

# FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

## Actemra®

Tocilizumab

### 1. DESCRIPCIÓN

#### 1.1 Grupo farmacoterapéutico

El tocilizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado recombinante de la subclase de las inmunoglobulinas (Ig) IgG<sub>1</sub>, dirigido contra el receptor de la interleucina 6 (IL-6) humana.

Código ATC: (no se ha asignado todavía.)

#### 1.2 Forma farmacéutica

Concentrado para solución para infusión.

#### 1.3 Vía de administración

Infusión intravenosa (i.v.).

#### 1.4 Declaración de esterilidad / radiactividad

Producto estéril.

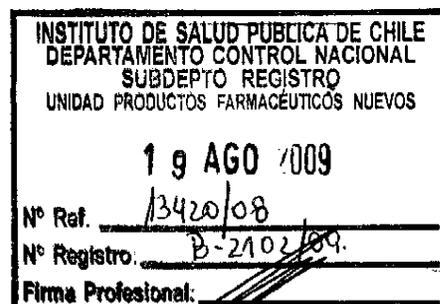
#### 1.5 Composición cualitativa y cuantitativa

Principio activo: tocilizumab.

El tocilizumab es un líquido entre límpido y opalescente y entre incoloro y amarillo pálido, presentado en viales para un solo uso apirógenos y sin conservantes.

El tocilizumab se presenta en viales de 10 ml y 20 ml con 4 ml, 10 ml o 20 ml de tocilizumab (20 mg/ml).

Excipientes: polisorbato 80, sacarosa, fosfato de disódico dodecahidrato, dihidrogenofosfato de sodio dihidrato y agua para inyectables.



### 2. DATOS CLÍNICOS

#### 2.1 Indicaciones terapéuticas

~~El tocilizumab está indicado para el tratamiento de la artritis reumatoide (AR) activa de grado entre moderado y grave en pacientes adultos. El tocilizumab puede utilizarse solo o combinado con metotrexato (MTX) u otros fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME).~~

**En combinación con metotrexato (MTX), para el tratamiento de la artritis reumatoide activa de moderada a grave en pacientes adultos con respuesta inadecuada o intolerancia a un tratamiento previo con uno o más fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAMEs) o con antagonistas del factor de necrosis tumoral (TNF). En estos pacientes Actemra puede ser**

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

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

### 2.2 Posología y forma de administración

#### Instrucciones generales

La dosis recomendada de tocilizumab para pacientes adultos es de 8 mg/kg una vez cada cuatro semanas en infusión i.v. Puede utilizarse solo o combinado con metotrexato (MTX) u otros FAME.

El tocilizumab debe ser diluido por un profesional sanitario hasta 100 ml con una solución estéril de cloruro de sodio al 0,9% m/v y empleando una técnica aséptica (v. 4.2 Instrucciones especiales de uso, manipulación y eliminación).

Se recomienda administrar el tocilizumab en infusión i.v. de una hora de duración.

#### 2.2.1 Pautas posológicas especiales

**Ajustes de dosis si los valores de laboratorio están fuera de los parámetros normales**

- Enzimas hepáticas fuera de los valores normales**

Valor de laboratorio	Acción
> 1 a 3 x Límite superior de Normalidad (LSN)	<b>Si procede, modificar la dosis de la medicación concomitante MTX</b> <b>Si el incremento continúa dentro de este rango, reducir la dosis de Actemra a 4 mg/kg o interrumpir la administración de Actemra hasta que los valores de alanina aminotransferasa (ALT) o aspartato aminotransferasa se normalicen</b> <b>Reestablecer la administración de Actemra con 4 mg/kg o 8 mg/kg, según sea clínicamente apropiado.</b>
> 3 a 5 x LSN (confirmado por pruebas repetidas.)	<b>Debe interrumpirse el tratamiento con Actemra hasta que &lt; 3 x LSN</b> <b>Cuando los valores encontrados sean &lt; 3 x LSN, puede reiniciarse el tratamiento con Actemra a dosis de 4 u 8 mg/kg.</b> <b>Si continúan los valores &gt; 3 x LSN hay que interrumpir el tratamiento.</b>
> 5 x LSN	<b>Interrumpir el tratamiento con Actemra</b>

- Bajo Recuento Absoluto de Neutrófilos (RAN)**

Valores de laboratorio (Células x 10 <sup>9</sup> /l)	Acción
RAN > 1	<b>Mantener la dosis.</b>

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

RAN 0.5 a 1	<p>Interrumpir el tratamiento con Actemra</p> <p>Cuando el RAN aumente <math>&gt; 1 \times 10^7</math> /l reestablecer el tratamiento con Actemra 4 mg/kg e incrementar la dosis a 8 mg/kg si es clínicamente apropiado.</p>
RAN < 0.5	Interrumpir el tratamiento con Actemra

• **Bajo recuento de plaquetas**

Valores de laboratorio (celulas x 10 <sup>3</sup> /µL)	Acción
50 a 100	<p>Interrumpir el tratamiento con Actemra</p> <p>Quando el recuento de plaquetas <math>&gt; 100 \times 10^3</math> /µL, restablecer el tratamiento con Actemra 4mg/kg e incrementar la dosis a 8 mg/kg si es clínicamente apropiado</p>
< 50	Interrumpir el tratamiento con Actemra

*Niños:* No se han estudiado la seguridad y la eficacia del tocilizumab en ~~los~~ niños **mayores de 18 años.**

*Ancianos:* No es preciso ajustar la dosis en los pacientes ancianos.

