hepáticas

En estudios clínicos, se observaron elevaciones de leves a moderados de las transaminasas hepáticas han sido observados con el tratamiento con tocilizumab, sin progresión a daño hepático. El aumento de la frecuencia de estas elevaciones se observó cuando el fármaco se conoce que causa hepatotoxicidad (ejemplo metotrexato), en combinación con tocilizumab.

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA RoActemra® (F.F. Solución)

Se debe tener precaución al considerar el inicio del tratamiento de tocilizumab en pacientes con transaminasas elevadas de ALT o AST por arriba de 1.5 x ULN. En los pacientes con elevado ALT o AST por arriba de 5 x ULN no se recomienda el tratamiento.

ALT y AST deben ser monitoreados en AR, de 4 a 8 semanas después del inicio del tratamiento, y posteriormente de acuerdo a las buenas prácticas clínicas. Para modificaciones de la dosis recomendada sobre la base de transaminasas (véase Dosis y vía de administración).

En AIJp y AIJs, la ALT y la AST deben ser monitoreadas en el momento de la segunda administración y posteriormente de acuerdo a la práctica clínica (véase. Dosis y vía de administración, modificación a la dosis).

Reactivación viral

Se ha reportado reactivación viral (ejem: virus Hepatitis B) con terapias biológicas para el tratamiento de artritis reumatoide. En estudios clínicos con tocilizumab, se excluyeron a los pacientes positivos a hepatitis B.

Trastornos desmielinizantes

Los médicos deben estar alertas de síntomas potencialmente indicativos de nuevos trastornos centrales desmielinizantes de reciente inicio. Aún se desconoce el potencial de tocilizumab en relación con desórdenes cognitivos centrales.

Neutropenia

El tratamiento con tocilizumab se asoció con una mayor incidencia de neutropenia. En estudios clínicos no se asocio la neutropenia relacionada con el tratamiento no se asoció con la infección grave en los ensayos clínicos.

Se debe tener precaución al iniciar el tratamiento de tocilizumab en los pacientes con una baja cuenta de neutrófilos, por ejemplo, una cuenta absoluta de neutrófilos (CAN) por debajo de 2×10^9 /L. En los pacientes con una cuenta absoluta de neutrófilos por debajo de 0.5×10^9 /L, no se recomienda el tratamiento.

En AR, deben monitorearse el conteo de neutrófilos de 4 a 8 semanas después del inicio del tratamiento y posteriormente de acuerdo a las buenas prácticas clínicas. Para modificaciones de la dosis recomendada sobre la base de los resultados del CAN (véase. Dosis y vía de administración).

En AIJp y AIJs, el conteo de neutrófilos debe ser monitoreados en el momento de la segunda administración y posteriormente de acuerdo a la práctica clínica (véase. Dosis y vía de administración, modificación a la dosis).

Trombocitopenia

El tratamiento con tocilizumab se asoció con una reducción en el recuento de plaquetas. La reducción relacionada con el tratamiento en las plaquetas no se asoció con eventos de hemorragia grave en estudios clínicos.

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

RoActemra® (F.F. Solución)

Se debe tener precaución al considerar el inicio del tratamiento de tocilizumab en pacientes con un recuento de plaquetas inferior a $100 \times 10^3/\mu\text{l}$. En pacientes con un recuento de plaquetas por debajo de $<50 \times 10^3/\mu\text{l}$ no es recomendable el tratamiento.

Las plaquetas deben ser monitoreadas en AR, de 4 a 8 semanas después del inicio del tratamiento, y posteriormente de acuerdo a las buenas prácticas clínicas. Para modificaciones de la dosis recomendada sobre la base de la cuenta de plaquetas (véase. Dosis y vía de administración).

En AIJp y AIJs, las plaquetas deben monitorizarse en el momento de la segunda administración y posteriormente de acuerdo a la práctica clínica (véase. Dosis y vía de administración, modificación a la dosis).

Parámetros de los lípidos

Se han observado elevaciones de los parámetros de los lípidos como colesterol total, triglicéridos y/o lipoproteína de baja densidad, (LDL).

En pacientes tratados con tocilizumab, debe realizarse la evaluación de parámetros de lípidos de 4 a 8 semanas después de iniciar el tratamiento con tocilizumab y posteriormente. Deben manejarse a los pacientes de acuerdo con las directrices clínicas locales para el manejo de hiperlipidemia.

Riesgo Cardiovascular

No hubo asociación entre el uso de tocilizumab y el riesgo de eventos cardiovasculares en pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular o diabetes, el riesgo es comparable al estándar de tratamiento etanercept en pacientes con AR activa y respuesta inadecuada a FARME, con al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional, además de la AR (véase Farmacocinética y Farmacodinamia- *Resultados Cardiovasculares*).

Inmunocompromiso

El tratamiento con RoActemra no deberá ser iniciado si el paciente presenta un sistema inmunológico deficiente.

Diabetes Mellitus

En los estudios clínicos de desarrollo de RoActemra, se realizó un análisis de seguridad en poblaciones especiales con la intención de evaluar la incidencia de eventos adversos en dichas poblaciones. La población de pacientes con Diabetes Mellitus que ingresó a los estudios correspondió a 8.4% de la muestra total. El análisis de los datos hasta marzo 2008, demostró que en todos los grupos de tratamiento (RoActemra o con placebo), los pacientes con Diabetes Mellitus tuvieron una tasa mayor de infecciones (38.6%, grupo placebo vs. 43.5% grupo con RoActemra) comparado con los pacientes no diabéticos (30.8%, grupo placebo vs. 36.2 grupo con RoActemra). El patrón de las infecciones no fue diferente al observado en otras poblaciones, siendo las infecciones de vías respiratorias altas, el evento adverso más frecuente. La incidencia de eventos adversos serios en pacientes con Diabetes Mellitus fue similar en los grupos de pacientes que recibieron RoActemra y en aquellos que recibieron placebo (10.2% y 10.9%, respectivamente). La infección sería más común que ocurrió en ambos grupos de pacientes fueron neumonía y celulitis. Dentro del análisis de seguridad en la población de pacientes con Diabetes Mellitus no hubo evidencia de que existiera

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

RoActemra® (F.F. Solución)

correlación con cambios en otros aspectos importantes de esta enfermedad como en los niveles de creatinina sérica, niveles de presión arterial e incremento del peso corporal en comparación con la población de pacientes no diabéticos.

