

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

RoActemra 20 mg/ml concentrado para solución para perfusión

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada ml de concentrado contiene 20 mg de tocilizumab*

Cada vial contiene 80 mg de tocilizumab* en 4 ml (20 mg/ml).

Cada vial contiene 200 mg de tocilizumab* en 10 ml (20 mg/ml).

Cada vial contiene 400 mg de tocilizumab* en 20 ml (20 mg/ml).

* anticuerpo monoclonal IgG1 recombinante humanizado anti receptor de interleucina-6 (IL-6) humana, producido en células de ovario de hámster chino mediante tecnología de ADN recombinante.

Excipientes con efecto conocido:

Cada vial de 80 mg contiene 0,10 mmol (2,21 mg) de sodio.

Cada vial de 200 mg contiene 0,20 mmol (4,43 mg) de sodio.

Cada vial de 400 mg contiene 0,39 mmol (8,85 mg) de sodio.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Concentrado para solución para perfusión (concentrado estéril).

Solución transparente a opalescente, incolora a amarillo pálido.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

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

- el tratamiento de artritis reumatoide (AR) grave, activa y progresiva en adultos no tratados previamente con MTX.
- el tratamiento de la AR activa de moderada a grave en pacientes adultos con respuesta inadecuada o intolerancia a un tratamiento previo con uno o más fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAMES) o con antagonistas del factor de necrosis tumoral (TNF).

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

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

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

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

previo con MTX. RoActemra puede administrarse como monoterapia en caso de intolerancia al MTX o cuando el tratamiento continuado con MTX no sea apropiado.

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento debe ser iniciado por profesionales sanitarios con experiencia en el diagnóstico y el tratamiento de artritis reumatoide, de artritis idiopática juvenil sistémica (AIJs) o de artritis idiopática juvenil poliarticular (AIJp).

Todos los pacientes tratados con RoActemra deben recibir la Tarjeta de Alerta de Paciente.

Pacientes con Artritis Reumatoide

Posología

La posología recomendada es de 8 mg/kg de peso corporal, administrados una vez cada cuatro semanas.

Para individuos cuyo peso corporal sea superior a 100 kg, no se recomiendan dosis que excedan de 800 mg (ver sección 5.2).

No se han evaluado dosis por encima de 1,2 g en estudios clínicos (ver sección 5.1).

Ajustes de dosis si los valores de laboratorio están fuera de los parámetros normales (ver sección 4.4).

- Enzimas hepáticas fuera de los valores normales

Valor de laboratorio	Acción
> 1 a 3 x Límite superior de Normalidad (LSN)	Si procede, modificar la dosis de la medicación concomitante de MTX. Si el incremento continúa dentro de este rango, reducir la dosis de RoActemra a 4 mg/kg o interrumpir la administración de RoActemra hasta que los valores de alanina aminotransferasa (ALT) o aspartato aminotransferasa se normalicen. Reestablecer la administración de RoActemra con 4 mg/kg u 8 mg/kg, según sea clínicamente apropiado.
> 3 a 5 x LSN (confirmado por pruebas repetidas, ver sección 4.4)	Debe interrumpirse el tratamiento con RoActemra hasta que los valores sean < 3 x LSN y seguir las recomendaciones indicadas arriba, para valores > 1 a 3 x LSN. Si continúan los valores > 3 x LSN hay que interrumpir el tratamiento.
> 5 x LSN	Interrumpir el tratamiento con RoActemra.

- Bajo Recuento Absoluto de Neutrófilos (RAN)

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

Valores de laboratorio (células x $10^9/l$)	Acción
RAN > 1	Mantener la dosis.
RAN 0.5 a 1	Interrumpir el tratamiento con RoActemra. Cuando el RAN aumente > $1 \times 10^9/l$ reestablecer el tratamiento con RoActemra 4 mg/kg e incrementar la dosis a 8 mg/kg si es clínicamente apropiado.
RAN < 0.5	Interrumpir el tratamiento con RoActemra.

- Bajo recuento de plaquetas

Valores de laboratorio (células x $10^3/\mu l$)	Acción
50 a 100	Interrumpir el tratamiento con RoActemra Cuando el recuento de plaquetas > $100 \times 10^3/\mu l$ reestablecer el tratamiento con RoActemra 4 mg/kg e incrementar la dosis a 8 mg/kg si es clínicamente apropiado.
< 50	Interrumpir el tratamiento con RoActemra.

Poblaciones especiales

Población pediátrica:

Pacientes con AIJs.

La dosis recomendada en pacientes mayores de 2 años es de 8mg/kg una vez cada dos semanas en pacientes con un peso mayor o igual a 30kg o 12mg/kg una vez cada dos semanas en pacientes cuyo peso sea menor de 30kg. La dosis debe ser calculada en base al peso del paciente en cada administración. Un cambio en la dosis únicamente se debe justificar por un cambio sustancial en el peso del paciente.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de RoActemra en niños menores de 2 años.

No se dispone de datos.

En pacientes con AIJs se recomienda interrumpir la dosis de tocilizumab por valores de laboratorio anómalos, ver tabla de abajo. Si procede la dosis concomitante de metotrexato y/o de otra medicación puede ser modificada o suspendida y la dosis de tocilizumab interrumpida hasta que la situación clínica haya sido evaluada. Como en los pacientes con AIJs hay diversas comorbilidades que pueden afectar a los valores de laboratorio, la decisión de suspender tocilizumab por unos valores de laboratorio anómalos debe estar basada en la evaluación individual del médico para cada paciente.

- Enzimas hepáticas fuera de los valores normales

Valores de Laboratorio	Acción
> 1 a 3 x LSN	Si procede, modificar la dosis de la medicación concomitante de MTX. En este rango, cuando persisten los aumentos, se debe interrumpir RoActemra hasta que los valores de ALT / AST se normalicen.
> 3 x LSN a 5x LSN	Si procede, modificar la dosis de la medicación concomitante de MTX. Debe interrumpirse el tratamiento con RoActemra hasta que los valores sean < 3 x LSN y seguir las recomendaciones indicadas arriba, para valores > 1 a 3 x LSN.
> 5x LSN	Interrumpir el tratamiento con RoActemra. La decisión de suspender RoActemra en AIJs por unos valores de laboratorio anómalos debe estar basada en la evaluación individual del médico para cada paciente.

- Bajo Recuento Absoluto de Neutrófilos (RAN)

Valores de laboratorio (células x 10⁹/l)	Acción
RAN > 1	Mantener la dosis.
RAN 0.5 a 1	Interrumpir el tratamiento con RoActemra. Cuando el RAN aumente > 1 x 10 ⁹ /l reestablecer el tratamiento con RoActemra.
RAN < 0.5	Interrumpir el tratamiento con RoActemra. La decisión de suspender RoActemra en AIJs por unos valores de laboratorio anómalos debe estar basada en la evaluación individual del médico para cada paciente.

- Bajo recuento de plaquetas

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

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

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

Pacientes con AIJp

La posología recomendada en pacientes mayores de 2 años de edad es 8 mg/kg una vez cada 4 semanas en pacientes con un peso superior o igual a 30 kg, o de 10 mg/kg una vez cada 4 semanas en pacientes con un peso menor de 30 kg. La dosis debe calcularse basándose en el peso corporal del paciente en cada administración. Un cambio en la dosis únicamente se debe justificar por un cambio sustancial en el peso del paciente con el tiempo.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de RoActemra en niños menores de 2 años de edad.

No se dispone de datos.

En pacinetes con AIJp se recomienda interrumpir la dosis de tocilizumab por valores de laboratorio anómalos, ver tabla de abajo. Si procede, la dosis concomitante de metotrexato y/o de otra medicación puede ser modificada o suspendida y la dosis de tocilizumab interrumpida hasta que la situación clínica haya sido evaluada. Como en los pacientes con AIJp hay diversas comorbilidades que pueden afectar a los valores de laboratorio, la decisión de suspender tocilizumab por unos valores de laboratorio anómalos debe estar basada en la evaluación individual del médico para cada paciente.

- Enzimas hepáticas fuera de los valores normales

Valor de Laboratorio	Acción
> 1 a 3 x Límite Superior de Normalidad (LSN)	Si procede, modificar la dosis de la medicación concomitante de MTX. Si el incremento continúa dentro de este rango, suspender el tratamiento con RoActemra hasta que los valores ALT/AST se normalicen.
> 3 x LSN a 5x LSN	Si procede, modificar la dosis de la medicación concomitante de MTX. Debe interrumpirse el tratamiento con RoActemra hasta que los valores sean < 3 x LSN y seguir las recomendaciones indicadas arriba, para valores > 1 a 3 x LSN.
> 5x LSN	Interrumpir el tratamiento con RoActemra. La decisión de suspender RoActemra en pacientes con AIJp por unos valores de laboratorio anómalos debe estar basada en la evaluación individual del médico para cada paciente.

- Bajo Recuento Absoluto de Neutrófilos (RAN)

Valor de Laboratorio (células x 10⁹/l)	Acción
RAN > 1	Mantener la dosis.
RAN 0.5 a 1	Interrumpir el tratamiento con RoActemra. Cuando el RAN aumente > 1 x 10 ⁹ /l restablecer el tratamiento con RoActemra.
RAN < 0.5	Interrumpir el tratamiento con RoActemra. La decisión de suspender RoActemra en pacientes con AIJp por unos valores de laboratorio anómalos debe estar basada en la evaluación individual del médico para cada paciente.

- Bajo recuento de plaquetas

Valor de Laboratorio (células x 10³/μl)	Acción
50 a 100	Si procede, modificar la dosis de la medicación concomitante de MTX. Interrumpir el tratamiento con RoActemra. Cuando el recuento de plaquetas sea > 100 x 10 ³ /μl restablecer el tratamiento con RoActemra.
< 50	Interrumpir el tratamiento con RoActemra. La decisión de suspender RoActemra en pacientes con AIJp por unos valores de laboratorio anómalos debe estar basada en la evaluación individual del médico para cada paciente.

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

Los datos disponibles indican que la mejoría clínica se observa a las 12 semanas de iniciar el tratamiento con RoActemra. Se debe reconsiderar cuidadosamente continuar el tratamiento en un paciente que no ha mostrado mejoría en este periodo de tiempo.

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

Insuficiencia renal: No se requiere ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve. RoActemra no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia renal de moderada a grave (ver sección 5.2). La función renal debe ser estrechamente vigilada en estos pacientes.

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

Forma de administración

Tras dilución, RoActemra debe ser administrado como perfusión intravenosa durante una hora tanto para pacientes con AR como para pacientes AIJs y para pacientes con AIJp.

Pacientes con AR, AIJs y AIJp con peso ≥ 30kg

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

Para consultar las instrucciones de dilución del medicamento antes de la administración ver sección 6.6.

Pacientes con AIJs y con AIJp con peso < 30kg

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

Para consultar las instrucciones de dilución del medicamento antes de la administración ver sección 6.6.

4.3 **Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Infecciones graves y activas (ver sección 4.4).

4.4 **Advertencias y precauciones especiales de empleo**

Trazabilidad

Para mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, la marca del medicamento y el número de lote administrado debe estar claramente registrado (o declarado) en la historia clínica del paciente.

Infecciones

Se han notificado infecciones graves y en algunos casos mortales en pacientes que reciben agentes inmunosupresores incluido RoActemra (ver sección 4.8 Reacciones adversas). No debe iniciarse el tratamiento con RoActemra en pacientes con infecciones activas (ver sección 4.3). Se debe interrumpir la administración de RoActemra si un paciente desarrolla una infección grave, hasta que la infección esté controlada (ver sección 4.8). Los profesionales sanitarios deben tener precaución cuando consideren el uso de RoActemra en pacientes con un historial de infecciones recurrentes o crónicas o con procesos subyacentes (p. ej., diverticulitis, diabetes y enfermedad pulmonar intersticial) que puedan predisponer a los pacientes a infecciones.

Se recomienda estar alerta para la detección oportuna de infecciones graves en pacientes que reciben tratamientos biológicos para la artritis reumatoide de moderada a grave AIJs o AIJp, ya que los signos y síntomas de la inflamación aguda pueden reducirse, debido a la supresión de la reacción de fase aguda. Cuando se evalúe una potencial infección en un paciente hay que tener en cuenta los efectos de tocilizumab sobre la proteína C reactiva (PCR), neutrófilos y los signos y síntomas de la infección. Se deben dar instrucciones precisas a los pacientes (incluidos niños pequeños con AIJs o AIJp que pueden ser menos capaces de comunicar sus síntomas) y a los padres o cuidadores de los pacientes con AIJs o AIJp para que contacten inmediatamente con su profesional sanitario cuando aparezca cualquier síntoma que sugiera infección, para asegurar una evaluación rápida y un tratamiento adecuado.