*Insuficiencia renal:* No es preciso ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal **leve. No ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave** (v. 3.2.3 Farmacocinética en poblaciones especiales).

*Insuficiencia hepática:* No se han estudiado la seguridad y la eficacia del tocilizumab en pacientes con insuficiencia hepática (v. 2.3.1 Advertencias y precauciones generales).

### 2.3 Contraindicaciones

~~No se ha notificado ninguna contraindicación.~~

**Hipersensibilidad al principio activo o alguno de los excipientes.**

**Infecciones graves y activas.**

### 2.4 Advertencias y precauciones

#### 2.4.1 Advertencias y precauciones generales

##### *Infecciones*

No debe iniciarse el tratamiento con tocilizumab en pacientes con infecciones activas. Si un paciente contrae una infección grave, debe suspenderse la administración de tocilizumab hasta que la infección esté controlada. El médico debe ser prudente ante la posibilidad de utilizar tocilizumab en pacientes con antecedentes de infecciones recurrentes o con enfermedades subyacentes (como diverticulitis o diabetes) que puedan predisponerlos a padecer infecciones.

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Se recomienda vigilar a los pacientes que estén recibiendo tratamientos biológicos de la AR de grado entre moderado y grave para detectar oportunamente las infecciones graves, ya que puede haber una atenuación de los signos y síntomas de la inflamación aguda, asociada a una supresión de la reacción de fase aguda. Se le indicará al paciente que debe consultar de inmediato al médico si aparece algún síntoma indicativo de infección, para que se estudie el caso sin demora y se prescriba el tratamiento adecuado.

### ***Tuberculosis***

Al igual que en otros tratamientos de artritis reumatoide con tratamientos biológicos, se recomienda realizar a los pacientes un cribado de infección latente de tuberculosis antes de comenzar el tratamiento con Actemra. Los pacientes con tuberculosis latente deben recibir tratamiento estándar con antimicobacteriano antes de comenzar el tratamiento con Actemra.

### ***Complicaciones de la diverticulitis***

Se han notificado casos poco frecuentes de perforaciones diverticulares como complicaciones de una diverticulitis. Actemra (ver sección 4.8) debe utilizarse con precaución en pacientes con antecedentes de ulceración intestinal o diverticulitis. Los pacientes que presenten síntomas potencialmente indicativos de diverticulitis complicada, como dolor abdominal, hemorragia y/o cambio inexplicado en los hábitos intestinales con fiebre deben ser evaluados rápidamente para la identificación precoz de diverticulitis, que puede asociarse con perforación gastrointestinal.

### ***Vacunas***

No deben administrarse vacunas vivas ni vivas atenuadas durante el tratamiento con tocilizumab, ya que no se ha establecido la seguridad clínica.

No se dispone de datos sobre transmisión secundaria de infecciones de personas que han recibido vacunas vivas a pacientes en tratamiento con tocilizumab.

### ***Reacciones de hipersensibilidad***

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad graves en relación con la infusión de tocilizumab en el 0,3% de los pacientes (v. 2.5.1 Reacciones adversas, Ensayos clínicos). Se debe tener a mano el tratamiento adecuado para usarlo de inmediato si se produjera una reacción anafiláctica durante la administración de tocilizumab.

### ***Hepatopatía activa e insuficiencia hepática***

El tratamiento con tocilizumab, sobre todo cuando se administra junto con metotrexato, puede comportar elevaciones de las aminotransferasas hepáticas (v. 2.5.1.1 Anomalías analíticas). Por consiguiente, se debe ser prudente ante la posibilidad de administrarlo a pacientes con una hepatopatía activa o insuficiencia hepática (v. 2.2.1 Pautas posológicas especiales).

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

### **Trastornos neurológicos**

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

### **Tumores malignos**

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

### **Riesgo cardiovascular**

Los pacientes con artritis reumatoide tienen mayor riesgo de trastornos cardiovasculares y deben tener tratamiento de sus factores de riesgo (p. ej., hipertensión, hiperlipidemia) como parte de la asistencia habitual.

### **Combinación con agentes antagonistas del TNF**

No hay experiencia en el uso de Actemra con antagonistas del TNF u otros tratamientos biológicos para la artritis reumatoide. No se recomienda el uso de Actemra con otros agentes biológicos.

### **Sodio**

Este medicamento contiene 1,17 mmol (o 26,55 mg) de sodio en una dosis máxima de 1200mg, lo que deberá tenerse en cuenta en el tratamiento de pacientes con dietas pobres en sodio. Dosis por debajo de 1025 mg de este producto contienen menos de 1mmol de sodio (23 mg) por lo que se considera esencialmente exento de sodio.

### **2.4.2 Abuso farmacológico y dependencia**

No se han realizado estudios sobre los efectos en la capacidad del tocilizumab de crear dependencia. Ahora bien, los datos disponibles no indican que el tratamiento con tocilizumab cause dependencia.

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

No se han llevado a cabo estudios sobre los efectos en la capacidad de conducir vehículos y utilizar maquinaria. Ahora bien, los datos disponibles no indican que el tratamiento con tocilizumab afecte a dicha capacidad.

### **2.4.4 Pruebas de laboratorio**

#### *Neutrocitopenia*

Se debe proceder con cautela ante la posibilidad de iniciar un tratamiento con tocilizumab en pacientes con cifras bajas de neutrófilos. Entre los pacientes que estaban recibiendo 8 mg/kg de tocilizumab + FAME se registraron descensos de la cifra de neutrófilos por debajo de  $1 \times 10^9/l$  en el 3,4% de ellos, así como cifras  $<0,5 \times 10^9/l$  en el 0,3%, sin una asociación clara con una infección grave (v. 2.5.1.1 Anomalías analíticas). No se recomienda el tratamiento en pacientes con una cifra absoluta de neutrófilos  $<0,5 \times 10^9/l$ .