Debido al incremento en las infecciones serias reportadas con todas las terapias biológicas para artritis reumatoide, los médicos prescriptores y al cuidado de los pacientes deberán informar a los pacientes sobre este riesgo y trabajar en conjunto con ellos para el manejo del riesgo, vigilancia y detección temprana de una infección clínica.

Uso pediátrico, uso geriátrico y uso en Insuficiencia renal

Los análisis de población evaluaron los efectos potenciales de las características demográficas sobre la farmacocinética de RoActemra en los pacientes adultos con artritis reumatoide. Los resultados de esos análisis mostraron que no es necesario un ajuste en la dosis debido a la edad, sexo o raza.

Tuberculosis

RoActemra no debe ser usado en pacientes con tuberculosis activa. Antes de iniciar el tratamiento con RoActemra todos los pacientes deben ser evaluados para identificar factores de riesgo de tuberculosis y signos y síntomas de tuberculosis activa mediante un examen clínico minucioso. Las normas locales deben ser aplicadas para la evaluación de pacientes con tuberculosis latente y para su tratamiento si las pruebas resultan positivas.

En pacientes con pruebas cutáneas positivas y radiografía de tórax negativa, el tratamiento con RoActemra puede ser iniciado un mes después de iniciada la terapia antituberculosa.

No se ha realizado ningún estudio formal del efecto de la insuficiencia renal sobre la farmacocinética de RoActemra.

La mayoría de los pacientes en la población para el análisis de farmacocinética tuvieron una función renal normal o insuficiencia renal leve. La insuficiencia renal leve (depuración de creatinina basada en Cockcroft –Gault < 80 mL/min y ≥ 50 mL/min) no impactó la farmacocinética de RoActemra.

Artritis Idiopática Juvenil Sistémica

Síndrome de activación de macrófagos (SAM)

El SAM es un trastorno grave amenazante para la vida que puede desarrollarse en pacientes con AIJs. En ensayos clínicos, tocilizumab no ha sido estudiado en pacientes durante un episodio de SAM activo.

Abuso y dependencia de fármacos

No se han realizado estudios sobre los efectos potenciales de tocilizumab para producir dependencia. Sin embargo, no existe evidencia de los datos disponibles de que el tratamiento de tocilizumab resulta en dependencia.

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

RoActemra® (F.F. Solución)

Capacidad para conducir y uso de maquinaria

No se han realizado estudios sobre la capacidad para conducir y el uso de maquinaria. Sin embargo, no existe evidencia a partir de los datos disponibles, de que el tratamiento con tocilizumab afecta la capacidad para conducir y el uso de máquinas.

8. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

Embarazo

No existen datos adecuados del uso de tocilizumab en las mujeres embarazadas. Un estudio realizado en monos no indicó ninguna dismorfogenética potencial, pero alcanzó un alto número de abortos espontáneos/fallecimientos embrio-fetales con la dosis elevada. Se desconoce la relevancia de estos datos para los humanos.

Tocilizumab no deberá utilizarse durante el embarazo. Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante y hasta 3 meses después del tratamiento.

Lactancia

No se sabe si tocilizumab es excretado en la leche humana. Aun cuando las inmunoglobulinas endógenas del isotipo IgG son secretadas en la leche humana, es improbable una absorción sistémica de tocilizumab por medio de la lactancia debido a una rápida degradación proteolítica de dichas proteínas en el sistema digestivo.

9. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

Estudios Clínicos

El perfil de seguridad en esta sección proviene de 4361 pacientes expuestos a tocilizumab en estudios clínicos; la mayoría de estos pacientes participaron en estudios de RA (n=4009), mientras que la experiencia restante proviene de los estudios de AIJp (n=240), AIJs (n=112). El perfil de seguridad de tocilizumab entre estas indicaciones sigue siendo similar y no está diferenciado.

Las reacciones adversas a los medicamentos (ADRs) de estudios clínicos (tabla 12) se enlistan según la clase de órganos y sistemas de MedDRA de acuerdo a la importancia clínica del paciente. La categoría correspondiente de frecuencia para cada ADRs se basa en la siguiente convención: muy comunes ($\geq 1/10$), comunes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) o no comunes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$).

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

RoActemra® (F.F. Solución)

Tabla 12. Resumen de las reacciones adversas ocurridas en pacientes tratados con tocilizumab

Clase de órganos y sistemas (SOC)	Muy Comunes	Comunes	No Comunes
Infecciones e infestaciones	Infecciones del tracto respiratorio superior	Celulitis, Herpes oral simple, Herpes zoster	Diverticulitis
Trastornos gastrointestinales		Dolor abdominal, Ulceración de la boca, Gastritis	Úlcera gástrica, Estomatitis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Erupción, Prurito, Urticaria	
Trastornos del sistema nervioso		Cefalea, Mareos	
Exploraciones complementarias		Incremento en los niveles de transaminasas hepáticas, peso aumentado	Incremento en la bilirrubina total
Trastornos vasculares		Hipertensión	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Leucopenia, Neutropenia	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Hipercolesterolemia	Hipertrigliceridemia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Reacción en la zona de inyección	Edema periférico, Reacción de hipersensibilidad	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Tos, Disnea	
Trastornos oculares		Conjuntivitis	
Trastornos renales			Nefrolitiasis
Trastornos endocrinos			Hipotiroidismo

Descripción de las reacciones adversas en los estudios clínicos.

Artritis Reumatoide

La seguridad de tocilizumab ha sido evaluada en 5 estudios clínicos Fase III controlados, doble ciego y sus periodos de extensión.

La población control total incluye a todos los pacientes en las fases doble ciego de cada estudio principal desde la aleatorización hasta el primer cambio en el régimen de tratamiento, o a alcanzar dos años. El periodo de control en 4 de estos estudios fue de 6 meses y en 1 estudio fue de hasta 2 años. En los estudios controlados, doble ciego, 774 pacientes recibieron dosis de 4 mg/kg de tocilizumab a en combinación con MTX, 1870 pacientes recibieron dosis de 8 mg/kg de tocilizumab en combinación con MTX /otros FARME y 288 pacientes recibieron monoterapia con 8 mg/kg de tocilizumab.

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

RoActemra® (F.F. Solución)

La población total expuesta incluye a todos aquellos pacientes quienes recibieron por lo menos una dosis de tocilizumab ya sea en el periodo de control doble ciego o en la fase abierta de extensión dentro de los estudios. De los 4009 pacientes en esta población, 3577 recibieron tratamiento por lo menos durante 6 meses, 3296 durante al menos un año, 2806 recibieron tratamiento durante 2 años y 1222 por 3 años.