Tuberculosis

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

Se debe dar instrucciones a los pacientes para que acudan al médico si se presentan signos y síntomas (por ejemplo, tos persistente, debilidad / pérdida de peso, fiebre baja) que puedan sugerir una infección por tuberculosis, se produzca durante o después del tratamiento con RoActemra.

Reactivación viral

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

Complicaciones de la diverticulitis

Se han notificado casos poco frecuentes de perforaciones diverticulares como complicaciones de una diverticulitis. RoActemra en pacientes con AR (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 inexplicable en los hábitos intestinales con fiebre deben ser evaluados rápidamente para la identificación precoz de diverticulitis, que puede asociarse con perforación gastrointestinal.

Reacciones de hipersensibilidad

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad graves asociadas a la perfusión de RoActemra (ver sección 4.8). Estas reacciones pueden ser más graves y potencialmente mortales en pacientes que han experimentado reacciones de hipersensibilidad durante perfusiones previas, incluso si han recibido premedicación con esteroides y antihistamínicos. Debe estar disponible un tratamiento adecuado para su uso inmediato en el caso de que se produjese una reacción anafiláctica durante el tratamiento de RoActemra. Si se produce una reacción anafiláctica u otra hipersensibilidad grave/reacción grave relacionada con la perfusión, el tratamiento de RoActemra debe interrumpirse inmediatamente y ser suspendido definitivamente.

Enfermedad hepática activa e insuficiencia hepática

El tratamiento con RoActemra, especialmente cuando se administra simultáneamente con MTX, puede estar asociado a elevaciones de las transaminasas hepáticas, por tanto, debe tenerse precaución al valorar el tratamiento de pacientes con enfermedad hepática activa o insuficiencia hepática, (ver sección 4.2 y 4.8).

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

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

En pacientes con AR 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 RoActemra.

En pacientes AIJ y AIJp se deben vigilar los niveles de ALT y AST en el momento de la segunda perfusión y posteriormente de acuerdo con las buenas prácticas clínicas, ver sección 4.2.

Efectos hematológicos

Se han producido descensos de los recuentos de neutrófilos y plaquetas después del tratamiento con tocilizumab 8 mg/kg en combinación con metotrexato (ver sección 4.8). El riesgo de neutropenia puede aumentar en pacientes que han sido previamente tratados con antagonistas del TNF.

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

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

En pacientes con AR el recuento de neutrófilos y plaquetas debe vigilarse de 4 a 8 semanas después del comienzo del tratamiento y posteriormente, siguiendo las recomendaciones de la práctica clínica habitual. Para las modificaciones de la dosis, basadas en RAN y recuento de plaquetas ver sección 4.2.

En pacientes con AIJs y con AIJp el recuento de neutrófilos y plaquetas deben ser vigilados en el momento de la segunda perfusión y posteriormente siguiendo las recomendaciones de las buenas prácticas clínicas, ver sección 4.2

Parámetros lipídicos

En los pacientes tratados con tocilizumab se han observado aumentos de parámetros lipídicos incluido colesterol total, lipoproteínas de baja densidad (LDL), lipoproteínas de alta densidad (HDL), y triglicéridos (ver sección 4.8). En la mayoría de los pacientes no hubo aumento del índice aterogénico, y el aumento del colesterol total, respondió al tratamiento con agentes hipolipemiantes.

En pacientes con AIJs, AIJp y AR de 4 a 8 semanas después del inicio del tratamiento con RoActemra, debe realizarse una evaluación de los parámetros lipídicos. Los pacientes deben tratarse de acuerdo con las directrices clínicas locales para el manejo de la hiperlipidemia.

Trastornos neurológicos

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

Tumores malignos

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

Vacunación

No deben administrarse vacunas vivas o vivas atenuadas simultáneamente con RoActemra, porque no se ha establecido la seguridad clínica. En un estudio, abierto, aleatorizado en pacientes adultos con AR tratados con RoActemra y metotrexato lograron una respuesta eficaz a: la vacuna neumocócica polisacárida 23 valente y a la vacuna del toxoide tetánico, que fue comparable a la respuesta observada en pacientes tratados con metotrexato sólo. Se recomienda que todos los pacientes, especialmente los de AIJs y AIJp, estén al día con su vacunación de acuerdo con los actuales calendarios de vacunación antes de comenzar el tratamiento con RoActemra. El intervalo entre la iniciación del tratamiento con RoActemra y la administración de vacunas vivas debe estar de acuerdo con las guías actuales de vacunación de agentes inmunosupresores.

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 RoActemra con antagonistas del TNF u otros tratamientos biológicos para la artritis reumatoide ni para AIJs ni para AIJp. No se recomienda el uso de RoActemra 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.

Población pediátrica

Pacientes con AIJs

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

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

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

Los análisis farmacocinéticos de la población no revelaron ningún efecto en el aclaramiento de tocilizumab con MTX, anti-inflamatorios no esteroideos (AINEs) o corticosteroides.

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

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

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

Cuando se comienza o se detiene el tratamiento con tocilizumab, se debe vigilar a los pacientes que toman medicamentos que se ajustan individualmente y se metabolizan mediante CYP450 3A4, 1A2, 2C9 o (p. ej., metilprednisolona, dexametasona, (con la posibilidad de padecer el síndrome de abstinencia de los glucocorticoides orales), atorvastatina, antagonistas del canal del calcio, teofilina, warfarina, fenprocumona, 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 enzima CYP450 podría persistir durante varias semanas después de suspender el tratamiento.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante y hasta 3 meses después del tratamiento.

Embarazo

No hay datos suficientes acerca del uso de tocilizumab en mujeres embarazadas. Un estudio en animales ha mostrado un aumento del riesgo de aborto espontáneo / muerte embriofetal a una dosis alta (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo potencial en los seres humanos.

RoActemra no se debe utilizar durante el embarazo, salvo que sea claramente necesario.

Lactancia

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

Fertilidad

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

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de RoActemra sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña (ver sección 4.8, mareos).

4.8 Reacciones adversas

Pacientes con AR

Resumen del perfil de seguridad

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

Las reacciones adversas más graves fueron infecciones graves, complicaciones de la diverticulitis, y reacciones de hipersensibilidad.

Pacientes con AR

La seguridad de RoActemra ha sido estudiada en 4 estudios controlados con placebo (estudios II, III, IV y V), un estudio con MTX como control (estudio I) y sus fases de extensión (ver sección 5.1).

El periodo controlado doble ciego fue de 6 meses en cuatro estudios (estudio I, III, IV y V) y de hasta 2 años en otro estudio (estudio II). En los estudios controlados doble ciego, 774 pacientes recibieron tocilizumab 4 mg/kg en combinación con MTX, 1870 pacientes recibieron tocilizumab 8 mg/kg en combinación con MTX u otros FAMEs y 288 pacientes recibieron tocilizumab 8 mg/kg en monoterapia.

La población expuesta a largo plazo incluye a todos los pacientes que recibieron al menos una dosis de tocilizumab en los estudios controlados y doble ciego o en las fases abiertas de los estudios de extensión. De los 4009 pacientes expuestos, 3577 recibieron tratamiento durante al menos 6 meses, 3296 durante al menos 1 año, 2806 recibieron tratamiento durante al menos 2 años y 1222 durante 3 años.

Tabla de reacciones adversas

Los RAFs enumerados en la Tabla 1 se presentan según la clasificación por órganos y sistemas y frecuencias. Las frecuencias se definen de la siguiente manera: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($> 1/10.000$ a $< 1/1.000$) o muy raras ($< 1/10.000$). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 1. Resumen de las RAFs que se producen en pacientes con artritis reumatoide que reciben tratamiento con tocilizumab como monoterapia o en combinación con MTX u otros FAMEs en el periodo controlado doble ciego

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes
Infecciones e infestaciones	Infección de las vías respiratorias superiores	Celulitis, Neumonía, Herpes simple oral, Herpes zoster	Diverticulitis
Trastornos digestivos		Dolor abdominal, Ulceración oral, Gastritis	Estomatitis, úlcera gástrica
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Erupción, Prurito, Urticaria	
Trastornos del sistema nervioso		Cefalea, Mareos	
Exploraciones complementarias		Elevación de las transaminasas hepáticas, Aumento de peso, Elevación de la bilirrubina total*	
Trastornos vasculares		Hipertensión	
Trastornos de la sangre y el sistema linfático		Leucopenia, Neutropenia	
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Hipercolesterolemia*		Hipertrigliceridemia
Trastornos Generales y en el lugar de administración		Edema periférico, Reacciones de hipersensibilidad	
Trastornos oculares		Conjuntivitis	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Tos, Disnea	
Trastornos renales			Nefrolitiasis
Trastornos endocrinos			Hipotiroidismo

* Incluida las elevaciones obtenidas como parte de la monitorización de rutina del laboratorio (ver texto más abajo)

Infecciones

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

En los ensayos clínicos controlados de 6 meses, la tasa de todas las infecciones graves comunicadas con tocilizumab 8 mg/kg más FAMEs fue de 5,3 acontecimientos por 100 pacientes-años de exposición comparada con 3,9 acontecimientos por 100 pacientes-años de exposición en el grupo de

placebo más FAMEs. En el estudio de monoterapia, la tasa de infecciones graves fue de 3,6 acontecimientos por 100 pacientes-años de exposición en el grupo de tocilizumab y 1,5 acontecimientos por 100 pacientes-años de exposición en el grupo de MTX.

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

Enfermedad Pulmonar Intersticial

El deterioro de la función pulmonar puede aumentar el riesgo de desarrollo de infecciones. Durante la comercialización se han notificado casos de enfermedad pulmonar intersticial (incluyendo neumonía, y fibrosis pulmonar) alguno de los cuales fue mortal.

Perforación Gastrointestinal

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

Reacciones a la perfusión

En los estudios controlados de 6 meses se notificaron acontecimientos adversos asociados a perfusión (acontecimientos seleccionados que se producen durante o dentro de las 24 horas después de la perfusión) el 6,9 % de los pacientes en el grupo de tocilizumab 8 mg/kg más FAMEs y el 5,1 % de los pacientes del grupo placebo más FAMEs. Los acontecimientos notificados durante la perfusión fueron fundamentalmente episodios de hipertensión; los acontecimientos notificados en el plazo de 24 horas desde la terminación de una perfusión fueron cefalea y reacciones cutáneas (erupción, urticaria). Estos acontecimientos no fueron limitantes para el tratamiento.

La tasa de reacciones anafilácticas (que se produjeron en un total de 8/4.009 pacientes, 0,2 %) fue varias veces más elevada con la dosis de 4 mg/kg que con la de 8 mg/kg. Se notificaron reacciones de hipersensibilidad clínicamente significativas asociadas a tocilizumab y que precisaron suspensión del tratamiento en un total de 56 de 4.009 pacientes (1,4%) tratados con tocilizumab durante los estudios clínicos controlados y abiertos. Estas reacciones se observaron generalmente de la segunda a la quinta perfusión de tocilizumab (ver sección 4.4). Se ha notificado una reacción de anafilaxia mortal durante el tratamiento con tocilizumab después de la autorización de comercialización (ver sección 4.4).

Inmunogenicidad

En ensayos clínicos controlados de 6 meses se ha estudiado un total de 2876 pacientes en cuanto a anticuerpos anti-tocilizumab. Cuarenta y seis pacientes (1,6 %) desarrollaron anticuerpos anti-tocilizumab de los cuales 6 tuvieron una reacción de hipersensibilidad asociada y médicamente significativa, que en cinco de los casos condujo a la retirada. Treinta pacientes (1,1 %) desarrollaron anticuerpos neutralizadores.

Anomalías hematológicas:

Neutrófilos

En los ensayos clínicos controlados de 6 meses se produjeron descensos de los recuentos de neutrófilos por debajo de $1 \times 10^9/l$ en el 3,4 % de los pacientes tratados con tocilizumab 8 mg/kg más FAMEs en comparación con $< 0,1$ % de los pacientes con placebo más FAMEs. Aproximadamente la mitad de los pacientes que desarrollaron $RAN < 1 \times 10^9/l$ lo hicieron en el plazo de 8 semanas después de comenzar el tratamiento. Se notificaron descensos por debajo de $0,5 \times 10^9/l$ en el 0,3 % de los

pacientes que recibieron tocilizumab 8 mg/kg más FAMEs. Se han notificado casos de infecciones con neutropenia.