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

o un recuento de plaquetas  $<50 \times 10^3 / \mu\text{L}$ .

### ***Elevaciones de las transaminasas hepáticas***

En ensayos clínicos, se han notificado frecuentemente elevaciones leves y moderadas transitorias o intermitentes de las transaminasas hepáticas con el tratamiento con Actemra, sin progresión a lesión hepática (ver sección 4.8). Se observó un aumento de la frecuencia de estas elevaciones cuando se usaron fármacos potencialmente hepatotóxicos (p. ej., MTX) en combinación con Actemra.

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

Se deben vigilar los valores de ALT y AST entre 4 y 8 semanas los 6 primeros meses de tratamiento y a partir de entonces cada 12 semanas. Para las modificaciones de la dosis basadas en las transaminasas ver sección 4.2. En elevaciones de ALT o AST  $> 3-5 \text{ LSN}$ , confirmadas por pruebas repetidas, debe interrumpirse el tratamiento con Actemra. Una vez que las transaminasas hepáticas del paciente estén por debajo de  $3 \times \text{LSN}$ , puede reiniciarse el tratamiento con Actemra a dosis de 4 u 8 mg/kg.

### **2.4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

Los análisis de farmacocinética poblacional revelaron que el uso simultáneo de fármacos contra la artritis reumatoide como metotrexato, cloroquina y derivados, inmunodepresores (azatioprina, leflunomida), corticosteroides (prednisona y derivados), ácido fólico y derivados, antiinflamatorios no esteroideos (diclofenaco, ibuprofeno, naproxeno, meloxicam, inhibidores de la COX-2 [celecoxib]), analgésicos (paracetamol, codeína y derivados, tramadol), no influía en la farmacocinética del tocilizumab.

No se ha estudiado el tocilizumab en combinación con otros FAME biológicos.

Las citocinas que estimulan la inflamación crónica inhiben la formación de enzimas del CYP450. Por consiguiente, se supone que cualquier fármaco con un potente efecto antiinflamatorio, como el tocilizumab, podría normalizar la formación de enzimas del CYP450. Este hecho reviste importancia clínica en el caso de los sustratos de CYP450 con un índice terapéutico estrecho, cuyas dosis se ajustan para cada paciente individualmente. ~~Una vez iniciado el tratamiento con tocilizumab, en los pacientes tratados con este tipo de fármacos deben vigilarse el efecto (por ejemplo: warfarina) o la concentración de fármaco (por ejemplo: ciclosporina) y ajustar la dosis del medicamento según proceda en cada caso en particular.~~ Cuando se comienza o se detiene el tratamiento con tocilizumab, debe vigilarse a los pacientes que toman medicamentos que se ajustan individualmente y se metabolizan mediante CYP450 3A4, 1A2, 2C9 o 2C19 (p. ej., atorvastatina, antagonistas del canal del calcio, teofilina, warfarina, fenitoína, ciclosporina o benzodiazepinas), porque puede ser necesario un aumento de dosis para mantener el efecto terapéutico. Dada la larga semivida de eliminación ( $t_{1/2}$ ), el efecto de tocilizumab sobre la actividad del encima CYP3A podría persistir durante varias semanas después de suspender el tratamiento.

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

### 2.5 Uso en poblaciones especiales

#### 2.5.1 Embarazo

No hay datos adecuados sobre la utilización de tocilizumab en mujeres embarazadas. Un estudio en animales ha mostrado un mayor riesgo de aborto espontáneo/muerte embriofetal con dosis altas (v. 3.3.5 Otros efectos). No se conoce el riesgo para el ser humano.

No debe utilizarse el tocilizumab durante el embarazo, salvo que sea claramente necesario.

#### 2.5.2 Lactancia

No se sabe si el tocilizumab se excreta en la leche materna. Aunque se secretan inmunoglobulinas endógenas del isotipo IgG en la leche materna, la absorción sistémica de tocilizumab a través del amamantamiento es improbable, ya que estas proteínas son rápidamente degradadas por proteólisis en el tubo digestivo. La decisión entre continuar/suspender la lactancia materna o continuar/suspender el tratamiento con tocilizumab debe tomarse teniendo en cuenta la importancia de la lactancia materna para el niño y el beneficio del tratamiento con tocilizumab para la madre.

#### 2.5.3 Uso en pediatría

Véase 2.2.1 Pautas posológicas especiales.

#### 2.5.4 Uso en geriatría

Véase 2.2.1 Pautas posológicas especiales y 3.2.3 Farmacocinética en poblaciones especiales.

#### 2.5.5 Insuficiencia renal

Véase 2.2.1 Pautas posológicas especiales y 3.2.3 Farmacocinética en poblaciones especiales.

#### 2.5.6 Insuficiencia hepática

Véase 2.2.1 Pautas posológicas especiales y 3.2.3 Farmacocinética en poblaciones especiales.

### 2.6 Reacciones adversas

#### 2.6.1 Ensayos clínicos

En total, 3.728 pacientes recibieron al menos una dosis de tocilizumab. Las reacciones adversas (RA) medicamentosas presentadas en la tabla siguiente se basan en la seguridad del tocilizumab estudiada en cuatro ensayos clínicos controlados con placebo y uno con MTX. En ellos, 774 pacientes recibieron 4 mg/kg de tocilizumab junto con MTX, 1.582

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

recibieron 8 mg/kg de tocilizumab junto con MTX/otro FAME y 288 recibieron 8 mg/kg de tocilizumab en monoterapia.