Infecciones

En los estudios controlados de 6 meses, la tasa de todas las infecciones reportadas con la dosis de 8 mg/kg de tocilizumab + FARME fue de 127 eventos por cada 100 pacientes (pt) años, en comparación a 112 eventos por 100 pt años en el grupo tratado con placebo + FARME. En la población total expuesta, la tasa total de infecciones con tocilizumab fue de 108 eventos por 100 pt años de exposición.

En los estudios clínicos controlados a 6 meses, la tasa de infecciones graves (bacterial, viral y causadas por hongos) con dosis de 8 mg/kg de tocilizumab + FARME fue de 5.3 eventos por 100 pt años de exposición, en comparación a 3.9 eventos por 100 pt años de exposición en el grupo tratado con placebo + FARME. En el estudio con monoterapia, la tasa de infecciones graves fue de 3.6 eventos por 100 pt años de exposición en el grupo tratado con tocilizumab y 1.5 eventos por 100 pt años de exposición en el grupo tratado con MTX.

En la población total expuesta, la tasa total de infecciones graves fue de 4.7 eventos por 100 años paciente. Las infecciones graves reportadas, algunos con desenlace fatal, incluyeron neumonía, celulitis, herpes zoster, gastroenteritis, diverticulitis, sepsis, artritis bacteriana. Se reportaron casos únicos de infecciones oportunistas.

Perforación Gastrointestinal

Durante estudios clínicos controlados de 6 meses, la tasa total de perforación gastrointestinal fue 0.26 eventos por 100 pt años con terapia de tocilizumab. En la población total expuesta la tasa total de perforación gastrointestinal fue de 0.28 eventos por 100 pt años. Los reportes sobre perforación gastrointestinal con tocilizumab fueron principalmente complicaciones de diverticulitis incluyendo peritonitis purulenta generalizada, perforación gastrointestinal baja, fístula y absceso.

Reacciones relacionadas con la infusión

En estudios clínicos controlados de 6 meses, los eventos adversos asociados con la infusión (eventos seleccionados que se presentaron durante o dentro de las 24 horas de la infusión), fueron reportadas por el 6.9 % de los pacientes en el grupo que recibió dosis de 8 mg/kg de tocilizumab + FARME y en el 5.1 % de los pacientes en el grupo tratados con placebo + FARME. Los eventos reportados durante la infusión fueron principalmente episodios de hipertensión; los eventos reportados dentro de las 24 horas de terminada una infusión fueron reacciones cutáneas (exantema, urticaria) y cefalea; dichos eventos no estuvieron limitados a la aplicación del tratamiento.

Las reacciones anafilácticas (en un total de 6/3778 pacientes) fueron varias veces más altas en el grupo de dosis de 4 mg/kg en comparación con el grupo de 8 mg/kg. La relevancia clínica de las reacciones graves de hipersensibilidad asociadas con tocilizumab y que requirieron de la

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

RoActemra® (F.F. Solución)

discontinuación del tratamiento, fueron reportadas en un total de 13 de 3778 pacientes (0.3%) tratados con tocilizumab, durante los estudios clínicos abiertos y controlados. Esas reacciones se observaron durante la segunda a la quinta infusión de tocilizumab (véase. Precauciones generales).

Inmunogenicidad

Un total de 2876 pacientes han sido evaluados en busca de anticuerpos anti-tocilizumab en los estudios clínicos controlados de 6 meses. Cuarenta y seis pacientes (1.6 %) desarrollaron anticuerpos anti-tocilizumab positivos, de los cuales 5 tuvieron una reacción de hipersensibilidad asociada con relevancia médica significativa y que dio como resultado retirarse del estudio. Treinta pacientes (1.1%) desarrollaron anticuerpos neutralizantes.

Artritis reumatoide temprana

El estudio VI (WA19926) evaluó 1,162 pacientes con AR temprana, de moderada a severa que no recibieron tratamiento con MTX o un agente biológico. El perfil de seguridad general observado en los grupos de tratamiento con tocilizumab concordó con el perfil de seguridad conocido de tocilizumab (consulte la Tabla 10) (véase, Estudios clínicos).

Monoterapia: tocilizumab en comparación con adalimumab

En un estudio paralelo, doble ciego (monoterapia con 8 mg/kg de tocilizumab cada 4 semanas (N=162) comparada con 40 mg de adalimumab SC cada 2 semanas (N=162)), el perfil general de eventos adversos clínicos fue similar entre tocilizumab y adalimumab. La proporción de pacientes con eventos adversos serios fue equilibrada entre los grupos de tratamiento (tocilizumab 11.7% comparado con adalimumab 9.9%) y el evento más común fueron infecciones (3.1% en cada uno). Ambos tratamientos del estudio provocaron el mismo patrón de cambios en los parámetros de seguridad de laboratorio (disminuciones en los recuentos de neutrófilos y plaquetas, aumentos en ALT, AST y lípidos); sin embargo, la magnitud del cambio y la frecuencia de las anomalías marcadas fue mayor con tocilizumab en comparación con adalimumab. Cuatro pacientes (2.5%) en el grupo de tocilizumab y dos pacientes (1.2%) en el grupo de adalimumab presentaron disminuciones en el recuento de neutrófilos grado 3 ó 4 según la escala CTC. Once pacientes (6.8%) en el grupo de tocilizumab y cinco pacientes (3.1%) en el grupo de adalimumab presentaron aumentos de ALT grado 2 según la escala CTC o mayor. El aumento de LDL promedio a partir del inicio fue de 0.64 mmol/l (25 mg/dl) en los pacientes del grupo de tocilizumab y de 0.19 mmol/l (7 mg/dl) en los pacientes del grupo de adalimumab. La seguridad observada en el grupo de tocilizumab fue consistente con el perfil de seguridad conocido de tocilizumab y no se observaron reacciones adversas al fármaco nuevas ni inesperadas (consulte la Tabla 12).

Artritis Idiopática Juvenil Poliarticular

El perfil de seguridad de tocilizumab se estudió en 240 pacientes pediátricos con AIJp. En el estudio WA19977, 188 pacientes (2 a 17 años de edad) fueron tratados con tocilizumab IV y en el estudio WA28117, 52 pacientes (1 a 17 años de edad) fueron tratados con tocilizumab SC. La exposición total del paciente al tocilizumab en la población total expuesta de AIJp fue de 184.4 años paciente para tocilizumab IV y de 50.4 años-paciente para el tocilizumab SC. En general, el perfil de seguridad observado en pacientes con AIJp fue consistente con el perfil de seguridad conocido de tocilizumab

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

RoActemra® (F.F. Solución)

con la excepción de ISR (consulte la Tabla 7). Los pacientes con AIJp experimentaron una mayor frecuencia de ISR después de las inyecciones de tocilizumab SC en comparación con los pacientes adultos con AR.