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

Plaquetas

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

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

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

Elevaciones de las transaminasas hepáticas

Durante los ensayos clínicos controlados de 6 meses se observaron elevaciones transitorias de ALT / AST > 3 x LSN en el 2,1 % de los pacientes con tocilizumab 8 mg/kg en comparación con el 4,9 % de los pacientes con MTX y en el 6,5 % de los pacientes que recibieron 8 mg/kg de tocilizumab más FAMEs en comparación con el 1,5 % de los pacientes con placebo más FAMEs.

La adición de fármacos potencialmente hepatotóxicos (p. ej., MTX) a la monoterapia con tocilizumab produjo aumento de la frecuencia de estas elevaciones. Se observaron elevaciones de ALT / AST > 5 x LSN en el 0,7 % de los pacientes en monoterapia con tocilizumab y en el 1,4 % de los pacientes con tocilizumab más FAME, la mayoría de los cuales abandonaron de forma permanente el tratamiento con tocilizumab. Estas elevaciones no se asociaron a un aumento clínicamente relevante de la bilirrubina directa, ni se asociaron a pruebas clínicas de hepatitis o deterioro hepático. Durante un periodo controlado doble ciego la incidencia de niveles de bilirrubina indirecta por encima del límite superior normal, obtenidos como un parámetro de rutina de laboratorio, es de 6,2% en pacientes tratados con 8 mg/kg de tocilizumab + FAMEs. Un total de 5,8% de pacientes sufrieron una elevación de los niveles de bilirrubina indirecta de > 1 a 2 x LSN y 0,4% tuvieron una elevación de > 2 x LSN.

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

Parámetros lipídicos

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

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

Tumores malignos

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

Reacciones Cutáneas

Se han notificado muy raramente casos de Síndrome de Stevens-Johnson ocurridos tras la comercialización.

Población pediátrica

Más abajo se indica la seguridad de tocilizumab en la población pediátrica con AIJs y AIJp. En general en los pacientes con AIJs y AIJp, las RAMs fueron de una clase similar a las observadas en los pacientes con AR, ver sección 4.8.

Las RAMs en pacientes con AIJs y AIJp tratados con tocilizumab se enumeran a continuación en la Tabla 2, se presentan según la clasificación por órganos del sistema y frecuencias. Las frecuencias se definen de la siguiente manera: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) o poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$).

Tabla 2: Resumen de las RAMs que se producen en pacientes con AIJs y AIJp que reciben tratamiento con tocilizumab como monoterapia o en combinación con MTX.

Sistema de clasificación de órganos	PT	Frecuencia		
		Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes
Infecciones e infestaciones				
	Infección de las vías respiratorias superiores	AIJp, AIJs		
	Nasofaringitis	AIJp, AIJs		
Trastornos gastrointestinales				
	Náuseas		AIJp	
	Diarrea		AIJp, AIJs	
Trastornos Generales y alteraciones en el lugar de administración				
	Reacciones relacionadas con la perfusión		AIJp ¹ , AIJs ²	
Trastornos del sistema nervioso				
	Dolor de cabeza	AIJp	AIJs	
Exploraciones complementarias				
	Elevación de las transaminasas hepáticas		AIJp	
	Descenso en el recuento de neutrófilos	AIJs	AIJp	
	Descenso en el recuento de plaquetas		AIJs	AIJp
	Aumento del colesterol		AIJs	AIJp

1. Eventos relacionados con las reacciones a la perfusión en los pacientes AIJp incluido pero no limitado a dolor de cabeza, náuseas e hipotensión

2. Eventos relacionados con las reacciones a la perfusión en los pacientes AIJs incluido pero no limitado a rash, urticaria, diarrea, malestar epigástrico, artralgias y dolor de cabeza

Pacientes con AIJp

La seguridad de tocilizumab en pacientes con AIJp se ha estudiado en 188 pacientes de 2 a 17 años de edad. El total de pacientes que recibieron tocilizumab fue de 184,4 pacientes-año. La frecuencia de RAMs en pacientes con AIJp puede verse en la tabla 2. Los tipos de RAMs en pacientes con AIJp fueron similares a las observadas en pacientes con AR y AIJs, ver sección 4.8. Comparado con la población adulta con artritis reumatoide, se notificaron con más frecuencia en AIJp, los eventos de

nasofaringitis, dolor de cabeza, náuseas, y disminución en el recuento de neutrófilos. Sin embargo, eventos como aumento del colesterol, fueron notificados menos frecuentemente en población con AIJp que en población adulta con artritis reumatoide.

Infecciones

La tasa de infecciones en la población total expuesta a tocilizumab fue de 163,7 por 100 pacientes años. Los acontecimientos más comunes observados fueron nasofaringitis e infecciones del tracto respiratorio superior. La tasa de infecciones graves fue numéricamente más alta en pacientes con peso <30 kg tratados con 10 mg/kg de tocilizumab (12,2 por 100 pacientes-años) comparada con pacientes con peso \geq 30 kg, tratados con 8 mg/kg de tocilizumab (4,0 por 100 pacientes-años). La incidencia de infecciones que conducen a interrupciones de la dosis fue también numéricamente superior en pacientes con peso < 30 kg tratados con 10 mg/kg de tocilizumab (21,4%) comparado con pacientes con peso \geq 30 kg, tratados con 8 mg/kg de tocilizumab (7,6%).

Reacciones a la perfusión

En pacientes con AIJp, las reacciones relacionadas con la perfusión se definen como todos los eventos ocurridos durante o en las 24 horas siguientes a la perfusión. En la población total expuesta a tocilizumab, 11 pacientes (5,9%) experimentaron reacciones a la perfusión durante la perfusión y 38 pacientes (20,2%) experimentaron un evento dentro de las 24 horas siguientes a la perfusión. Los eventos más comunes ocurridos durante la perfusión fueron dolor de cabeza, náuseas e hipotensión y dentro de las 24 horas siguientes a la perfusión fueron mareos e hipotensión. En general, las reacciones adversas al medicamento observadas durante o en las 24 horas siguientes a la perfusión fueron similares en naturaleza a aquellas observadas en pacientes con AR y con AIJs, ver sección 4.8.

No se han notificado reacciones de hipersensibilidad clínicamente significativas asociadas con tocilizumab que requiriesen interrupción del tratamiento.

Inmunogenicidad

Un paciente del grupo de peso <30 kg y 10 mg/kg desarrolló anticuerpos anti-tocilizumab positivos sin desarrollar reacción de hipersensibilidad y que posteriormente le condujo a la retirada del ensayo.

Neutrófilos

Durante la monitorización rutinaria en los valores de laboratorio en toda la población expuesta a tocilizumab, se observó una disminución en el recuento de neutrófilos por debajo de $1 \times 10^9/l$ en el 3,7% de los pacientes.

Plaquetas

Durante la monitorización rutinaria de los valores de laboratorio en toda la población expuesta a tocilizumab, el 1% de los pacientes tuvo una disminución en el recuento de plaquetas a $\leq 50 \times 10^3/\mu l$ sin episodios de sangrado asociados.

Elevación de las transaminasas hepáticas

Durante la monitorización rutinaria de los valores de laboratorio en toda la población expuesta a tocilizumab, una elevación en ALT o AST $\geq 3 \times$ LSN ocurrió en el 3,7% y en menos del 1% de los pacientes, respectivamente.

Parámetros lipídicos

Durante la monitorización rutinaria de los valores de laboratorio en toda la población expuesta a tocilizumab, el aumento de colesterol total $> 1,5 \times$ LSN hasta $2 \times$ LSN se dio en un paciente (0,5%) y el aumento en LDL $> 1,5 \times$ LSN hasta $2 \times$ LSN se dio en un paciente (0,5%).

Pacientes con AIJs

La seguridad de tocilizumab en AIJs se ha estudiado en 112 pacientes de 2 a 17 años de edad. En las 12 semanas de la fase controlada, doble ciego, 75 pacientes recibieron tratamiento con tocilizumab (8 mg/kg o 12mg/kg en base al peso corporal). Después de 12 semanas o en el momento de cambiar a tocilizumab, debido al empeoramiento de la enfermedad, los pacientes fueron tratados en la fase abierta de extensión en marcha.

En general, las reacciones adversas en pacientes AIJs fueron de una clase similar a las observadas en los pacientes con AR, ver sección 4,8. La frecuencia de reacciones adversas en pacientes AIJs está incluida en la Tabla 2. Comparado con la población adulta con artritis reumatoide, se notificaron con más frecuencia en pacientes con AIJs, nasofaringitis, disminución en el recuento de neutrófilos, aumento de las transaminasas hepáticas, y diarrea. Sin embargo eventos como aumento del colesterol, fueron menos frecuentemente notificados en población con AIJs que en población adulta con artritis reumatoide.

Infecciones

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

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

Reacciones a la perfusión

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

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

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

Inmunogenicidad

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

Neutrófilos

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

En la fase abierta de extensión en marcha, disminuyó el recuento de neutrófilos por debajo de $1 \times 10^9/l$ en un 15% de los pacientes del grupo de tocilizumab.

Plaquetas

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

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

Elevación en las transaminasas hepáticas

Durante la monitorización de los valores de laboratorio en las 12 semanas de la fase controlada, el aumento en ALT o AST ≥ 3 x LSN fue de un 5% y un 3% respectivamente en el grupo de tocilizumab y un 0% en el grupo de placebo.

En la fase abierta de extensión en marcha, el aumento de ALT o AST ≥ 3 x LSN fue de un 12% y un 4% respectivamente en el grupo de tocilizumab.

Inmunoglobulina G

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

Parámetros lipídicos

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

En la fase abierta de extensión en marcha, el patrón y la incidencia en la elevación en los parámetros lipídicos permanecen constantes con los datos obtenidos en la fase de las 12 semanas.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

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

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

Población pediátrica

No se han observado casos de sobredosis en población pediátrica.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

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

Mecanismo de acción

Tocilizumab se une específicamente a los receptores de IL-6 tanto solubles como unidos a membranas (IL-6Rs e IL-6Rm). Se ha demostrado que tocilizumab inhibe la señalización mediada por IL-6Rs e IL-6Rm. La IL-6 es una citocina proinflamatoria pleiotrópica producida por diversos tipos celulares incluidas células T y B, los monocitos y los fibroblastos. La IL-6 participa en diversos procesos

fisiológicos como la activación de los linfocitos T, la inducción de secreción de inmunoglobulina, la inducción de síntesis hepática de proteínas de la fase aguda y la estimulación de la hemopoiesis. Se ha implicado a la IL-6 en la patogenia de enfermedades como enfermedades inflamatorias, osteoporosis y neoplasias.

Pacientes con AR

Efectos farmacodinámicos

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

En voluntarios sanos a los que se administró tocilizumab a dosis de 2 a 28 mg/kg, el recuento absoluto de neutrófilos disminuyó a su nivel más bajo trascurridos de 3 a 5 días tras la administración. Posteriormente los niveles de neutrófilos se recuperaron hasta el valor basal de una manera dosis dependiente. Los pacientes con artritis reumatoide han mostrado un patrón similar en el recuento absoluto de neutrófilos tras la administración con tocilizumab (ver sección 4.8).

Eficacia clínica y seguridad

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

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

En el ensayo I se evaluaron 673 pacientes que no habían sido tratados con MTX en los seis meses previos a la aleatorización y que no habían suspendido el tratamiento previo con MTX como consecuencia de efectos tóxicos clínicamente importantes o falta de respuesta. La mayoría (67 %) de los pacientes no habían recibido nunca MTX. Se administraron dosis de 8 mg/kg de tocilizumab cada cuatro semanas como monoterapia. El grupo de comparación recibió MTX semanal (dosis ajustada desde 7,5 mg a un máximo de 20 mg por semana durante un período de ocho semanas).