En los estudios de extensión de larga duración y sin enmascaramiento (abiertos), 2.439 pacientes recibieron 8 mg/kg de tocilizumab con o sin FAME. La exposición total en el análisis de la seguridad a largo plazo fue de 2.628 años-paciente.

Las RA se enumeran según la importancia clínica para el paciente. Las frecuencias se definen como muy frecuentes  $\geq 1/10$ , frecuentes  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$  o infrecuentes  $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ .

**Tabla 1 Resumen de las RA en pacientes con artritis reumatoide que estaban recibiendo tocilizumab en monoterapia o combinado con metotrexato u otro FAME**

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuentes	Frecuentes	Infrecuentes
<b>Infecciones e infestaciones</b>	Infección respiratoria alta	Celulitis, herpes simple bucal, herpes zóster	Diverticulitis
<b>Trastornos gastrointestinales</b>		Úlceras bucales, gastritis	Estomatitis
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>		Erupciones, prurito	Urticaria
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>		Cefalea, mareos	
<b>Exploraciones complementarias</b>		Elevación de las aminotransferasas hepáticas	Elevación de la bilirrubina total
<b>Trastornos vasculares</b>		Hipertensión	
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>		Leucocitopenia, neutrocitopenia	
<b>Trastornos del metabolismo y la nutrición</b>		Hipercolesterolemia	Hipertrigliceridemia
<b>Generales</b>			Reacciones de hipersensibilidad

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

### Infecciones

En los ensayos clínicos controlados, la tasa de todas las infecciones notificadas con el tratamiento de 8 mg/kg de tocilizumab + FAME fue de ~~418~~ **127** episodios por 100 años-paciente, frente a ~~404~~ **112** episodios por 100 años-paciente en el grupo que recibió placebo + FAME. En los estudios de extensión de larga duración sin enmascaramiento, la tasa de infecciones con tocilizumab + FAME fue de ~~413~~ **116** episodios por 100 años-paciente de exposición.

En los ensayos clínicos controlados, la tasa de infecciones graves con 8 mg/kg de tocilizumab + FAME fue de ~~5,2~~ **5,3** episodios por 100 años-paciente de exposición, frente a ~~3,8~~ **3,9** episodios por 100 años-paciente de exposición en el grupo que recibió placebo + FAME. En el estudio de la monoterapia, la tasa de infecciones graves fue de ~~2,9~~ **3,6** episodios por 100 años-paciente de exposición en el grupo del tocilizumab y de 1,5 episodios por 100 años-paciente de exposición en el del MTX.

En los estudios poblacionales de seguridad a largo plazo (estudios centrales y de extensión), la tasa de infecciones graves observada con el tratamiento de tocilizumab + FAME fue de ~~3,8~~ **3,9** episodios por 100 años-paciente de exposición. Se notificaron infecciones graves como neumonía, celulitis, herpes zóster, gastroenteritis, diverticulitis, septicemia y artritis bacteriana. Raramente las infecciones graves resultaron mortales. Se notificaron casos aislados de infecciones oportunistas, que respondieron al tratamiento: por ejemplo, neumonía por *Pneumocystis jiroveci* e infección por el complejo *Mycobacterium avium*.

### Reacciones a la infusión

Se registraron acontecimientos adversos asociados con la infusión (determinados acontecimientos ocurridos durante la infusión o dentro de las 24 horas siguientes) en el ~~4,5%~~ **6,9%** de los pacientes tratados con 8 mg/kg de tocilizumab + FAME y en el ~~2,9%~~ **5,1%** de los que habían recibido placebo + FAME. Los acontecimientos notificados durante la infusión fueron fundamentalmente episodios de hipertensión; los notificados dentro de las 24 horas posteriores a la infusión consistieron en reacciones cutáneas (erupción, urticaria). Estos acontecimientos no limitaron el tratamiento.

En 12 de los 3.728 pacientes (0,3%) tratados con tocilizumab durante los ensayos clínicos controlados y sin enmascaramiento se notificaron reacciones anafilácticas (en 6 pacientes) u otras reacciones de hipersensibilidad graves asociadas al tocilizumab que exigieron suspender el tratamiento. Estas reacciones se observaron durante las infusiones segunda a quinta de tocilizumab (v. 2.3.1 Advertencias y precauciones generales).

### Inmunogenicidad

En los ensayos clínicos, ~~1747~~ **2876** pacientes fueron sometidos a determinaciones de anticuerpos antitocilizumab. Estaban presentes en ~~24~~ **46** de ellos (~~1,41,6%~~), de los que 4 (0,2%) sufrieron una reacción alérgica. En ~~48~~ **30** pacientes (~~1,1%~~) que tenían anticuerpos neutralizantes no se observó disminución de la eficacia en un plazo de hasta 96 semanas de tratamiento.

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

### **Complicaciones de la diverticulitis**

Durante 6 meses de ensayos controlados se han notificado con poca frecuencia complicaciones de la diverticulitis, como peritonitis purulenta generalizada, perforación gastrointestinal inferior, fistulas y abscesos con el tratamiento con tocilizumab.