Infecciones

Las infecciones son los eventos más comúnmente observados en AIJp. La tasa de infecciones en la población AIJp total expuesta a tocilizumab IV fue de 163.7 por cada 100 años paciente. Los eventos más comunes observados fueron infecciones del tracto respiratorio superior y nasofaringitis. La tasa de infecciones graves fue numéricamente mayor en los pacientes con un peso menor a 30 kg tratados con 10 mg / kg de tocilizumab (12.2 por cada 100 años-paciente) en comparación con pacientes con un peso \geq 30 kg, tratados con 8 mg / kg de RoActemra (4.0 por 100 años-paciente). La incidencia de infecciones que conducen a interrupciones de dosis también fue numéricamente mayor en los pacientes que pesan menor a 30 kg tratados con 10 mg / kg de RoActemra (21.4%) en comparación con pacientes con un peso \geq 30 kg, tratados con 8 mg / kg de RoActemra (7.6%). La tasa de infección en pacientes con AIJp tratados con tocilizumab SC fue comparable con los pacientes con AIJp tratados con tocilizumab IV.

Reacciones relacionadas con la infusión

En pacientes con AIJp, las reacciones relacionadas con la infusión se definen como todos los eventos que ocurren durante o dentro de las 24 horas de la infusión con tocilizumab. De la población total expuesta a tocilizumab, 11 pacientes (5.9%) experimentaron reacciones a la infusión durante la infusión, y 38 pacientes (20.2%) experimentaron un evento dentro de las 24 horas de la infusión. Los sucesos más comunes que ocurrieron durante la infusión son dolor de cabeza, náuseas e hipotensión y dentro de las 24 horas de la infusión mareos e hipotensión. En general, las reacciones adversas observadas durante o dentro de las 24 horas de la infusión fueron de naturaleza similar a las observadas en los pacientes con AR y AIJs pacientes (véase. Reacciones adversas).

No se reportaron reacciones de hipersensibilidad clínicamente significativas asociadas a tocilizumab ni que requirieran la interrupción del tratamiento.

Inmunogenicidad

En los dos estudios de pacientes con AIJp, un total de cuatro pacientes (0.5% [1/187] en el estudio IV WA19977) desarrollaron anticuerpos neutralizantes anti-tocilizumab positivos sin desarrollar una reacción de hipersensibilidad grave o clínicamente significativa. De estos 4 pacientes, 2 posteriormente se retiraron del estudio. No se observó ninguna correlación entre el desarrollo de anticuerpos y la respuesta clínica o eventos adversos.

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA RoActemra® (F.F. Solución)

Artritis Idiopática Juvenil Sistémica

El perfil de seguridad de tocilizumab en la AIJs fue estudiada en 163 pacientes pediátricos. En el estudio WA18221 (ensayo de 12 semanas y extensión a largo plazo), 112 pacientes (2 a 17 años de edad) fueron tratados con tocilizumab.

En general, las reacciones adversas al fármaco en pacientes con AIJs fueron similares en tipo a las observadas en pacientes con AR (véase. Reacciones adversas).

Infecciones

En el ensayo clínico controlado (estudio WA18221) de 12 semanas la tasa de todas las infecciones en el grupo de tocilizumab fue de 344.7 por 100 pt años y de 287.0 por 100 pt años en el grupo con placebo. En el estudio de extensión abierto (Parte II) la tasa general de infecciones se mantuvo similar en 306.6 por 100 años paciente.

En el ensayo clínico controlado (estudio WA18221) de 12 semanas la tasa de infecciones graves en el grupo de tocilizumab fue de 11.5 por 100 pt años. En el estudio de extensión abierta la tasa general de infecciones graves se mantuvo estable en 11.3 por 100 pt años. Las infecciones graves reportadas fueron similares a las observadas en los pacientes con AR con la adición de varicela y otitis media.

La tasa de infección en pacientes con AIJS tratados con tocilizumab SC fue comparable a los pacientes con AIJS tratados con tocilizumab IV.

Reacciones relacionadas con la Infusión

Para los pacientes con AIJs, las reacciones relacionadas con la infusión fueron definidas como todos los eventos que ocurrieron durante la infusión o en el transcurso de 24 horas con tocilizumab. En el ensayo controlado de 12 semanas (estudio WA18221), cuatro por ciento (4.0%) de los pacientes en el grupo de tocilizumab experimentaron eventos que ocurrieron durante la infusión, un evento (angioedema) fue considerado grave y amenazante para la vida, y el paciente discontinuó el tratamiento del estudio.

En la experiencia del ensayo clínico controlado de 12 semanas, 16% de los pacientes en el grupo de tocilizumab y 5.4% de los pacientes en el grupo con placebo experimentaron un evento en el transcurso de 24 horas de la infusión. En el grupo de tocilizumab, los eventos incluyeron, pero no se limitaron a exantema, urticaria, diarrea, malestar epigástrico, artralgias y cefalea. Uno de estos eventos, (urticaria) fue considerado grave.

Se reportaron reacciones de hipersensibilidad clínicamente significativas asociadas con tocilizumab y que requirieron discontinuación del tratamiento en 1 de 112 pacientes (por debajo del 1%) tratados con tocilizumab durante la fase controlada y con etiqueta abierta del ensayo clínico.

Inmunogenicidad

En el estudio WA18221, los 112 pacientes fueron estudiados en cuanto a la presencia de anticuerpos anti-tocilizumab en la evaluación basal. Dos pacientes desarrollaron positividad para anticuerpos anti-tocilizumab y uno de estos pacientes presentó una reacción de hipersensibilidad que llevó a su discontinuación.

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

RoActemra® (F.F. Solución)

Experiencia post-comercialización

Se han identificado las siguientes reacciones adversas al medicamento en la experiencia post-comercialización con tocilizumab (Tabla 10a) con base en reportes de casos espontáneos, casos de la literatura y casos de programas de estudios sin intervención. Las reacciones adversas al medicamento se enlistan de acuerdo con la clase de órganos y sistemas del MedDra y la categoría correspondiente de frecuencia para cada reacción adversa al fármaco se basa en el siguiente principio: muy común ($\geq 1/10$), común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco común ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$), raro ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1000$), muy raro ($< 1/10,000$).