En el ensayo II, un estudio de dos años con análisis planificados en las semanas 24, 52 y 104, se evaluaron 1196 pacientes con una respuesta clínica inadecuada a MTX. Se administraron dosis de 4 u 8 mg/kg de tocilizumab o placebo cada cuatro semanas como terapia ciega durante 52 semanas en combinación con MTX estable (de 10 mg a 25 mg semanales). Después de 52 semanas todos los pacientes pudieron recibir tratamiento abierto con tocilizumab 8mg/kg. De los pacientes que completaron el estudio, el 86% de los que inicialmente fueron asignados al brazo placebo + MTX recibieron tratamiento abierto con tocilizumab 8mg/kg en el segundo año. El objetivo primario en la semana 24 fue la proporción de pacientes que alcanzaron respuesta ACR20. En la semana 52 y 104, los objetivos co-primarios fueron la prevención del daño articular y la mejora de la función física.

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

En el ensayo IV se evaluaron 1220 pacientes con una respuesta inadecuada a un tratamiento reumatológico instaurado, con uno o más FAMEs. Se administraron dosis de 8 mg/kg de tocilizumab o placebo cada cuatro semanas, en combinación con FAMEs estables.

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

Respuesta clínica

En todos los ensayos, los pacientes tratados con tocilizumab 8 mg/kg tuvieron unas tasas de respuesta en ACR 20, 50 y 70 significativamente mayores a los 6 meses que los controles (ver Tabla 3). En el estudio I, se demostró la superioridad de tocilizumab 8 mg/kg frente al comparador activo MTX.

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

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

Los pacientes de los estudios I-V tenían un nivel medio de actividad de la enfermedad DAS 28 6,5-6,8 al inicio. Se observó una reducción significativa (mejoría media), del nivel inicial DAS28 3,1- 3,4 en los pacientes tratados con tocilizumab frente a los pacientes control (1,3-2,1). La proporción de pacientes que alcanzaron una remisión clínica DAS28 (DAS28<2,6), a las 24 semanas, fue significativamente mayor en los pacientes que recibieron tocilizumab (28 - 34 %) comparado con los pacientes del control (1 - 12 %). En el ensayo II, un 65 % de los pacientes alcanzaron un DAS28< de 2,6 a la semana 104, comparado con un 48% que lo alcanzó a la semana 52 y un 33 % que lo alcanzó en la semana 24.

En un análisis conjunto de los estudios II, III y IV, la proporción de pacientes que alcanzaron una respuesta ACR20, 50 y 70 fue significativamente mayor (59 % frente al 50 %, 37 % frente a 27 %, 18 % frente al 11 %, respectivamente) en el grupo de tocilizumab 8 mg/kg más FAMEs frente al grupo tratado con tocilizumab 4 mg/kg más FAMEs ($p < 0,03$). De forma similar, la proporción de pacientes que alcanzaron remisión en el DAS28 (DAS28 < 2,6) fue significativamente mayor (31 % frente al 16 %, respectivamente) en los pacientes que recibieron tocilizumab 8 mg/kg más FAME que en pacientes que reciben tocilizumab 4 mg/kg más FAME ($p < 0,0001$).

Tabla 3. Respuestas ACR en ensayos controlados con placebo / MTX / FAMEs (Porcentaje de pacientes)

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

TCZ -Tocilizumab

MTX - Metotrexato

PBO -Placebo

FAME - Fármaco Antirreumático Modificador de la Enfermedad

** - $p < 0,01$, TCZ VS PBO + MTX/ FAME

*** - $p < 0,0001$, TCZ VS PBO + MTX/ FAME

Respuesta clínica mayor

Después de 2 años de tratamiento con tocilizumab y metotrexato, el 14 % de los pacientes alcanzaron una respuesta clínica mayor (mantenimiento de la respuesta ACR 70 durante 24 semanas o más).

Respuesta radiográfica

En el ensayo II, en pacientes con una respuesta inadecuada a MTX, se evaluó radiográficamente la inhibición del daño articular estructural y se expresó como un cambio en la escala de Sharp modificada y sus componentes, la puntuación de erosión y la puntuación de estrechamiento del espacio articular. Se demostró inhibición del daño estructural articular con una progresión radiográfica significativamente menor en los pacientes que recibieron tocilizumab en comparación con el control (ver Tabla 4).

En la extensión abierta del estudio II la inhibición de la progresión del daño estructural en los pacientes tratados con tocilizumab más MTX se mantuvo en el segundo año de tratamiento. En la semana 104 el cambio medio desde la basal en el índice total Sharp-Genant fue significativamente menor en los pacientes del brazo tocilizumab 8 mg/kg más MTX ($p < 0.0001$) que en los del brazo placebo más MTX.

Tabla 4. Cambios radiográficos medios en 52 semanas en el estudio II

	PBO + MTX (+TCZ desde la semana 24) N = 393	TCZ 8 mg/kg + MTX N = 398
Puntuación total de Sharp-Genant	1,13	0,29*
Puntuación de erosión	0,71	0,17*
Puntuación de EEA	0,42	0,12**

PBO -Placebo

MTX - Metotrexato

TCZ - Tocilizumab

EEA - Estrechamiento del espacio articular

* - $p \leq 0,0001$, TCZ vs PBO + MTX

** - $p < 0,005$, TCZ vs PBO + MTX

Tras 1 año de tratamiento con tocilizumab más MTX, el 85 % de los pacientes (n=348) no presentaron progresión del daño estructural, definido por un cambio en el índice total de Sharp de cero o menos, comparado con el 67 % de los pacientes tratados con placebo más MTX (n=290) ($p \leq 0.0001$). Esto se mantuvo consistente tras 2 años de tratamiento (83 %; n= 353). El noventa y tres por ciento (93 %; n=271) de los pacientes no presentaron progresión entre la semana 52 y la semana 104.

Resultados relacionados con la salud y la calidad de vida

Los pacientes tratados con tocilizumab comunicaron una mejora en todos los resultados notificados (Cuestionario de evaluación de la salud. Índice de Discapacidad (HAQ-DI), Formulario corto 36 (SF-36) y Evaluación funcional del tratamiento de enfermedades crónicas. Se observaron mejoras estadísticamente significativas en las puntuaciones de HAQ-DI en pacientes tratados con RoActemra en comparación con los pacientes tratados con FAMEs. Durante el periodo abierto del estudio II, la mejora de la función física se ha mantenido hasta los 2 años. En la semana 52, el cambio medio en HAQ-DI fue de -0,58 en el grupo de tocilizumab 8mg/kg más MTX comparado con -0,39 del grupo placebo más MTX. El cambio medio en HAQ-DI se mantuvo a la semana 104 en el grupo tocilizumab 8 mg/kg más MTX (-0,61).

Niveles de hemoglobina

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

Tocilizumab versus adalimumab en monoterapia

En el ensayo VI (WA19924), un ensayo doble ciego de 24 semanas que comparó tocilizumab en monoterapia con adalimumab en monoterapia, se evaluó a 326 pacientes con AR que eran intolerantes a MTX o donde el tratamiento continuado con MTX se consideraba inapropiado (incluyendo respondedores inadecuados a MTX). Los pacientes en el brazo de tocilizumab recibieron una perfusión intravenosa (IV) de tocilizumab (8 mg/kg) cada 4 semanas (q4w) y una inyección subcutánea (SC) de placebo cada 2 semanas (q2w). Los pacientes en el brazo de adalimumab recibieron una inyección SC de adalimumab (40 mg) cada 2 semanas (q2w) más una perfusión IV de placebo cada 4 semanas (q4w).

Se observó un efecto de tratamiento superior, estadísticamente significativo de tocilizumab sobre adalimumab, en el control de la actividad de la enfermedad, desde el valor basal a la semana 24, para la variable primaria cambio en DAS28 y para todas las variables secundarias (ver Tabla 5).

Tabla 5: Resultados de eficacia para el ensayo VI (WA19924)

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

^a El valor de p está ajustado por región y duración de AR para todas las variables y adicionalmente todos los valores basales para todas las variables.

^b Imputación de no respondedores usado para datos que faltan. Multiplicidad controlada usando el procedimiento de Bonferroni-Holm.

El perfil clínico global de acontecimientos adversos fue similar entre tocilizumab y adalimumab. La proporción de pacientes con acontecimientos adversos graves fue equilibrada entre los grupos de tratamiento (tocilizumab 11,7 % vs. Adalimumab 9,9 %). Las reacciones adversas a medicamentos en el brazo de tocilizumab fueron consistentes con el perfil de seguridad conocido de tocilizumab y la frecuencia de las reacciones adversas notificadas fue similar en comparación con la Tabla 1. Se notificó en el brazo de tocilizumab una mayor incidencia de infecciones e infestaciones (48 % vs 42 %), sin diferencias en la incidencia de infecciones graves (3,1 %). Ambos tratamientos en estudio indujeron el mismo patrón de cambios en los parámetros de seguridad del laboratorio (disminución en neutrófilos y recuento de plaquetas, aumento en ALT, AST y lípidos), sin embargo, la magnitud del cambio y la frecuencia de fuertes anomalías fue superior con tocilizumab en comparación con adalimumab. Cuatro pacientes (2,5 %) en el brazo de tocilizumab y dos pacientes (1,2 %) en el brazo de adalimumab experimentaron una disminución en el recuento de neutrófilos de grado 3 ó 4 según los Criterios de Toxicidad Común (CTC). Once pacientes (6,8 %) en el brazo de tocilizumab y cinco pacientes (3,1 %) en el brazo de adalimumab experimentaron un incremento de las ALT de grado 2 o superior según CTC. El incremento medio de LDL desde el valor basal fue 0,64 mmol/l (25 mg/dl) para pacientes en el brazo de tocilizumab y 0,19 mmol/l (7 mg/dl) para pacientes en el brazo de adalimumab. La seguridad observada en el brazo de tocilizumab fue consistente con el perfil de seguridad conocido de tocilizumab y no se observaron reacciones adversas al medicamento nuevas ni inesperadas (ver Tabla 1).

Pacientes sin tratamiento previo con MTX, AR precoz

El ensayo VII, un estudio de 2 años de duración con el análisis primario previsto en la semana 52, evaluó a 1162 pacientes adultos con AR temprana de moderada a grave no tratados previamente con MTX (duración media de la enfermedad \leq 6 meses). Aproximadamente el 20% de los pacientes habían recibido tratamiento previo con FAMES distintos a MTX. Este estudio evaluó la eficacia en la reducción de los signos y síntomas y la tasa de progresión del daño articular de tocilizumab IV 4 u 8 mg/kg en combinación con MTX cada 4 semanas, frente tocilizumab IV 8 mg/kg en monoterapia y frente a MTX en monoterapia, hasta la semana 104. La variable primaria fue la proporción de pacientes que lograron la remisión DAS28 en la semana 24 (DAS28 < 2,6). La variable principal se alcanzó con una proporción significativamente mayor de pacientes en el grupo de tocilizumab 8 mg/kg + MTX y en el grupo de tocilizumab en monoterapia comparado con el grupo de MTX en monoterapia. El grupo de pacientes tratados con tocilizumab 8mg/kg+MTX también mostró una diferencia estadísticamente significativa en los resultados de las variables secundarias. Se observó una mayor respuesta en todas las variables secundarias para tocilizumab 8 mg/kg en monoterapia comparado con MTX monoterapia, incluido los resultados radiográficos. En este estudio, se analizó también la remisión ACR/EULAR (Boolean e Index) en las variables exploratorias y las respuestas más altas se observaron en los grupos de tocilizumab. Los resultados del estudio VII se muestran en la Tabla 6.