### **Tumores malignos**

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

### **2.6.1.1 Alteraciones analíticas**

#### **Alteraciones hematológicas:**

Se produjeron descensos de la cifra de neutrófilos por debajo de  $1 \times 10^9/l$  en el 3,4% de los pacientes tratados con 8 mg/kg de tocilizumab + FAME, frente a <0,1% de los pacientes que recibían placebo + FAME. Se notificaron descensos por debajo de  $0,5 \times 10^9/l$  en el 0,3% de los pacientes tratados con 8 mg/kg de tocilizumab + FAME (v. 2.3.4 Pruebas de laboratorio).

No había una relación clara entre los descensos de la cifra de neutrófilos por debajo de  $1 \times 10^9/l$  y la aparición de infecciones graves.

#### **Elevaciones de las enzimas hepáticas:**

Se observaron elevaciones transitorias de ALAT/ASAT  $>3xLSN$  en el ~~2,1%~~ **3,4%** de los pacientes tratados con 8 mg/kg de tocilizumab, frente al 4,9% de los pacientes tratados con MTX, así como en el 6,5% de los pacientes que habían recibido 8 mg/kg de tocilizumab + FAME, frente al 1,5% de los pacientes tratados con placebo + FAME. Al añadir fármacos potencialmente hepatotóxicos (como el MTX) a la monoterapia con tocilizumab, aumentó la frecuencia de dichas elevaciones. Se observaron elevaciones de ALAT/ASAT  $>5xLSN$  en el 0,7% de los pacientes que recibían monoterapia con tocilizumab y el 1,4% de los tratados con tocilizumab + FAME, en la mayoría de los cuales se suspendió el tratamiento con tocilizumab. Estos aumentos no se asociaron a ningún aumento clínicamente significativo de la bilirrubina directa ni a indicios clínicos de hepatitis o insuficiencia hepática.

#### **Elevaciones de los parámetros lipídicos:**

Se observaron elevaciones de los parámetros lipídicos (colesterol total, LDL, HDL, triglicéridos) en pacientes tratados con tocilizumab. En la mayoría de los pacientes no se registraron aumentos de los índices de aterogenicidad y las elevaciones del colesterol total respondieron al tratamiento con fármacos hipolipemiantes.

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

### 2.7 Sobredosis

Los datos relativos a sobredosis de tocilizumab son limitados. Se ha notificado un caso de sobredosis accidental en el que un paciente con mieloma múltiple recibió una dosis única de 40 mg/kg. No se observaron reacciones adversas medicamentosas. No se registraron reacciones medicamentosas graves en voluntarios sanos que recibieron una dosis única de hasta 28 mg/kg, aunque se observó neutrocitopenia limitante de la dosis.

## 3. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 3.1 Propiedades farmacodinámicas

En estudios clínicos con tocilizumab se observaron descensos rápidos de la proteína C-reactiva (PCR), la velocidad de sedimentación globular (VSG) y la proteína amiloide A sérica. Se observó un aumento de la hemoglobinemia, debido a que el tocilizumab reduce los efectos de la IL-6 sobre la producción de hepcidina y ello incrementa la disponibilidad del hierro.

#### 3.1.1 Mecanismo de acción

El tocilizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado recombinante de la subclase de las inmunoglobulinas (Ig) IgG<sub>1</sub>, dirigido contra el receptor de la interleucina 6 (IL-6) humana. El tocilizumab se une específicamente tanto a los receptores solubles de la IL-6 (RIL-6s) como a los receptores membranares (RIL-6m), y se ha constatado que inhibe la transmisión de señales mediada por RIL-6s y RIL-6m. La IL-6 es una citocina multifuncional, producida por diversos tipos celulares que intervienen en funciones paracrinae locales y en la regulación de procesos sistémicos fisiológicos y patológicos 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 la hematopoyesis. Se ha implicado a la IL-6 en la patogenia de enfermedades, entre ellas afecciones inflamatorias, osteoporosis y neoplasias.

#### 3.1.2 Ensayos clínicos / Eficacia

Se evaluó la eficacia del tocilizumab en el alivio de los signos y síntomas de la artritis reumatoide en cinco estudios aleatorizados, multicéntricos y con doble enmascaramiento. En los estudios I a V se exigió que los pacientes tuvieran al menos 18 años, artritis reumatoide activa diagnosticada según los criterios del Colegio Estadounidense de Reumatología (ACR) y al menos 8 articulaciones dolorosas al tacto y 6 articulaciones tumefactas en la evaluación basal.

Se administró tocilizumab por vía intravenosa cada 4 semanas como monoterapia (estudio I) y en combinación con MTX (estudios II, III, V) o con otros fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME) (estudio IV).

En el estudio I se evaluó a 673 pacientes que no habían sido tratados con MTX en los 6 meses anteriores a la aleatorización y no habían suspendido anteriormente un tratamiento con MTX por efectos tóxicos clínicamente importantes o falta de respuesta. La mayoría de los pacientes (67%) no habían recibido nunca MTX. Se administraron dosis de 8

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

mg/kg de tocilizumab cada cuatro semanas como monoterapia. El grupo comparativo recibía MTX una vez por semana (dosis ajustada desde 7,5 mg hasta un máximo de 20 mg una vez por semana a lo largo de 8 semanas). La variable de valoración principal era el porcentaje de pacientes con una respuesta ACR20 en la semana 24.

En el estudio II, un estudio de 2 años en marcha con un análisis intermedio previsto en la semana 24, se evaluó a 1.196 pacientes que tenían una respuesta clínica insuficiente al MTX. Se administraron dosis de 4 u 8 mg/kg de tocilizumab o placebo cada cuatro semanas como tratamiento enmascarado durante 52 semanas, combinado con MTX estable (entre 10 y 25 mg una vez por semana). La variable de valoración principal en la semana 24 era el porcentaje de pacientes con una respuesta ACR20.