Tabla 10a: Reacciones adversas al fármaco por la experiencia post-comercialización

Reacción adversa (MedDRA)	Incidencia	Categoría de frecuencia
Trastornos del sistema nervioso		
Anafilaxis (fatal) ^{1,2}	No observado en el desarrollo clínico	Raro
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Síndrome Stevens-Johnson. ³	No observado en desarrollo clínico	Raro
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		
Hipofibrinogenemia	1.3 por cada 100 años-paciente	Común

¹ ver sección *Contraindicaciones*

² ver sección *Precauciones Generales*

³ esta reacción adversa se identificó por supervisión post-comercialización, pero no se observó en ensayos clínicos controlados. La categoría de frecuencia se estimó en el límite superior del intervalo de confianza del 95%, calculado con base en el número total de pacientes expuestos al TCZ en ensayos clínicos.

10. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

En los análisis farmacocinéticos poblacionales no se detectó ningún efecto del MTX, medicamentos antiinflamatorios no esteroideos o glucocorticoides sobre la depuración de tocilizumab en los pacientes con artritis reumatoide.

La administración concomitante de una dosis única de 10 mg/kg de tocilizumab con 10-25 mg de MTX una vez a la semana no tuvo ningún efecto clínicamente significativo sobre la exposición a MTX.

Tocilizumab no se ha estudiado en combinación con otros FARME biológicos.

La expresión de las enzimas hepáticas CYP450 es suprimida por la inflamación crónica provocada por las citosinas IL-6, la expresión de CYP450 puede revertirse cuando se emplea la potente terapia inhibidora de la citocina, como tocilizumab.

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

RoActemra® (F.F. Solución)

En estudios *in vitro* con hepatocitos humanos cultivados demostrando que la IL-6 causó una reducción de la CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, y la expresión de la enzima CYP3A4. Tocilizumab normaliza la expresión de estas enzimas.

El efecto de tocilizumab en enzimas CYP (excepto CYP2C19 y CYP2D6) es clínicamente relevante para los sustratos CYP450 con un índice terapéutico estrecho, y/o donde la dosis se ajusta individualmente.

En un estudio en pacientes con AR, los niveles de simvastatina (CYP3A4) disminuyeron en un 57 % unas semanas después de una dosis única de tocilizumab, a un nivel similar o ligeramente superior que las observadas en sujetos sanos.

Al iniciar o interrumpir el tratamiento con tocilizumab, los pacientes que toman medicamentos, que la dosis es ajustada individualmente y se metabolizan a través del CYP450 3A4, 1A2 ó 2C9 (por ejemplo, atorvastatina, bloqueadores de los canales de calcio, teofilina, warfarina, fenitoína, ciclosporina, o benzodiazepinas) debe ser monitoreada ya que las dosis de estos productos pueden necesitar ser ajustada para mantener su efecto terapéutico.

Debido a su larga vida media de eliminación ($t_{1/2}$), el efecto de tocilizumab a sobre la actividad de las enzimas CYP450 puede persistir durante varias semanas después de interrumpir la terapia.

11. ALTERACIONES EN LOS RESULTADOS DE PRUEBAS DE LABORATORIO

Anormalidades en la biometría hemática:

Neutrófilos

No se demostró una clara relación entre las disminuciones en la cuenta de neutrófilos por debajo de $1 \times 10^9/L$ y la ocurrencia de infecciones serias en ninguna de las indicaciones

Artritis Reumatoide

En los estudios controlados a 6 meses, las disminuciones en la cuenta de neutrófilos por debajo de $1 \times 10^9/L$ ocurrieron en el 3.4% de los pacientes tratados con 8 mg/kg de tocilizumab + FARME comparado con menos del 0.1% de los pacientes tratados con placebo + FARME. Aproximadamente la mitad de los eventos del conteo de neutrófilos por debajo de $1 \times 10^9/L$ se presentaron dentro de las 8 semanas después de iniciada la terapia. Disminuciones por debajo de $0.5 \times 10^9/L$ fueron reportadas en 0.3% de los pacientes tratados con RoActemra 8mg/kg + FARME (véase. Dosis y vía de administración, y precauciones generales).

En la población total control y la población total expuesta, el patrón e incidencia de disminución de cuenta de neutrófilos fue consistente con lo que se ha reportado en los ensayos clínicos controlados a 6 meses.

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

RoActemra® (F.F. Solución)

Artritis Idiopática Juvenil Poliarticular

Durante el monitoreo rutinario de laboratorio de la población con exposición completa a tocilizumab, se presentó una disminución en el conteo de neutrófilos inferior a $1 \times 10^9/L$, en el 3.7% de los pacientes tratados con tocilizumab.

Artritis Idiopática Juvenil Sistémica

Durante el monitoreo de laboratorio de rutina en el ensayo controlado (estudio WA18221) de 12 semanas, ocurrió un decremento en los conteos de neutrófilos por debajo de $1 \times 10^9/L$ en el 7% de los pacientes en el grupo de tocilizumab, y en ninguno en el grupo placebo.

En el estudio de extensión abierto (estudio WA18221) ocurrieron decrementos de los conteos de neutrófilos por debajo de $1 \times 10^9/L$, en el 15% del grupo con tocilizumab.

Plaquetas

Artritis reumatoide

En los estudios clínicos controlados a 6 meses, la disminución en la cuenta de plaquetas por debajo de $100 \times 10^3/\mu L$ se presentaron en 1.7% de los pacientes tratados con tocilizumab 8 mg/kg más la terapia tradicional de FARME comparada con menos del 1% de los pacientes tratados con placebo más la terapia tradicional de FARME, sin eventos asociados de sangrado (véase. Dosis y vía de administración y precauciones generales).

En la población total control y la población total expuesta, el patrón e incidencia de la disminución de la cuenta de plaquetas fue consistente con lo que se ha reportado en los estudios clínicos controlados a 6 meses.

Artritis Idiopática Juvenil Poliarticular

Durante el monitoreo rutinario de laboratorio de la población con exposición completa a tocilizumab, una reducción en el conteo plaquetario de $\leq 50 \times 10^3/\mu L$ ocurrido en el 1% de los pacientes tratados con tocilizumab, sin eventos hemorrágicos asociados y en ningún paciente tratado con tocilizumab SC.

Artritis Idiopática Juvenil Sistémica

Durante el monitoreo de laboratorio de rutina del estudio controlado (estudio WA18221) de 12 semanas, 3% de los pacientes en el grupo placebo y 1% en el grupo con tocilizumab tuvieron un decremento del conteo de plaquetas a $\leq 100 \times 10^3/\mu L$.