Tabla 6: Resultados de Eficacia para el ensayo VII (WAI9926) para pacientes sin tratamiento previo con MTX, AR precoz

		TCZ 8 mg/kg + MTX N=290	TCZ 8 mg/kg + placebo N=292	TCZ 4 mg/kg + MTX N=288	Placebo + MTX N=287	
VARIABLES PRIMARIAS						
Remisión DAS28						
	Semana 24	n (%)	130 (44,8)***	113 (38,7)***	92 (31,9)	43 (15,0)
VARIABLES SECUNDARIAS PRINCIPALES						
Remisión DAS 28						
	Semana 52	ACR n (%)	142 (49,0)***	115 (39,4)	98 (34,0)	56 (19,5)
		(%)				
	Semana 24	ACR20, n (%)	216 (74,5)*	205 (70,2)	212 (73,6)	187 (65,2)
		ACR50, n (%)	165 (56,9)**	139 (47,6)	138 (47,9)	124 (43,2)
		ACR70, n (%)	112 (38,6)**	88 (30,1)	100 (34,7)	73 (25,4)
	Semana 52	ACR20, n (%)	195 (67,2)*	184 (63,0)	181 (62,8)	164 (57,1)
		ACR50, n (%)	162 (55,9)**	144 (49,3)	151 (52,4)	117 (40,8)
		ACR70, n (%)	125 (43,1)**	105 (36,0)	107 (37,2)	83 (28,9)
HAQ-DI (la media ajustada cambia respecto a la inicial)						
	Semana 52		-0,81*	-0,67	-0,75	-0,64
VARIABLES RADIOGRÁFICAS (media ajustada respecto a la inicial)						
	Semana 52	mTSS	0,08***	0,26	0,42	1,14
		Puntuación de Erosión	0,05**	0,15	0,25	0,63
		JSN	0,03	0,11	0,17	0,51
	No progresion radiográfica n (%) (cambios respecto al inicial en mTSS of ≤0)		226 (83)‡	226 (82)‡	211 (79)	194 (73)
VARIABLES EXPLORATORIAS						
	Semana 24: ACR/EULAR Remisión Boolean, n (%)		47 (18,4)‡	38 (14,2)	43 (16,7)‡	25 (10,0)
	ACR/EULAR Remisión Index, n (%)		73 (28,5)‡	60 (22,6)	58 (22,6)	41 (16,4)
	Semana 52: ACR/EULAR Remisión Boolean, n (%)		59 (25,7)‡	43 (18,7)	48 (21,1)	34 (15,5)
	ACR/EULAR Remisión Index, n (%)		83 (36,1)‡	69 (30,0)	66 (29,3)	49 (22,4)

mTSS - Índice Total Sharp modificado
JSN - Estrechamiento del espacio articular

Todas las comparaciones de eficacia vs Placebo + MTX. ***p≤0,0001; **p<0,001; *p<0,05; ‡p < 0,05 vs. Placebo + MTX, la variable fue exploratoria (no incluida en la jerarquía del test estadístico, por lo que no ha sido controlada por la multiplicidad)

Población pediátrica

Pacientes con AIJs

Eficacia clínica

La eficacia de tocilizumab para el tratamiento de AIJs activa fue evaluada en un ensayo de 12 semanas de duración, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, con grupos paralelos y de dos brazos. Los pacientes incluidos en el ensayo tenían una duración de la enfermedad de al menos 6 meses de enfermedad activa, pero sin haber experimentado un brote agudo que requiriese una dosis de

corticosteroides de más de 0,5 mg/kg de prednisona o equivalente. No se ha investigado la eficacia para el tratamiento del síndrome de activación de los macrófagos.

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

Respuesta clínica

El objetivo primario fue la proporción de pacientes con al menos un 30 % de mejoría en el JIA ACR (respuesta ACR 30 en AIJ) en la semana 12 y sin fiebre (registro de temperatura no $\geq 37.5^{\circ}\text{C}$ en los últimos 7 días). El 85 % de los pacientes tratados con tocilizumab (64/75) y el 24 % de los pacientes tratados con placebo alcanzaron este objetivo. Estas proporciones fueron significativamente diferentes ($p < 0,0001$)

El porcentaje de pacientes que mejoró el ACR AIJ 30, 50, 70, 90 se muestra en la tabla 7

Tabla 7. Respuestas ACR en AIJ rangos a las 12 semanas (% pacientes)

Respuesta Rango	Tocilizumab N = 75	Placebo N = 37
AIJ ACR 30	90,7 % ¹	24,3 %
AIJ ACR 50	85,3 % ¹	10,8 %
AIJ ACR 70	70,7 % ¹	8,1 %
AIJ ACR 90	37,3 % ¹	5,4 %

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

Efectos sistémicos

De los pacientes tratados con tocilizumab, el 85 % que habían tenido fiebre al inicio debida a su AIJ estaban sin fiebre (ningún registro de temperatura $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$ en los últimos 14 días) en la semana 12 frente a un 21 % de los pacientes tratados con placebo ($p < 0,0001$).

Para pacientes tratados con tocilizumab, el cambio medio ajustado en la escala del dolor VAS, después de 12 semanas de tratamiento con tocilizumab, fue de 41 puntos en una escala de 0 a 100, comparado con una reducción de un 1 para pacientes tratados con placebo ($p < 0,0001$).

Disminución en corticosteroides

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

Resultados relacionados con la salud y la calidad de vida

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

Parámetros de laboratorio

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

Pacientes con AIJp

Eficacia clínica

Se ha evaluado la eficacia de tocilizumab en el ensayo WA19977 que consta de 3 partes, incluyendo una extensión abierta en niños con AIJp activa. La Parte I consistió en un periodo de introducción de tratamiento activo con tocilizumab de 16 semanas de duración (n=188), seguido por la Parte II, un periodo de retirada de 24 semanas de duración, doble ciego y controlado por placebo (n=163) y una Parte III, periodo abierto de 64 semanas. En la parte 1, los pacientes elegibles ≥ 30 kg recibieron 8 mg/kg de tocilizumab IV cada 4 semanas, durante 4 dosis. Los pacientes <30 kg fueron aleatorizados 1:1 para recibir tocilizumab 8 mg/kg o 10 mg/kg IV cada 4 semanas, durante 4 dosis. Los pacientes que completaron la Parte I del ensayo y alcanzaron al menos una respuesta ACR30 JIA en la semana 16 en comparación con la respuesta basal fueron elegibles para entrar en el periodo de retirada ciego (Parte II) del ensayo. En la Parte II, los pacientes fueron aleatorizados a tocilizumab (misma dosis recibida en la Parte I) o placebo en proporción 1:1, se estratificó por uso concurrente de metotrexato y corticosteroides. Los pacientes continuaron en la Parte II del ensayo hasta la semana 40 o hasta la aparición de un brote según los criterios de ACR30 JIA (comparado con la semana 16) y fuesen aptos para recibir el tratamiento de escape con tocilizumab (misma dosis recibida en la Parte 1).

Respuesta clínica

La variable primaria de eficacia fue la proporción de pacientes con un brote de ACR30 JIA en la semana 40 con respecto a la semana 16. El cuarenta y ocho por ciento 48,1 %, (39/81) de los pacientes tratados con placebo sufrieron un brote comparado con el 25,6 % (21/82) de los pacientes tratados con tocilizumab. Estas proporciones resultaron diferentes con significación estadística ($p= 0,0024$).

Como conclusión de la Parte I, las respuestas ACR 30/50/70/90 JIA fueron 89,4 %, 83,0 %, 62,2 % y 26,1 % respectivamente.

Durante la fase de retirada (Parte II), el porcentaje de pacientes que alcanzaron las respuestas ACR 30, 50 y 70 JIA en la semana 40 en relación a la respuesta basal, se muestran en la tabla 8. En este análisis estadístico, los pacientes que tuvieron un brote (y salieron de TCZ) durante la Parte II o que se retiraron, se clasificaron como no respondedores. Un análisis adicional de las respuestas ACR JIA, considerando los datos observados en la semana 40, independientemente del estado del brote, mostraron que en la semana 40, el 95,1 % de los pacientes que habían recibido terapia continuada de TCZ, habían alcanzado ACR 30 JIA o mayor.

Tabla 8. ACR JIA Tasa de respuesta observada en la semana 40 en comparación con la respuesta basal (Porcentaje de pacientes)

Tasa de Respuesta	Tocilizumab N=82	Placebo N=81
ACR 30	74,4 %*	54,3 %*
ACR 50	73,2 %*	51,9 %*
ACR 70	64,6 %*	42,0 %*

* $p<0,01$, tocilizumab vs. placebo

El número de articulaciones activas se redujo significativamente en comparación con el valor basal en pacientes que reciben tocilizumab en comparación con placebo (cambios promedios ajustados de -14.3 vs -11.4, $p=0,0435$). La evaluación global del médico de la actividad de la enfermedad, según lo medido en una escala de 0-100 mm, mostró una mayor reducción de la actividad de la enfermedad con tocilizumab en comparación con el placebo (cambios promedios ajustados de -45,2 mm vs -35,2 mm, $p=0,0031$).

El cambio medio ajustado en la escala del dolor VAS, después de 40 semanas de tratamiento con tocilizumab, fue de 32,4 mm en una escala de 0-100 mm, comparado con una reducción de 22,3 mm para los pacientes tratados con placebo (estadísticamente muy significativa, $p=0,0076$).

Las respuestas ACR fueron numéricamente inferiores en pacientes tratados con un biológico previo como se muestra en la tabla 9.

Tabla 9. Número y proporción de pacientes con un brote ACR 30 AIJ y proporción de pacientes con respuesta ACR 30/50/70/90 AIJ, en la semana 40, tratados con un biológico previo (Población ITT - Parte II Estudio)

Uso de Biológico	Placebo		TCZ	
	Si (N = 23)	No (N = 58)	Si (N = 27)	No (N = 55)
Brote ACR 30 AIJ	18 (78,3)	21 (36,2)	12 (44,4)	9 (16,4)
Respuesta ACR 30 AIJ	6 (26,1)	38 (65,5)	15 (55,6)	46 (83,6)
Respuesta ACR 50 AIJ	5 (21,7)	37 (63,8)	14 (51,9)	46 (83,6)
Respuesta ACR 70 AIJ	2 (8,7)	32 (55,2)	13 (48,1)	40 (72,7)
Respuesta ACR 90 AIJ	2 (8,7)	17 (29,3)	5 (18,5)	32 (58,2)

Los pacientes randomizados a tocilizumab presentaron menos brotes ACR 30 y un aumento general de las respuestas ACR que los pacientes que recibieron placebo independientemente de los antecedentes del uso de biológicos previo.

La Agencia Europea del Medicamento nos ha dispensado de la obligación de presentar los resultados de los estudios con RoActemra en todos los subgrupos de población pediátrica con artritis reumatoide y nos ha aplazado la obligación de presentar los resultados de los estudios con RoActemra en todos los subgrupos de población pediátrica con Artritis idiopática juvenil. Ver sección 4.2 para más información sobre uso pediátrico.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Pacientes con AR

Vía intravenosa

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

Los siguientes parámetros son válidos para una dosis de 8 mg/kg de tocilizumab administrados cada 4 semanas: los valores medios previstos (\pm DE) en equilibrio fueron de Área bajo la curva (AUC) = 38.000 ± 13.000 h· μ g/ml, Concentración mínima (C_{\min}) = $15,9 \pm 13,1$ μ g/ml y Concentración máxima (C_{\max}) = $182 \pm 50,4$ μ g/ml de tocilizumab. Los cocientes de acumulación para AUC y C_{\max} fueron pequeños, de 1,32 y 1,09, respectivamente. El cociente de acumulación fue mayor para la C_{\min} (2,49), lo que era esperado de acuerdo con la contribución del aclaramiento no lineal a concentraciones menores. Se alcanzó el equilibrio después de la primera administración para la C_{\max} y después de 8 y 20 semanas para el AUC y la C_{\min} , respectivamente. El área bajo la curva (AUC), C_{\min} y C_{\max} de tocilizumab aumentó con el aumento del peso corporal. En un peso corporal ≥ 100 kg, los valores medios previstos (\pm DE) en equilibrio de AUC, C_{\min} y C_{\max} de tocilizumab fueron 50.000 ± 16.800 μ g·h/ml, $24,4 \pm 17,5$ μ g/ml, y $226 \pm 50,3$ μ g/ml, respectivamente, los cuales son mayores que los valores de exposición media de los pacientes (es decir, cualquier peso corporal) indicados anteriormente. La curva dosis-respuesta para tocilizumab se allana a mayor exposición, resultando en una menor ganancia de eficacia por cada aumento incremental en la concentración de

tocilizumab, de manera que no se demostraron incrementos de eficacia clínicamente significativos en pacientes tratados con > 800 mg de tocilizumab. Por lo tanto, no se recomienda dosis de tocilizumab superiores a 800 mg en perfusión (ver sección 4.2).

Distribución

En pacientes con artritis reumatoide, el volumen central de distribución fue de 3,72, el volumen periférico de distribución fue de 3,35, lo que da un volumen de distribución en el equilibrio de 7,07.

Eliminación

Después de la administración intravenosa, tocilizumab experimenta una eliminación bifásica de la circulación. El aclaramiento total de tocilizumab fue dependiente de la concentración y es la suma del aclaramiento lineal y el no lineal. El aclaramiento lineal se estimó como parámetro en el análisis de farmacocinética de poblaciones y fue de 9,5 ml/h. El aclaramiento no lineal dependiente de la concentración desempeña un papel importante a concentraciones bajas de tocilizumab. Una vez saturada la vía de aclaramiento no lineal, a concentraciones mayores de tocilizumab, la eliminación viene determinada fundamentalmente por el aclaramiento lineal.