En el estudio III se evaluó a 623 pacientes que tenían una respuesta clínica insuficiente al MTX. Se administraron dosis de 4 u 8 mg/kg de tocilizumab o placebo cada cuatro semanas, combinado con MTX estable (entre 10 y 25 mg una vez por semana). En el estudio IV se evaluó a 1.220 pacientes que respondían insuficientemente a sus tratamientos reumatológicos del momento, incluidos uno o más FAME. Se administraron dosis de 8 mg/kg de tocilizumab o placebo cada cuatro semanas, en combinación con el FAME estable. En el estudio V se evaluó a 499 pacientes que tenían una respuesta clínica insuficiente o intolerancia a uno o más tratamientos anti-FNT. Se suspendió el fármaco anti-FNT antes de la aleatorización. Se administraron dosis de 4 u 8 mg/kg de tocilizumab o placebo cada cuatro semanas, combinado con MTX estable (entre 10 y 25 mg una vez por semana). La variable de valoración principal de los estudios III a V era el porcentaje de pacientes con una respuesta ACR20 en la semana 24.

En la tabla 2 se muestra el porcentaje de pacientes que lograron respuestas ACR 20, 50 y 70 en los estudios I a V.

**Tabla 2 Respuestas ACR en los ensayos controlados con MTX/placebo (porcentaje de pacientes)**

	Estudio I Sin antecedentes de tratamiento con MTX		Estudio II Respuesta insuficiente al MTX		Estudio III Respuesta insuficiente al MTX		Estudio IV Respuesta insuficiente al FAME		Estudio V Respuesta insuficiente al fármaco anti-FNT	
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 + FAME  n = 803	Placebo + FAME  n = 413	TCZ 8 mg/kg + MTX  n = 170	Placebo + MTX  n = 158
ACR20										

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Semana 24	70%***	53%	56%***	27%	59%***	26%	61%***	25%	50%***	10%
ACR50										
Semana 24	44%**	34%	32%***	10%	44%***	11%	38%***	9%	29%***	4%
ACR70										
Semana 24	28%**	15%	13%***	2%	22%***	2%	21%***	3%	12%**	1%

TCZ = tocilizumab

\*  $p < 0,05$ , tocilizumab frente a placebo + MTX/FAME

\*\*  $p < 0,01$ , tocilizumab frente a placebo + MTX/FAME

\*\*\*  $p < 0,0001$ , tocilizumab frente a placebo + MTX/FAME

En todos los estudios, los pacientes tratados con tocilizumab mostraban tasas de respuesta ACR20, 50 y 70 significativamente más elevadas a los 6 meses que los controles. El efecto terapéutico fue similar, con independencia de variables como el factor reumatoide, la edad, el sexo, la raza, el número de tratamientos anteriores o la situación de la enfermedad. La rapidez del efecto era grande (presente ya desde la segunda semana) y la magnitud de la respuesta seguía aumentando a lo largo del tratamiento. Se han observado respuestas duraderas y continuas durante más de 18 meses en estudios en marcha que son extensiones sin enmascaramiento de los estudios I y III a V.

En todos los estudios, comparados con los pacientes que recibieron placebo + MTX/FAME, los pacientes tratados con tocilizumab alcanzaron mejorías significativas en todos los componentes individuales de la respuesta ACR (número de articulaciones dolorosas al tacto y tumefactas, evaluación global por el paciente y por el médico, puntuaciones del índice de incapacidad (HAQ), evaluación del dolor y PCR).

El descenso del índice de actividad de la enfermedad (DAS28) fue significativamente mayor en los pacientes tratados con tocilizumab que en los que recibieron placebo + FAME. El número de pacientes que alcanzaron una respuesta EULAR entre buena y moderada fue significativamente mayor entre los tratados con tocilizumab que entre los que recibieron placebo + FAME (tabla 3).

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

**Tabla 3 Comparación entre estudios de las respuestas DAS y EULAR en la semana 24**

	Estudio I Sin antecedentes de tratamiento con MTX		Estudio II Respuesta insuficiente al MTX		Estudio III Respuesta insuficiente al MTX		Estudio IV Respuesta insuficiente al FAME		Estudio V Respuesta insuficiente al fármaco anti- FNT	
	TCZ 8 mg/kg	MTX	TCZ 8 mg/kg + MTX	Placebo + MTX	TCZ 8 mg/kg + MTX	Placebo + MTX	TCZ 8 mg/kg + FAME	Placebo + FAME	TCZ 8 mg/kg + MTX	Placebo + MTX
	n = 286	n = 284	n = 398	n = 393	n = 205	n = 204	n = 803	n = 413	n = 170	n = 158
<b>Variación del DAS28 [media (media ajustada (EE))]</b>										
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)
<b>Respuesta DAS &lt;2,6 (%)</b>										
Semana 24	33,6%	12,1%	33,3%** *	3,8%	27,5%***	0,8%	30,2%***	3,4%	30,1% ***	1,6%
<b>Respuesta EULAR (%)</b>										
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 obtiene comparando todas las categorías de la EULAR

\* *p* < 0,05, tocilizumab frente a placebo + MTX/FAME

\*\* *p* < 0,01, tocilizumab frente a placebo + MTX/FAME

\*\*\* *p* < 0,0001, tocilizumab frente a placebo + MTX/FAME

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

### Parámetros de la calidad de vida

Se observaron mejorías clínicamente significativas del índice de incapacidad (HAQ-DI, Health Assessment Questionnaire Disability Index) y de fatiga (FACIT-F, Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Fatigue), y mejorías de los componentes del cuestionario SF-36 (Short Form 36) correspondientes a la salud física (PCS, Physical Component Summary) y a la salud mental (MCS, Mental Component Summary), en los pacientes tratados con tocilizumab (en monoterapia o combinado con FAME), comparados con los pacientes tratados con MTX/FAME (tabla 4).