En el estudio de extensión (estudio WA18221) con etiqueta abierta en marcha ocurrieron decrementos en los conteos de plaquetas por debajo de $100 \times 10^3/\mu L$ en el 3% de los pacientes del grupo con tocilizumab, sin eventos de sangrado asociados.

Incremento en los niveles de las enzimas hepáticas

Artritis reumatoide

Durante los ensayos clínicos controlados a 6 meses, los incrementos transitorios en los niveles de ALT/ AST > 3 veces por arriba del límite normal, se observaron en el 2.1% de los pacientes tratados

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

RoActemra® (F.F. Solución)

con 8 mg/kg de tocilizumab, en comparación al 4.9% de los pacientes tratados con MTX, y en el 6.5% de los pacientes quienes recibieron 8 mg/kg de tocilizumab + FARME, en comparación al 1.5% de los pacientes que recibieron placebo + FARME. La adición de fármacos potencialmente hepatotóxicos (por ejemplo MTX) a la monoterapia con tocilizumab, resultaron en un incremento en la frecuencia de esos incrementos.

Los incrementos en los niveles de ALT/AST mayor a 5 veces por arriba del límite normal se observaron en el 0.7% de los pacientes que estaban recibiendo la monoterapia con RoActemra y en el 1.4% de los pacientes que estaban recibiendo tocilizumab + FARME, la mayoría de los cuales fueron retirados del tratamiento con tocilizumab (véase. Dosis y vía de administración y precauciones generales). Esos incrementos no se asociaron con ninguno de los incrementos clínicamente relevantes en los niveles de bilirrubina directa, ni tampoco se asociaron con la evidencia clínica de hepatitis o de insuficiencia hepática.

Durante los monitoreos rutinarios de laboratorio, la incidencia de bilirrubina indirecta por arriba del límite superior normal es de 6.2% en pacientes tratados con 8 mg/kg de tocilizumab + FARME en toda la población en control.

En la población total control y la población total expuesta, el patrón e incidencia de las elevaciones de ALT/AST fueron consistentes con lo que se ha reportado en los estudios clínicos controlados a 6 meses.

En el estudio VI, los pacientes adultos sin tratamiento previo con MTX con AR temprana activa de moderada a severa (duración media de la enfermedad \leq 6 meses) presentaron más elevaciones transitorias en ALT mayor a 3xULN comparada con toda la población de control. Esto se observó tanto en los pacientes tratados con tocilizumab como en los pacientes con monoterapia con MTX.

Artritis Idiopática Juvenil Poliarticular

Durante el monitoreo rutinario de laboratorio de la población con exposición total a tocilizumab, se presentó un incremento en el ALT o AST $\geq 3 \times$ ULN en 3.7% y menor a 1% de los pacientes tratados con tocilizumab respectivamente.

Artritis Idiopática Juvenil Sistémica

Durante el monitoreo de laboratorio de rutina en el ensayo controlado (estudio WA18221) de 12 semanas, ocurrió elevación de la ALT o la AST $\geq 3 \times$ ULN en el 5% y 3% de los pacientes, respectivamente, en el grupo con tocilizumab, y en el 0% de los pacientes con placebo.

En el estudio de extensión (estudio WA18221) con etiqueta abierta en marcha, ocurrieron elevaciones de la ALT o la AST $\geq 3 \times$ ULN en el 12% y 4% de los pacientes, respectivamente, en el grupo de tocilizumab.

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

RoActemra® (F.F. Solución)

Incrementos en los parámetros de lípidos:

Artritis reumatoide

Durante el monitoreo rutinario de laboratorio en los ensayos clínicos controlados a 6 meses, los incrementos en los parámetros de lípidos séricos (colesterol total, LDL, HDL, triglicéridos) se observaron en los pacientes tratados con tocilizumab. Aproximadamente 24% de los pacientes tratados con tocilizumab en los estudios clínicos experimentaron elevaciones sostenidas en colesterol total mayor a 6.2 mmol/L (240 mg/dl), y un 15% experimentaron un aumento sostenido en LDL a ≥ 4.1 mmol/L (160 mg/dl).

En la mayoría de los pacientes no hubo incremento en los índices aterogénicos y la elevación en el colesterol total respondió al tratamiento con agentes hipolipemiantes.

En toda la población de control y expuesta, el patrón de la incidencia en la elevación de los parámetros de lípidos permanecieron consistentes con los que se vio en los 6 meses de los estudios clínicos controlados.

Artritis Idiopática Juvenil Poliarticular

Durante el monitoreo de laboratorio de rutina en el estudio WA19977 de tocilizumab, 3.4% y 10.4% de los pacientes experimentaron un aumento posterior a la basal del valor de colesterol LDL a ≥ 130 mg/dL y un valor de colesterol total a ≥ 200 mg/dL en cualquier momento durante el tratamiento del estudio, respectivamente.

Artritis Idiopática Juvenil Sistémica

Durante el monitoreo de laboratorio de rutina en el ensayo controlado (estudio WA18221) de 12 semanas, los valores de colesterol fueron de 13.4% y 33.3%, respectivamente para LDL a ≥ 130 mg / dL y valor de colesterol total a ≥ 200 mg / dL.

En el estudio de extensión abierto (estudio WA18221), los pacientes experimentaron una elevación posterior de su valor de colesterol de 13.2% y 27.7% de LDL a ≥ 130 mg / dL y un valor de colesterol total a ≥ 200 mg / dL, respectivamente.

12. PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD

Carcinogenicidad

No se ha realizado un estudio de carcinogenicidad de tocilizumab. Los datos pre-clínicos disponibles mostraron la contribución de la citocina pleiotrópica IL-6 en la progresión maligna y la resistencia a la apoptosis de los diversos tipos de cáncer. Esos datos no sugieren un riesgo relevante para el inicio del cáncer y la progresión bajo la terapia con tocilizumab. Consecuentemente, no se han observado lesiones proliferativas en un estudio de toxicidad crónica a 6 meses en el mono cynomolgus, ni tampoco se describieron en ratones con deficiencia de IL-6 y bajo la depleción de IL-6 de manera crónica.

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

RoActemra® (F.F. Solución)

Genotoxicidad

Todos los estudios de genotoxicidad estándar con RoActemra en las células procarióticas y eucarióticas fueron negativos.

Alteraciones en la Fertilidad

Los datos pre-clínicos no sugieren un efecto sobre la fertilidad bajo el tratamiento con un análogo de tocilizumab. Los efectos sobre los órganos endocrinos activos o sobre los órganos del sistema reproductor no se observaron en el estudio de toxicidad crónica en el mono *cynomolgus*, ni tampoco se afectó el desempeño reproductor en los ratones machos y hembras deficientes de IL-6.