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

Linealidad

Los parámetros farmacocinéticos de tocilizumab no cambiaron con el tiempo. Se observó un aumento mayor que el proporcional a la dosis en el área bajo la curva (AUC) y la concentración mínima (C_{\min}) con las dosis de 4 y 8 mg/kg, cada 4 semanas. La concentración máxima (C_{\max}) aumentó de forma proporcional a la dosis. En equilibrio, el AUC y la C_{\min} pronosticados fueron 3,2 y 30 veces mayores con 8 mg/kg que con 4 mg/kg, respectivamente.

Poblaciones especiales

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

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

Edad, género y etnia: Los análisis de farmacocinética de poblaciones en pacientes con artritis reumatoide demostraron que la edad, el sexo y la raza no afectaron a la farmacocinética de tocilizumab.

Pacientes con AIJs:

La farmacocinética de tocilizumab se determinó mediante un análisis farmacocinético de población incluida en una base de datos compuesta de 75 pacientes con AIJ tratados con 8 mg / kg (pacientes con un peso corporal ≥ 30 kg) o 12 mg / kg (pacientes con < peso corporal 30 kg), administrado cada 2 semanas. Los valores medios previstos (\pm DE) $AUC_{2\text{semanas}}$ C_{\max} y C_{\min} de tocilizumab fueron 32.200 ± 9.960 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$, $245 \pm 57,2$ $\mu\text{g}/\text{ml}$ y $57,5 \pm 23,3$ $\mu\text{g}/\text{ml}$ respectivamente. El ratio acumulado para la C_{\min} (semana 12/ semana 2) fue $3,2 \pm 1,3$. La C_{\min} de tocilizumab después de la semana 12. La media prevista para los valores de exposición a tocilizumab fueron similares en los dos grupos de peso corporal.

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

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

Pacientes con AIJp:

Se determinó la farmacocinética de tocilizumab usando un análisis de farmacocinética de poblaciones en una base de datos compuesta por 188 pacientes con AIJp.

Los siguientes parámetros son válidos para una dosis de 8 mg/kg de tocilizumab (pacientes con un peso corporal ≥ 30 kg) administrado cada 4 semanas. Los valores medios previstos (\pm DE) $AUC_{4\text{semanas}}$, $C_{\text{máx}}$ y $C_{\text{mín}}$ de tocilizumab fueron $29.500 \pm 8.660 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$, $182 \pm 37 \mu\text{g}/\text{ml}$ y $7,49 \pm 8,20 \mu\text{g}/\text{ml}$, respectivamente.

Los siguientes parámetros son válidos para una dosis de 10 mg/kg de tocilizumab (pacientes con un peso corporal < 30 kg) administrado cada 4 semanas. Los valores medios previstos (\pm DE) $AUC_{4\text{semanas}}$, $C_{\text{máx}}$ y $C_{\text{mín}}$ de tocilizumab fueron $23.200 \pm 6.100 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$, $175 \pm 32 \mu\text{g}/\text{ml}$ y $2,35 \pm 3,59 \mu\text{g}/\text{ml}$, respectivamente.

Los cocientes de acumulación fueron 1,05 y 1,16 para $AUC_{4\text{semanas}}$, y 1,43 y 2,22 para $C_{\text{mín}}$ para dosis de 10 mg/kg (peso corporal < 30 kg) y de 8 mg/kg (peso corporal ≥ 30 kg), respectivamente. No se observó acumulación para $C_{\text{máx}}$.

En pacientes con AIJp, el volumen central de distribución fue de 50 ml/kg, el volumen periférico de distribución fue 53 ml/kg, resultando en un volumen de distribución en el equilibrio de 103 ml/kg. El aclaramiento lineal se estimó como parámetro en el análisis de farmacocinética de poblaciones y fue 0,146 ml/h/kg.

La semivida de tocilizumab en pacientes con AIJp es de hasta 16 días para las dos categorías de peso (8 mg/kg para pesos ≥ 30 kg o 10 mg/kg para pesos < 30 kg) durante un intervalo de dosis en estado estacionario.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas y genotoxicidad.

No se realizaron estudios de carcinogénesis dado que los anticuerpos monoclonales IgG1 no se consideran potencialmente carcinogénicos.

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

Los datos no-clínicos disponibles no sugieren un efecto sobre la fertilidad bajo el tratamiento con tocilizumab. No se observaron efectos sobre los órganos endocrinos activos y del aparato reproductor en un estudio de toxicidad crónica en macacos y el rendimiento reproductor no se vio afectado en ratones deficientes en IL-6. Se observó que tocilizumab administrado a macacos durante la gestación precoz no tiene efecto lesivo directo o indirecto sobre el embarazo o el desarrollo embrionario-fetal. Sin embargo, se observó un leve aumento de los abortos / las muertes embrionarias-fetales con una alta exposición sistémica (> 100 x la exposición humana) en el grupo de dosis alta de 50 mg/kg/día en comparación con placebo y otros grupos de dosis bajas. Aunque la IL-6 no parece ser una citocina crítica para el crecimiento fetal o el control inmunológico de la interfaz materno /fetal, no puede excluirse una relación de este hallazgo con tocilizumab.

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

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Sacarosa
Polisorbato 80
Fosfato disódico dodecahidrato
Fosfato dihidrógeno sódico dihidrato
Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros excepto los mencionados en la sección 6.6.

6.3 Periodo de validez

Vial cerrado: 30 meses

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

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

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conserve los viales en nevera (entre 2°C – 8°C).
No congelar.

Mantener los vial(es) en el embalaje exterior para protegerlos de la luz.

Para las condiciones de conservación tras la dilución del medicamento, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

RoActemra se suministra en vial de (vidrio tipo I) con un tapón (de goma de butilo) que contiene 4ml, 10ml, o 20ml de concentrado. Envases de 1 y 4 viales.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Instrucciones para la dilución previa a la administración

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

Pacientes con AR

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

Uso en la población pediátrica

Pacientes con AIJs y AIJp con peso \geq 30 kg

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

Pacientes con AIJs con peso $<$ 30 kg

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

Pacientes con AIJp con peso $<$ 30 kg

Retire de una bolsa de perfusión de 50 ml, un volumen de solución para inyección estéril y apirógena de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9 %) igual que el volumen de concentrado de RoActemra necesario para la dosis del paciente, en condiciones asépticas. La cantidad necesaria de concentrado de RoActemra (**0,5 ml/kg**) debe ser retirada del vial y colocada en los 50 ml de la bolsa de perfusión. El volumen final debe ser de 50 ml. Para mezclar la solución, invierta suavemente la bolsa de perfusión para evitar la formación de espuma.

RoActemra se suministra en viales de uso único.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Alemania

8. NÚMEROS DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/08/492/001
EU/1/08/492/002
EU/1/08/492/003
EU/1/08/492/004
EU/1/08/492/005
EU/1/08/492/006

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 16/enero/2009
Fecha de la última renovación: 25/septiembre/2013

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

RoActemra 162 mg solución inyectable en jeringa precargada.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada jeringa precargada contiene 162 mg de tocilizumab en 0,9 ml.

Tocilizumab es un anticuerpo monoclonal de la inmunoglobulina G1(IgG1) recombinante humanizado, subclase dirigida contra los receptores de interleucina 6 solubles y de membrana.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable (inyectable).

Solución incolora a amarillo pálido.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

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

- el tratamiento de artritis reumatoide (AR) grave, activa y progresiva en adultos no tratados previamente con MTX.
- el tratamiento de la AR activa de moderada a grave en pacientes adultos con respuesta inadecuada o intolerancia a un tratamiento previo con uno o más fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAMEs) o con antagonistas del factor de necrosis tumoral (TNF).

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

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

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

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

RoActemra está indicado para el tratamiento de Arteritis de Células Gigantes (ACG) en pacientes adultos.

4.2 Posología y forma de administración

La formulación de tocilizumab SC se administra en jeringas precargadas de un solo uso, equipadas en un dispositivo de seguridad para la aguja. El tratamiento debe ser iniciado por profesionales sanitarios con experiencia en el diagnóstico y el tratamiento de AR, AIJp y/o ACG. La primera inyección debe ser administrada bajo la supervisión de un profesional sanitario cualificado. El paciente puede

autoinyectarse RoActemra solo si el médico determina que es adecuado, el paciente está de acuerdo en realizar un seguimiento cuando sea necesario y ha sido instruido en la técnica de inyección adecuada.

En los pacientes que cambien del tratamiento con tocilizumab IV a la administración SC, se debe administrar la primera dosis SC en el momento de la siguiente dosis IV programada, bajo la supervisión de un profesional sanitario cualificado.

Todos los pacientes tratados con RoActemra deben recibir la Tarjeta de Alerta para el Paciente.

Debe evaluarse la capacidad del paciente o padre/tutor para utilizar la administración subcutánea en su casa y se debe instruir a los pacientes o padre/tutor antes de la administración de la siguiente dosis para que informen a los profesionales sanitarios si experimentan síntomas de una reacción alérgica. Los pacientes deben solicitar atención médica inmediata si desarrollan síntomas de reacciones alérgicas graves (ver sección 4.4).

Posología

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

AR

La posología recomendada es de 162 mg vía subcutánea una vez por semana.

Hay información limitada disponible sobre el cambio de pacientes de la formulación intravenosa a subcutánea de RoActemra a dosis fija. Una vez iniciado el cambio el intervalo de dosis debería ser una vez a la semana.

Los pacientes que cambien de la formulación intravenosa a la formulación subcutánea, deberán administrarse su primera dosis subcutánea en lugar de la siguiente dosis intravenosa programada, bajo la supervisión de un profesional sanitario cualificado.

ACG

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

RoActemra en monoterapia no debe ser usado para el tratamiento de recaídas agudas (ver sección 4.4).

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

AR y ACG

Ajustes de dosis si los valores de laboratorio están fuera de los parámetros normales (ver sección 4.4).

- Enzimas hepáticas fuera de los valores normales

Valor de laboratorio	Acción
> 1 a 3 x Límite superior de Normalidad (LSN)	<p>Si procede, modificar la dosis de la medicación concomitante de FAMES (AR) o agentes inmunomoduladores (ACG).</p> <p>Si el incremento continúa dentro de este rango, reducir la frecuencia de dosis de RoActemra a la inyección cada dos semanas o interrumpir la administración de RoActemra hasta que los valores de alanina aminotransferasa (ALT) o aspartato aminotransferasa (AST) se normalicen.</p> <p>Reestablecer la administración de RoActemra con la inyección semanal o cada dos semanas, según sea clínicamente apropiado.</p>
> 3 a 5 x LSN	<p>Debe interrumpirse el tratamiento con RoActemra hasta que los valores sean < 3 x LSN y seguir las recomendaciones indicadas arriba, para valores > 1 a 3 x LSN.</p> <p>Si continúan los valores > 3 x LSN (confirmado por pruebas repetidas, ver sección 4.4), hay que interrumpir el tratamiento con RoActemra.</p>
> 5 x LSN	Interrumpir el tratamiento con RoActemra.

- Bajo Recuento Absoluto de Neutrófilos (RAN)

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

Valores de laboratorio (células x $10^9/l$)	Acción
RAN > 1	Mantener la dosis.
RAN 0.5 a 1	<p>Interrumpir el tratamiento con RoActemra.</p> <p>Cuando el RAN aumente > $1 \times 10^9/l$ reestablecer el tratamiento con RoActemra administrando una inyección cada dos semanas y aumentarlo a una inyección por semana, si es clínicamente apropiado.</p>
RAN < 0.5	Interrumpir el tratamiento con RoActemra.

- Bajo recuento de plaquetas

Valores de laboratorio (células x 10 ³ /μl)	Acción
50 a 100	Interrumpir el tratamiento con RoActemra. Cuando el recuento de plaquetas > 100 x 10 ³ /μl reestablecer el tratamiento con RoActemra administrando una inyección cada dos semanas y aumentarlo a una inyección por semana, si es clínicamente apropiado.
< 50	Interrumpir el tratamiento con RoActemra.

Omisión de dosis

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

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada:

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

Insuficiencia renal:

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. RoActemra no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia renal grave (ver sección 5.2). La función renal debe ser estrechamente vigilada en estos pacientes.

Insuficiencia hepática:

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

Población Pediátrica

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de la formulación subcutánea de RoActemra en niños desde el nacimiento hasta los menores de 2 años de edad. No hay datos.