En la semana 24, y en todos los estudios, la proporción de pacientes con una mejoría clínicamente relevante del HAQ-DI (definida como descenso de la puntuación total individual > 0,25) era significativamente mayor entre los pacientes tratados con tocilizumab que entre los tratados con placebo + MTX/FAME.

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

Estudio I Sin antecedentes de tratamiento con MTX		Estudio II Respuesta insuficiente al MTX		Estudio III Respuesta insuficiente al MTX		Estudio IV Respuesta insuficiente al FAME		Estudio V Respuesta insuficiente al farmaco anti-FNT	
TCZ 8 mg/kg	MTX	TCZ 8 mg/kg + MTX	Placebo + MTX  n = 393	TCZ 8 mg/kg + MTX  n = 205	Placebo + MTX  n = 204	TCZ 8 mg/kg + FAME  n = 803	Placebo + FAME  n = 413	TCZ 8 mg/kg + MTX  n = 170	Placebo + MTX  n = 158
<b>Variación del PCS [media (media ajustada (EE))]</b>									
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)
<b>Variación del MCS [media (media ajustada (EE))]</b>									
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)
<b>Variación del HAQ-DI [media (media ajustada (EE))]</b>									

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

-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)
<b>Variación del FACIT-F [media (media ajustada (EE))]</b>									
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 frente a placebo + MTX/FAME

\*\*  $p < 0,01$ , tocilizumab frente a placebo + MTX/FAME

\*\*\*  $p < 0,0001$ , tocilizumab frente a placebo + MTX/FAME

### **Evaluaciones de laboratorio**

El tratamiento con tocilizumab en combinación con FAME/MTX o en monoterapia logró una mejoría muy significativa de la hemoglobinemía comparado con placebo + MTX/FAME ( $p < 0,0001$ ) en la semana 24. La mejoría más notable se observó en pacientes con anemia crónica asociada a AR; los valores medios de la hemoglobinemía habían aumentado en la semana 2 y se mantuvieron dentro del intervalo normal hasta la semana 24.

Tras la administración de tocilizumab se producía rápidamente un acusado descenso de las concentraciones medias de proteínas de fase aguda, de la PCR, de la VSG y de la proteína amiloide A sérica. En consonancia con el efecto sobre las proteínas de fase aguda, el tratamiento con tocilizumab se asoció a una reducción de la cifra de plaquetas dentro de los límites normales.

### **3.2 Propiedades farmacocinéticas**

Se determinó la farmacocinética del tocilizumab utilizando un análisis de farmacocinética poblacional en una base de datos integrada por 1.793 pacientes con artritis reumatoide tratados con una infusión de 4 y de 8 mg/kg de una hora de duración, cada 4 semanas, durante 24 semanas.

Los parámetros farmacocinéticos del tocilizumab no cambiaban con el tiempo. Se observó un aumento no lineal (mayor que el aumento de la dosis) del área bajo la curva (ABC) y de la concentración mínima ( $C_{\min}$ ) con las dosis de 4 y 8 mg/kg cada 4 semanas. La concentración máxima ( $C_{\max}$ ) aumentó de forma lineal respecto de la dosis. En el estado de equilibrio, el ABC y la  $C_{\min}$  previstas eran, respectivamente, 2,7 y 6,5 veces más altas con la dosis de 8 mg/kg que con la de 4 mg/kg.

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Los parámetros siguientes son válidos para una dosis de tocilizumab de 8 mg/kg administrada cada 4 semanas. En estado de equilibrio, la media ( $\pm$  DE) prevista del ABC, la  $C_{\min}$  y la  $C_{\max}$  del tocilizumab era de  $35.000 \pm 15.500$  h· $\mu$ g/ml,  $9,74 \pm 10,5$   $\mu$ g/ml y  $183 \pm 85,6$   $\mu$ g/ml, respectivamente. Los cocientes de acumulación del ABC y la  $C_{\max}$  eran pequeños: 1,22 y 1,06, respectivamente. El cociente de acumulación era mayor para la  $C_{\min}$  (2,35), lo que era de esperar dada la contribución del aclaramiento no lineal a las concentraciones más bajas. Se alcanzó el estado de equilibrio tras la primera administración en el caso de la  $C_{\max}$  y tras 8 y 20 semanas en el caso del ABC y la  $C_{\min}$ , respectivamente.

### 3.2.1 Distribución

Tras la administración i.v., el tocilizumab es eliminado de la circulación sanguínea por un proceso bifásico. En los pacientes con artritis reumatoide, el volumen central de distribución era de 3,5 l y el volumen periférico de distribución era de 2,9 l, lo que suma un volumen de distribución en estado de equilibrio de 6,4 l.

### 3.2.2 Eliminación

El aclaramiento total del tocilizumab era dependiente de la concentración y es la suma del aclaramiento lineal y del no lineal. Se calculó el aclaramiento lineal como uno de los parámetros del análisis de farmacocinética poblacional y era de 12,5 ml/h. El aclaramiento no lineal dependiente de la concentración desempeña un papel importante cuando las concentraciones de tocilizumab son bajas. Una vez saturada la vía del aclaramiento no lineal, con concentraciones de tocilizumab más altas el aclaramiento viene determinado principalmente por el aclaramiento lineal.