Toxicidad reproductiva

Cuando tocilizumab se administró intravenosamente a los monos *cynomolgus* durante la gestación temprana, no se observaron efectos dañinos directos o indirectos sobre el embarazo o el desarrollo embrio-fetal.

Otros

En un estudio de toxicidad embrio-fetal realizado en los monos *cynomolgus*, se observó un ligero incremento de aborto/fallecimiento embrio-fetal, con una elevada exposición sistémica (> 100 veces la exposición humana) en el grupo tratado con dosis elevadas de 50 mg/kg/día, en comparación al grupo placebo y otros grupos con dosis bajas. La incidencia de aborto fue en los antecedentes históricos para el mono *cynomolgus* en cautiverio y los casos individuales de muerte aborto abortado/embrio fetal no mostraron ninguna relación consistente para la dosis o la duración en la dosis con tocilizumab. Aun cuando la IL-6 no parece ser una citocina crítica para el crecimiento fetal o el control inmunológico de la interfase materno/fetal, no se puede excluir una relación de este hallazgo con tocilizumab.

Se ha observado transferencia del análogo murino de tocilizumab a la leche en ratas en periodo de lactancia.

El tratamiento con un análogo murino no ejerció toxicidad en ratones jóvenes. En particular, no hubo afectación del crecimiento esquelético, función inmune y maduración sexual.

El perfil de seguridad no clínico de tocilizumab en el mono *cynomolgus* no sugiere una diferencia entre las vías de administración IV y SC.

13. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

General

La sustitución por otros medicamentos biológicos requiere el consentimiento del médico tratante.

Para pacientes adultos con Artritis reumatoride (AR), tocilizumab puede administrarse como infusión IV.

Para pacientes con Artritis Idiopática Juvenil poliarticular (AIJp), tocilizumab puede administrarse como una infusión IV.

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

RoActemra® (F.F. Solución)

Para pacientes con Artritis Idiopática Juvenil sistémica (AIJs), tocilizumab puede administrarse como una infusión IV.

La formulación de tocilizumab no está indicada para la administración subcutánea.

Tocilizumab deberá ser diluido por un profesional de la salud con una solución estéril de cloruro de sodio al 0.9%, utilizando una técnica aséptica (véase. Recomendaciones sobre el almacenamiento).

La duración recomendada para la infusión IV es de 1 hora.

Artritis Reumatoide

La dosis recomendada de tocilizumab para los pacientes adultos es de 8 mg/kg, administrada una vez cada cuatro semanas como infusión IV. Tocilizumab se puede utilizar solo o en combinación con MTX y/u otros fármacos anti-reumáticos modificadores de la enfermedad (FARME).

Para individuos cuyo peso corporal sobrepasa los 100 (kg), no se recomiendan dosis superiores a 800 mg por infusión (véase. Farmacocinética y farmacodinámica).

Recomendaciones de modificación de dosis para Artritis Reumatoide (véase. Alteraciones en los resultados de pruebas de laboratorio).

- Anormalidades en enzimas hepáticas

Valor de laboratorio	Acción
> 1 a 3x ULN	Modificar la dosis concomitante de FARME (AR), si es apropiado. Para pacientes con tocilizumab con aumentos persistentes en este nivel, reducir la dosis de tocilizumab a una cada dos semanas o interrumpa tocilizumab hasta que ALT/AST se hayan normalizado. Reiniciar con 4 mg/kg o 8 mg/kg, según criterio clínico.
> 3 a 5x ULN	Interrumpa la administración de tocilizumab hasta alcanzar < 3x ULN y seguir recomendaciones anteriores para > 1 a 3x ULN Para incrementos persistentes > 3x ULN (confirmado por pruebas repetidas) discontinuar el uso de tocilizumab
> 5x ULN	Discontinuar el uso de tocilizumab

- Conteo absoluto de neutrófilos bajo (CAN)

Valor de laboratorio (células x 10 ⁹ /L)	Acción
CAN > 1	Mantener la dosis
CAN 0.5 a 1	Interrumpir la administración de tocilizumab. Para pacientes con tocilizumab cuando CAN > 1 x 10 ⁹ /L vuelva a administrar la inyección de tocilizumab a 4 mg/kg y aumentar a 8 mg/kg como sea clínicamente apropiado
CAN < 0.5	Discontinuar el uso de tocilizumab

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

RoActemra® (F.F. Solución)

- Conteo de plaquetas bajo

Valor de laboratorio (células x 10 ³ /μL)	Acción
50 a 100	Interrumpir la administración de tocilizumab. Para pacientes con tocilizumab cuando el conteo de plaquetas sea > 100 x 10 ³ /μL reanudar tocilizumab a 4 mg/kg e incrementar a 8 mg/kg como sea clínicamente apropiado.
< 50	Discontinuar el uso de tocilizumab.

Artritis Idiopática Juvenil Poliarticular (AIJp)

Un cambio en la dosis sólo debe basarse en un cambio constante en el peso corporal del paciente con el tiempo. Tocilizumab se puede utilizar solo o en combinación con MTX.

La dosis recomendada de tocilizumab para pacientes con AIJp es de:

- 10 mg/kg para pacientes < a 30 kg.
- 8 mg/kg para pacientes de ≥ 30 kg.

Administrado una vez cada cuatro semanas como una infusión IV.

Artritis Idiopática Juvenil Sistémica (AIJs)

Un cambio en la dosis sólo debe basarse en un cambio constante en el peso corporal del paciente con el tiempo. Tocilizumab se puede utilizar solo o en combinación con MTX.

La dosis recomendada de RoActemra IV en pacientes con AIJs es:

- 12 mg/kg para pacientes < a 30 kg,
- 8 mg/kg para pacientes ≥ 30 kg,

Administrados una vez cada dos semanas como una infusión IV.

Recomendaciones para modificar la dosis para AIJp y AIJs:

No se ha estudiado una reducción de la dosis de tocilizumab en la población con AIJp o AIJs. Se recomienda interrumpir la dosis de tocilizumab en caso de alteraciones de laboratorio en pacientes con AIJp o AIJs, estas son similares a las señaladas anteriormente para los pacientes con AR (véase. Precauciones generales). Si es apropiado, debe modificarse la dosis o suspenderse el metotrexato y/u otros medicamentos concomitantes y la dosificación de tocilizumab deberá interrumpirse hasta que la situación clínica haya sido evaluada. En la AIJp o AIJs la decisión de discontinuar tocilizumab debido a una alteración de laboratorio deberá basarse en la evaluación médica de cada paciente individual.