Pacientes AIJp:

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

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

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

- Enzimas hepáticas fuera de los valores normales

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

- Bajo Recuento Absoluto de Neutrófilos (RAN)

Valores de laboratorio (células x 10⁹/l)	Acción
RAN > 1	Mantener la dosis.
RAN 0,5 a 1	Interrumpir el tratamiento con RoActemra. Cuando RAN aumente a > 1 x 10 ⁹ /l reestablecer el tratamiento con RoActemra
RAN < 0,5	Interrumpir el tratamiento con RoActemra La decisión de suspender RoActemra en AIJp por unos valores de laboratorio anómalos debe estar basada en la evaluación individual del médico para cada paciente.

- Bajo recuento de plaquetas

Valores de laboratorio (células x 10 ³ /μL)	Acción
50 a 100	<p>Si procede, modificar la dosis de la medicación concomitante de MTX</p> <p>Interrumpir el tratamiento con RoActemra.</p> <p>Cuando el recuento de plaquetas sea > 100 x 10³/μl reestablecer el tratamiento con RoActemra</p>
< 50	<p>Interrumpir el tratamiento con RoActemra.</p> <p>La decisión de suspender RoActemra en AIJp por unos valores de laboratorio anómalos debe estar basada en la evaluación individual del médico para cada paciente.</p>

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

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

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

Omisión de dosis

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

Forma de administración

RoActemra es para uso subcutáneo.

Después de una adecuada formación en técnicas de inyección, los pacientes pueden autoinyectarse RoActemra si su médico determina que es lo apropiado. Todo el contenido (0,9 ml) de la jeringa precargada deberá administrarse como inyección subcutánea. Las zonas recomendadas para la inyección (abdomen, muslos y parte superior del brazo) deberán alternarse y las inyecciones nunca deben administrarse en lunares, cicatrices, o en áreas donde la piel este sensible, magullada, roja, dura o no intacta.

La jeringa precargada no debe agitarse.

Para consultar las instrucciones detalladas para la administración de RoActemra en jeringa precargada se incluyen en el prospecto, ver sección 6.6.

4.3 **Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Infecciones graves y activas (ver sección 4.4).

4.4 **Advertencias y precauciones especiales de empleo**

Trazabilidad

Para mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, la marca del medicamento y el número de lote administrado debe estar claramente registrado (o declarado) en la historia clínica del paciente.

Infecciones

Se han notificado infecciones graves y en algunos casos mortales en pacientes que reciben agentes inmunosupresores, incluido RoActemra (ver sección 4.8 Reacciones adversas). No debe iniciarse el tratamiento con RoActemra en pacientes con infecciones activas (ver sección 4.3). Se debe interrumpir la administración de RoActemra si un paciente desarrolla una infección grave, hasta que la infección esté controlada (ver sección 4.8). Los profesionales sanitarios deben tener precaución, cuando consideren el uso de RoActemra en pacientes con un historial de infecciones recurrentes o crónicas o con procesos subyacentes (p.ej., diverticulitis, diabetes y enfermedad pulmonar intersticial) que puedan predisponer a los pacientes a infecciones.

Se recomienda estar alerta para la detección oportuna de infecciones graves en pacientes que reciben agentes inmunosupresores como RoActemra para la AR moderada a grave, AIJp o ACG, ya que los signos y síntomas de la inflamación aguda pueden reducirse, debido a la supresión de los reactantes de fase aguda. Cuando se evalúe una potencial infección en un paciente hay que tener en cuenta los efectos de tocilizumab sobre la proteína C reactiva (PCR), neutrófilos y los signos y síntomas de la infección. Se deben dar instrucciones precisas a los pacientes para que contacten inmediatamente con su profesional sanitario cuando aparezca cualquier síntoma que sugiera infección, para asegurar una evaluación rápida y un tratamiento adecuado.

Tuberculosis

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

Se debe dar instrucciones a los pacientes para que acudan al médico si se presentan signos y síntomas (por ejemplo, tos persistente, debilidad /pérdida de peso, fiebre baja) que puedan sugerir una infección por tuberculosis, se produzca durante o después del tratamiento con RoActemra.

Reactivación viral

Se ha notificado reactivación viral (por ejemplo, virus de la hepatitis B) en pacientes con AR que estaban en tratamiento con terapias biológicas. En los ensayos clínicos con RoActemra, se excluyeron los pacientes con screening positivo para hepatitis.

Complicaciones de la diverticulitis

Se han notificado casos poco frecuentes de perforaciones diverticulares como complicaciones de una diverticulitis en pacientes tratados con RoActemra (ver sección 4.8). RoActemra 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 inexplicable en los hábitos intestinales con fiebre, deben ser evaluados rápidamente para la identificación precoz de diverticulitis, que puede asociarse con perforación gastrointestinal.

Reacciones de hipersensibilidad

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad graves incluyendo anafilaxis asociadas a RoActemra (ver sección 4.8). Estas reacciones pueden ser más graves y potencialmente mortales en pacientes que han experimentado reacciones de hipersensibilidad durante tratamientos previos con tocilizumab, incluso si han recibido premedicación con esteroides y antihistamínicos. Si se produce una reacción anafiláctica u otra hipersensibilidad grave, el tratamiento con RoActemra debe interrumpirse inmediatamente, iniciar un tratamiento apropiado y se debe suspender tocilizumab definitivamente.

Enfermedad hepática activa e insuficiencia hepática

El tratamiento con RoActemra, especialmente cuando se administra simultáneamente con MTX, puede estar asociado a elevaciones de las transaminasas hepáticas, por tanto, debe tenerse precaución al valorar el tratamiento de pacientes con enfermedad hepática activa o insuficiencia hepática, (ver sección 4.2 y 4.8).

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

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

En pacientes con AR y ACG se deben vigilar los valores de ALT y AST cada 4 y 8 semanas los 6 primeros meses de tratamiento y a partir de entonces cada 12 semanas. Para las modificaciones de las dosis basadas en las transaminasas ver sección 4.2. En elevaciones de ALT o AST $> 3-5 \times$ LSN, debe interrumpirse el tratamiento con RoActemra.

En pacientes con AIJp, se deben vigilar los valores de ALT y AST en el momento de la segunda administración y posteriormente siguiendo las recomendaciones de las buenas prácticas clínicas (ver sección 4.2).

Efectos hematológicos

Se han producido descensos de los recuentos de neutrófilos y plaquetas después del tratamiento con tocilizumab 8 mg/kg en combinación con metotrexato (ver sección 4.8). El riesgo de neutropenia puede aumentar en pacientes que han sido previamente tratados con antagonistas del TNF.

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

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

En pacientes con AR y ACG el recuento de neutrófilos y plaquetas debe vigilarse de 4 a 8 semanas después del comienzo del tratamiento y posteriormente, siguiendo las recomendaciones de la práctica clínica habitual. Para las modificaciones de dosis basadas en RAN y recuento de plaquetas, ver sección 4.2.

En pacientes con AIJp, el recuento de neutrófilos y plaquetas debe vigilarse en el momento de la segunda administración y posteriormente, siguiendo las recomendaciones de las buenas prácticas clínicas (ver sección 4.2).

Parámetros lipídicos

En los pacientes tratados con tocilizumab se han observado aumentos de parámetros lipídicos incluido colesterol total, lipoproteínas de baja densidad (LDL), lipoproteínas de alta densidad (HDL), y triglicéridos (ver sección 4.8). En la mayoría de los pacientes no hubo aumento del índice aterogénico, y el aumento del colesterol total, respondió al tratamiento con agentes hipolipemiantes.

Debe realizarse una evaluación de los parámetros lipídicos en todos los pacientes de 4 a 8 semanas después del inicio del tratamiento con RoActemra. Los pacientes deben tratarse de acuerdo con las directrices clínicas locales para el manejo de la hiperlipidemia.

Trastornos neurológicos

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

Tumores malignos

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

Vacunación

No deben administrarse vacunas vivas o vivas atenuadas simultáneamente con RoActemra, porque no se ha establecido la seguridad clínica. En un ensayo, abierto, aleatorizado en pacientes adultos con AR tratados con RoActemra y metotrexato lograron una respuesta eficaz a: la vacuna neumocócica polisacárida 23 valente y a la vacuna del toxoide tetánico, que fue comparable a la respuesta observada en pacientes tratados con metotrexato sólo. Se recomienda que todos los pacientes, especialmente los pacientes pediátricos o los pacientes de edad avanzada, estén al día con su vacunación de acuerdo con los actuales calendarios de vacunación antes de comenzar el tratamiento con RoActemra. El intervalo entre la iniciación del tratamiento con RoActemra y la administración de vacunas vivas, debe estar de acuerdo con las guías actuales de vacunación de agentes inmunosupresores.

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

ACG

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

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Los ensayos de interacciones se han realizado sólo en adultos.

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

Los análisis farmacocinéticos de la población no revelaron ningún efecto en el aclaramiento de RoActemra con MTX, anti-inflamatorios no esteroideos (AINEs) o corticosteroides en pacientes con AR. En pacientes con ACG, no se observaron efectos de dosis acumuladas de corticosteroides durante la exposición a RoActemra.

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

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

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

Cuando se comienza o se detiene el tratamiento con tocilizumab, se debe vigilar a los pacientes que toman medicamentos que se ajustan individualmente y se metabolizan mediante CYP450, 3A4, 1A2, 2C9 o (p. ej., metilprednisolona, dexametasona, (con la posibilidad de padecer el síndrome de abstinencia de los glucocorticoides orales)), atorvastatina, antagonistas del canal del calcio, teofilina, warfarina, fenprocumona, 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 CYP450, podría persistir durante varias semanas después de suspender el tratamiento.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante y hasta 3 meses después del tratamiento.

Embarazo

No hay datos suficientes acerca del uso de RoActemra en mujeres embarazadas. Un ensayo en animales ha mostrado un aumento del riesgo de aborto espontáneo / muerte embriofetal a una dosis alta (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo potencial en los seres humanos.

RoActemra no se debe utilizar durante el embarazo, salvo que sea claramente necesario.

Lactancia

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

Fertilidad

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

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de RoActemra sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña (ver sección 4.8, mareos).

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

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

Las Reacciones Adversas a Fármacos (RAFs) notificadas con más frecuencia fueron, infecciones en el tracto respiratorio superior, nasofaringitis, cefalea, hipertensión y elevación de la ALT.

Las reacciones adversas más graves fueron infecciones graves, complicaciones de la diverticulitis, y reacciones de hipersensibilidad.

Tabla de reacciones adversas

Los RAFs enumerados en la Tabla 1 se presentan según la clasificación por órganos y sistemas y frecuencias. Las frecuencias se definen de la siguiente manera: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) o muy raras ($< 1/10.000$). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 1. Resumen de las RAFs que se producen en pacientes tratados con RoActemra.

Sistema de clasificación de órganos [A1]	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes
Trastornos de la sangre y el sistema linfático		Leucopenia, Neutropenia	
Trastornos endocrinos			Hipotiroidismo
Trastornos oculares		Conjuntivitis	
Trastornos gastrointestinales		Dolor abdominal, Ulceración oral, Gastritis	Estomatitis, úlcera gástrica
Trastornos Generales y alteraciones en el lugar de administración	Reacciones en el lugar de la inyección	Edema periférico, Reacciones de hipersensibilidad,	
Infecciones e infestaciones	Infección de las vías respiratorias superiores	Celulitis, Neumonía, Herpes simple oral, Herpes zoster	Diverticulitis
Exploraciones complementarias		Elevación de las transaminasas hepáticas, Aumento de peso, Elevación de la bilirrubina total*	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipercolesterolemia*		Hipertrigliceridemia
Trastornos del sistema nervioso		Cefalea, Mareos	
Trastornos renales y urinarios			Nefrolitiasis
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Tos, Disnea	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Erupción, Prurito, Urticaria	
Trastornos vasculares		Hipertensión	

* Incluida las elevaciones obtenidas como parte de la monitorización de rutina del laboratorio (ver texto más abajo).

AR

Vía intravenosa

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

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

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

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Infecciones

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

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

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

Enfermedad pulmonar intersticial

El deterioro de la función pulmonar puede aumentar el riesgo de desarrollo de infecciones. Durante la comercialización se han notificado casos de enfermedad pulmonar intersticial (incluyendo neumonía, y fibrosis pulmonar), alguno de los cuales fue mortal.