La semivida de eliminación ( $t_{1/2}$ ) del tocilizumab depende de la concentración. En el estado de equilibrio, tras una dosis de 8 mg/kg cada 4 semanas, la  $t_{1/2}$  efectiva descendía al descender las concentraciones, dentro de un intervalo posológico comprendido entre 14 y 8 días.

### 3.2.3 Farmacocinética en poblaciones especiales

#### *Insuficiencia hepática*

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

#### *Insuficiencia renal*

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

La mayoría de los pacientes del análisis de farmacocinética poblacional tenían una función renal normal o una insuficiencia renal leve. La insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina basado en la fórmula de Cockcroft-Gault  $< 80$  ml/min y  $\geq 50$  ml/min) no modificaba la farmacocinética del tocilizumab.

#### *Otras poblaciones especiales*

En los análisis poblacionales se evaluaron los posibles efectos de las características demográficas sobre la farmacocinética del tocilizumab en pacientes adultos con artritis

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

reumatoide. Los resultados de estos análisis ponen de manifiesto que no es necesario ajustar la dosis en función de la edad, el sexo o la raza.

### **3.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

#### **3.3.1 Carcinogenicidad**

No se han llevado a cabo estudios sobre la carcinogenicidad del tocilizumab. Los datos preclínicos disponibles mostraron la contribución de la citocina pleiotrópica IL-6 a la evolución maligna y la resistencia a la apoptosis de diversos tipos de cáncer. Estos datos no indican que exista un riesgo significativo de aparición o progresión de una neoplasia durante el tratamiento con tocilizumab. En consonancia, en un estudio de toxicidad crónica con dosis múltiples, de 6 meses de duración y realizado en macacos de Java no se han observado lesiones proliferantes, ni se han descrito tampoco en ratones con el gen de la IL-6 desactivado y deficiencia crónica de IL-6.

#### **3.3.2 Mutagenicidad**

Todos los estudios convencionales de genotoxicidad del tocilizumab en células procariotas y eucariotas arrojaron resultados negativos.

#### **3.3.3 Trastornos de la fertilidad**

No se han llevado a cabo estudios sobre fertilidad animal en una especie pertinente, pero los datos preclínicos no indican que el tratamiento con tocilizumab tenga efectos sobre la fertilidad. En un estudio de toxicidad crónica con dosis múltiples en macacos de Java no se observaron efectos sobre órganos endocrinos activos ni sobre los órganos del sistema reproductor, y tampoco quedó afectada la función reproductora en ratones con deficiencia de IL-6.

#### **3.3.4 Teratogenicidad**

Cuando se administró tocilizumab por vía intravenosa a hembras del macaco de Java al comienzo de la gestación, no se observaron efectos nocivos directos ni indirectos sobre el embarazo o el desarrollo embrionario fetal.

#### **3.3.5 Otros efectos**

En un estudio de toxicidad embrionario fetal realizado en macacos de Java se observó un ligero incremento de abortos/muertes embrionarias con exposiciones sistémicas elevadas (>100 veces la exposición humana) en el grupo que recibió la dosis alta (50 mg/kg/día), comparado con el grupo del placebo y otros grupos de dosis bajas. Aunque la IL-6 no parece ser una citocina esencial para el desarrollo fetal ni para el control inmunitario de la interfase materno fetal, no puede descartarse una relación entre estos datos y el tocilizumab.

## **4. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **4.1 Conservación**

Este medicamento sólo deberá utilizarse hasta la fecha de caducidad, indicada con EXP en el envase.

Viales: Consérvese a 2-8°C; no congelar. Manténgase el envase en el embalaje externo para protegerlo de la luz.

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Solución para infusión preparada: A 30°C, la solución para infusión preparada de tocilizumab permanece física y químicamente estable en una solución de cloruro de sodio al 0,9% m/v durante 24 horas.

Desde un punto de vista microbiológico, la solución para infusión preparada debe utilizarse inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, la duración y las condiciones de conservación del producto antes de su utilización son de la responsabilidad del usuario. Habitualmente, no deberían sobrepasar las 24 horas a 2-8 °C, salvo que la dilución se haya realizado en condiciones asépticas controladas y validadas.

### 4.2 Instrucciones especiales de uso, manipulación y eliminación

Extráigase la cantidad necesaria de tocilizumab (0,4 ml/kg) en condiciones asépticas y dilúyase hasta una concentración calculada de tocilizumab en una bolsa de infusión de 100 ml que contenga una solución estéril y apirógena de cloruro de sodio al 0,9%. Para mezclar la solución, inviértase lentamente la bolsa al objeto de evitar la formación de espuma. Los medicamentos parenterales deben inspeccionarse visualmente antes de la administración para detectar eventuales partículas en suspensión o cambios de color.

Sólo se inyectará la solución si su aspecto es entre límpido y opalescente e incoloro y de color amarillo pálido, y si no contiene ninguna partícula visible.

### 4.3 Presentación

Viales con 80 mg/4 ml	1, 4
Viales con 200 mg/10 ml	1, 4
Viales con 400 mg/20 ml	1, 4

Medicamento: guárdese fuera del alcance de los niños

Información de noviembre de 2007

Fabricado para F. Hoffmann-La Roche SA, Basilea, Suiza

por Chugai Pharma Manufacturing Co., Ltd, Utsunomiya-city, Japón