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA RoActemra® (F.F. Solución)

Instrucciones para dosis especiales

Uso pediátrico: No se ha establecido la seguridad y eficacia de tocilizumab en los niños menores de 2 años con condiciones distintas a AIJp. No se ha establecido la seguridad y eficacia en pacientes menores de 2 años con tocilizumab en AIJs.

Uso geriátrico: No se requiere de un ajuste en la dosis en los pacientes geriátricos de > 65 años de edad.

Insuficiencia renal: No se requiere de ajuste en la dosis en los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (véase. Farmacocinética en poblaciones especiales). Tocilizumab no se ha estudiado en pacientes con daño renal severo.

Insuficiencia hepática: No se ha estudiado la seguridad y eficacia de tocilizumab en los pacientes con insuficiencia hepática (véase. Precauciones generales).

Vía de administración: Intravenosa

Consideración de uso: Inyectable

14. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL

Existen datos limitados disponibles acerca de la sobredosis con tocilizumab. Se reportó un caso de sobredosis accidental, en donde el paciente con mieloma múltiple recibió una dosis única de 40 mg/kg. No se observaron reacciones adversas producidas por el fármaco. No se observaron reacciones adversas graves en los voluntarios sanos quienes recibieron una sola dosis de hasta 28 mg/kg, aun cuando se observó neutropenia limitada por la dosis.

15. PRESENTACIONES

Caja con 1, 2, 3 ó 4 frasco(s) ampola con 80mg/4 ml.

Caja con 1, 2, 3 ó 4 frasco(s) ampola con 200mg/10 ml.

Caja con 1, 2, 3 ó 4 frasco(s) ampola con 400mg/20 ml.

Todas las presentaciones con instructivo anexo.

16. RECOMENDACIONES SOBRE ALMACENAMIENTO

Este medicamento no debe usarse después de la fecha de caducidad que se muestra en el paquete.

Para los frascos ampola: Almacenar entre 2 °C- 8 °C, no congelar. Mantenga el contenedor en la caja exterior para protegerlo de la luz.

Para la solución de la infusión preparada: La solución de la infusión preparada de tocilizumab es física y químicamente estable en solución de cloruro de sodio al 0.9% a 30 °C durante 24 horas.

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

RoActemra® (F.F. Solución)

Desde el punto de vista microbiológico, la infusión preparada deberá utilizarse inmediatamente. De lo contrario, el almacenamiento y las condiciones antes de usarse son responsabilidad del usuario y no deberá ser mayor de 24 horas a 2-8 °C, a menos que la dilución se haya realizado en condiciones asépticas controladas y validadas.

Instrucciones Especiales para su uso, manejo y desecho.

Los medicamentos administrados vía parenteral deben ser inspeccionados visualmente en busca de partículas extrañas o decoloración previa a la administración.

Únicamente las soluciones claras a opalescentes, incoloras a amarillo pálido y libres de partículas visibles podrán ser infundidas.

Artritis Reumatoide

Retire de una bolsa de infusión de 100 mL un volumen de solución de Cloruro de Sodio 0.9% igual al volumen de solución de tocilizumab requerido para la dosis del paciente. Retire la cantidad requerida de tocilizumab (0.4 mL/kg) bajo condiciones asépticas y diluya a una concentración calculada de tocilizumab en una bolsa de infusión de 100 mL con solución Cloruro de Sodio 0.9% estéril no pirogénica. Para mezclar la solución, invierta gentilmente la bolsa para evitar la formación de espuma.

Pacientes con AIJp o AIJs \geq 30 kg:

Retire de una bolsa de infusión de 100 mL un volumen de solución de Cloruro de Sodio 0.9% igual al volumen de solución de tocilizumab requerido para la dosis del paciente. Retire la cantidad requerida de tocilizumab (0.4 mL/kg) bajo condiciones asépticas y diluya a una concentración calculada de tocilizumab en una bolsa de infusión de 100 mL con solución Cloruro de Sodio 0.9% estéril no pirogénica. Para mezclar la solución, invierta gentilmente la bolsa para evitar la formación de espuma.

Pacientes con AIJp < 30 kg:

Retire de una bolsa de infusión de 50 mL un volumen de solución de Cloruro de Sodio 0.9% igual a 0.5 mL/kg del peso del paciente y deseche el resto. Este volumen debe ser regresado a la bolsa de solución salina junto con un volumen igual de tocilizumab bajo condiciones asépticas. Para mezclar la solución, invierta gentilmente la bolsa para evitar la formación de espuma.

Pacientes con AIJs < 30 kg:

De una bolsa para infusión de 50 mL, retire un volumen de solución de Cloruro de Sodio 0.9% equivalente a 0.6 mL/kg del peso corporal del paciente y deseche el resto. Este volumen debe remplazarse en el suero con un volumen igual de tocilizumab, bajo condiciones asépticas. Para mezclar la solución, invierta ligeramente la bolsa para evitar la formación de espuma.

Disposición de medicamentos no utilizados o caducos

La liberación de productos farmacéuticos en el ambiente debe ser minimizada. Los medicamentos no se deben tirar al drenaje y se debe evitar su eliminación a través de los desechos domésticos. Use los "sistemas de recolección" establecidos si están disponibles en su ubicación.

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA
RoActemra® (F.F. Solución)

17. LEYENDAS DE PROTECCIÓN

Este medicamento deberá ser prescrito por médicos especialistas

Literatura exclusiva para médicos

Su venta requiere receta médica

No se deje al alcance de los niños

No se use en el embarazo ni la lactancia

No se administre si la solución no es transparente, si contiene partículas en suspensión o sedimentos.

No se administre si el cierre ha sido violado.

Reporte las sospechas de reacción adversa al correo: farmacovigilancia@cofepris.gob.mx

También reporte las sospechas de reacciones adversas a través del centro de información médica y la unidad de farmacovigilancia de Roche:

Tels: [55] 52585225, 52585099, 018008218887

correo: mexico.info@roche.com

18. NOMBRE DEL LABORATORIO Y DOMICILIO

Titular de registro:

F. Hoffmann-La Roche Ltd.

Grenzacherstrasse 124,

4070 Basilea, Suiza

Representante legal en México:

Productos Roche, S.A. de C.V.

Cerrada de Bezares No.9,

Col. Lomas de Bezares, C.P. 11910,

Miguel Hidalgo, Ciudad de México, México

(Logo ROCHE)

19. NÚMERO DE REGISTRO DEL MEDICAMENTO

Reg. No. 044M2009 SSA IV

® Marca Registrada