Perforación gastrointestinal

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

Reacciones a la perfusión

En los ensayos controlados de 6 meses se notificaron acontecimientos adversos asociados a perfusión (acontecimientos seleccionados que se producen durante o dentro de las 24 horas después de la perfusión) el 6,9 % de los pacientes en el grupo de tocilizumab 8 mg/kg más FAMEs y el 5,1 % de los pacientes del grupo placebo más FAMEs. Los acontecimientos notificados durante la perfusión fueron fundamentalmente episodios de hipertensión; los acontecimientos notificados en el plazo de 24 horas desde la terminación de una perfusión fueron cefalea y reacciones cutáneas (erupción, urticaria). Estos acontecimientos no fueron limitantes para el tratamiento.

La tasa de reacciones anafilácticas (que se produjeron en un total de 6/3.778 pacientes, 0,2 %) fue varias veces más elevada con la dosis de 4 mg/kg que con la de 8 mg/kg. Se notificaron reacciones de hipersensibilidad clínicamente significativas asociadas a RoActemra y que precisaron suspensión del

tratamiento en un total de 13 de 3.778 pacientes (0,3 %) tratados con RoActemra durante los ensayos clínicos controlados y abiertos. Estas reacciones se observaron generalmente de la segunda a la quinta perfusión de tocilizumab (ver sección 4.4). Se ha notificado una reacción de anafilaxia mortal durante el tratamiento con RoActemra después de la autorización de comercialización (ver sección 4.4).

Inmunogenia

En ensayos clínicos controlados de 6 meses se ha estudiado un total de 2.876 pacientes en cuanto a anticuerpos anti- RoActemra. Cuarenta y seis pacientes (1,6 %) desarrollaron anticuerpos anti-RoActemra, de los cuales 6 tuvieron una reacción de hipersensibilidad asociada y médicamente significativa, que en 5 de los casos condujo a la retirada. Treinta pacientes (1,1 %) desarrollaron anticuerpos neutralizadores.

Anomalías hematológicas:

Neutrófilos

En los ensayos clínicos controlados de 6 meses se produjeron descensos de los recuentos de neutrófilos por debajo de $1 \times 10^9/l$ en el 3,4 % de los pacientes tratados con RoActemra 8 mg/kg más FAMEs, en comparación con $< 0,1$ % de los pacientes con placebo más FAMEs. Aproximadamente la mitad de los pacientes que desarrollaron $RAN < 1 \times 10^9/l$ lo hicieron en el plazo de 8 semanas después de comenzar el tratamiento. Se notificaron descensos por debajo de $0,5 \times 10^9/l$ en el 0,3 % de los pacientes que recibieron RoActemra 8 mg/kg más FAMEs. Se han notificado casos de infecciones con neutropenia.

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

Plaquetas

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

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

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

Elevaciones de las transaminasas hepáticas

Durante los ensayos clínicos controlados de 6 meses, se observaron elevaciones transitorias de ALT / AST $> 3 \times LSN$ en el 2,1 % de los pacientes con RoActemra 8 mg/kg en comparación con el 4,9 % de los pacientes con MTX y en el 6,5 % de los pacientes que recibieron 8 mg/kg de RoActemra más FAMEs en comparación con el 1,5 % de los pacientes con placebo más FAMEs.

La adición de fármacos potencialmente hepatotóxicos (p. ej., MTX) a la monoterapia con tocilizumab produjo aumento de la frecuencia de estas elevaciones. Se observaron elevaciones de ALT / AST $> 5 \times LSN$ en el 0,7 % de los pacientes en monoterapia con RoActemra y en el 1,4 % de los pacientes con tocilizumab más FAMEs, la mayoría de los cuales abandonaron de forma permanente el tratamiento con tocilizumab. Estas elevaciones no se asociaron a un aumento clínicamente relevante de la bilirrubina directa, ni se asociaron a pruebas clínicas de hepatitis o deterioro hepático. Durante un periodo controlado doble ciego la incidencia de niveles de bilirrubina indirecta por encima del límite superior normal, obtenidos como un parámetro de rutina de laboratorio, es de 6,2 % en pacientes tratados con 8 mg/kg de RoActemra + FAMEs. Un total de 5,8 % de pacientes sufrieron una elevación de los niveles de bilirrubina indirecta de > 1 a $2 \times LSN$ y 0,4 % tuvieron una elevación de $> 2 \times LSN$.

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

Parámetros lipídicos

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

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

Tumores malignos

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

Reacciones Cutáneas

Se han notificado muy raramente casos de Síndrome de Stevens-Johnson ocurridos tras la comercialización.

Uso subcutáneo

AR

La seguridad de RoActemra subcutáneo en AR incluye un ensayo doble ciego, controlado, multicéntrico, SC-I. SC-I es un ensayo de no inferioridad, que comparó la eficacia y seguridad de RoActemra 162 mg administrados una vez por semana frente a 8 mg/kg vía intravenosa en 1.262 pacientes con AR. Todos los pacientes recibieron previamente FAMES no biológicos. La seguridad e inmunogenicidad observada por la administración de RoActemra subcutáneo, estuvo en línea con el perfil de seguridad conocido de RoActemra intravenoso y no se observaron reacciones adversas nuevas o inesperadas (ver tabla 1). Se observó una mayor frecuencia de reacciones en el lugar de la inyección en el brazo subcutáneo comparado con la inyección subcutánea con placebo del brazo intravenoso.

Reacciones en el lugar de la inyección

Durante el periodo controlado de 6 meses, en SC-I, la frecuencia de reacciones en el lugar de la inyección, fue de 10, 1 % (64/631) para tocilizumab subcutáneo y de 2,4 % (15/631) para el placebo subcutáneo (del grupo de tocilizumab intravenoso) con inyecciones semanales. Estas reacciones en el lugar de la inyección (incluyendo eritema, prurito, dolor y hematomas) fueron de intensidad leve a moderada en cuanto a gravedad. La mayoría fue resuelta sin ningún tratamiento y no se necesitó interrumpir el tratamiento.

Inmunogenicidad

En SC-I, en un total de 625 pacientes tratados con RoActemra 162 mg semanal, se estudiaron los anticuerpos anti- RoActemra en un periodo de 6 meses controlado. Cinco pacientes (0,8 %) desarrollaron anticuerpos anti- RoActemra positivos, de los cuales, todos desarrollaron anticuerpos anti- RoActemra neutralizantes. Un paciente dio positivo el isotipo de IgE (0,2 %).

En SC-II, en un total de 434 pacientes tratados con tocilizumab 162 mg cada dos semanas, se estudiaron los anticuerpos anti- RoActemra en un periodo de 6 meses controlado. Siete pacientes (1,6 %) desarrollaron anticuerpos anti- RoActemra positivos, de los cuales, seis (1,4 %) desarrollaron anticuerpos anti- RoActemra neutralizantes. Cuatro pacientes dieron positivo el isotipo de IgE (0,9 %).

No se observó correlación entre el desarrollo de anticuerpos con la respuesta clínica o efectos adversos.

Anomalías hematológicas:

Neutrófilos

Durante 6 meses del ensayo clínico SC-I con tocilizumab, en la monitorización de rutina del laboratorio, se produjeron descensos en el recuento de neutrófilos por debajo de $1 \times 10^9/l$ en el 2,9 % de los pacientes en la dosis subcutánea semanal.

No hubo relación clara entre el descenso de neutrófilos por debajo de $1 \times 10^9/l$ y la aparición de infecciones graves.

Plaquetas

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

Elevaciones de las transaminasas hepáticas Durante 6 meses del ensayo clínico SC-I con tocilizumab, en la monitorización de rutina del laboratorio, ocurrieron elevaciones en ALT o AST $\geq 3 \times$ LSN en el 6,5 % y el 1,4 % de los pacientes, respectivamente en la dosis subcutánea semanal.

Parámetros lipídicos Durante 6 meses del ensayo clínico SC-I con RoActemra, en la monitorización de rutina del laboratorio, el 19 % de los pacientes experimentaron elevaciones sostenidas en el colesterol total $> 6,2$ mmol/l (240 mg/dl), de estos el 9 % experimentó aumentos sostenidos en LDL a $\geq 4,1$ mmol/l (160 mg/dl) en la dosis subcutánea semanal.

Vía subcutánea

ACG

En un ensayo fase III (WA28119) se estudió la seguridad de RoActemra por vía subcutánea en 251 pacientes con ACG. De toda la población expuesta a RoActemra el total de pacientes expuestos al año fue de 138,5 pacientes durante los 12 meses del periodo del ensayo doble ciego, controlado con placebo. El perfil de seguridad global observado en los grupos de tratamiento con RoActemra fue consistente con el perfil de seguridad conocido de RoActemra (ver Tabla 1).

Infecciones

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

Reacciones en el lugar de inyección

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

Inmunogenicidad

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

Anomalías hematológicas:

Neutrófilos

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

Plaquetas

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

Elevaciones de las transaminasas hepáticas

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

Parámetros lipídicos

Durante la monitorización rutinaria en el ensayo clínico controlado de 12 meses de RoActemra el 34% de los pacientes experimentaron elevaciones prolongadas en el colesterol total $> 6,2$ mmol/l (240 mg/dl), con un 15 % que experimentó una elevación prolongada de LDL a $\geq 4,1$ mmol/l (160 mg/dl) en el grupo de RoActemra subcutáneo semanal.

RoActemra subcutáneo

AIJp

El perfil de seguridad de RoActemra subcutáneo se evaluó también en 52 pacientes pediátricos con AIJp. En la población expuesta total con AIJp, el total de pacientes que recibieron RoActemra IV fue de 184,4 pacientes año y de 50,4 pacientes año en los pacientes que recibieron tocilizumab SC. En general, el perfil de seguridad observado en pacientes con AIJp fue consistente con el perfil de seguridad conocido de RoActemra, con la excepción de las RLI (ver Tabla 1). Tras las inyecciones con RoActemra SC, una mayor proporción de pacientes con AIJp experimentaron RLI en comparación con los pacientes adultos con AR.

Infecciones

En el estudio con RoActemra SC, la tasa de infección en pacientes con AIJp tratados con RoActemra SC fue comparable con la tasa de infección en pacientes con AIJp tratados con RoActemra IV.

Reacciones en el lugar de la inyección

Un total de 28,8% (15/52) de los pacientes con AIJp experimentaron RLI con RoActemra SC. Estas RLI ocurrieron en un 44% de los pacientes con peso ≥ 30 kg en comparación con un 14,8% en pacientes con peso por debajo de los 30 kg. Las RLI más frecuentes fueron eritema, hinchazón, hematoma, dolor y prurito en el lugar de la inyección. Todas las RLI notificadas no fueron eventos graves, Grado 1, y ninguna de las RLI requirió la retirada del tratamiento o la interrupción de la dosis.

Immunogenicidad

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

Anomalías en los valores de laboratorio

Durante la monitorización rutinaria de los valores de laboratorio en toda la población expuesta a RoActemra, se observó una disminución en el recuento de neutrófilos por debajo de $1 \times 10^9/l$ en el 15,4% de los pacientes tratados con RoActemra SC. Se observó una elevación en ALT o AST $\geq 3 \times$ LSN en el 9,6% y en el 3,8% de los pacientes tratados con RoActemra SC, respectivamente. Ningún paciente tratado con RoActemra SC experimentó una disminución en el recuento de plaquetas $\leq 50 \times 10^3/\mu L$.

Parámetros lipídicos

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

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

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

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

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

Mecanismo de acción

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

Efectos farmacodinámicos

En ensayos clínicos con RoActemra, se observaron reducciones rápidas de la proteína C reactiva (PCR), la velocidad de sedimentación globular (VSG) y el amiloide A sérico (AAS). De forma coherente con el efecto sobre los reactantes de la fase aguda, el tratamiento con RoActemrase asoció a reducción del recuento de plaquetas dentro del rango normal. Se observaron aumentos de los niveles

de hemoglobina, debidos a la reducción por RoActemra de los efectos impulsados por la IL-6 sobre la producción de hepcidina para aumentar la disponibilidad del hierro. En pacientes tratados con RoActemra, se observaron disminuciones de los niveles de PCR dentro de los valores normales desde la segunda semana y las reducciones se mantuvieron mientras se mantenía el tratamiento.

En el ensayo clínico de ACG: WA28119, se observaron disminuciones rápidas similares en PCR y VSG junto con ligeros incrementos en la concentración media de hemoglobina corpuscular. En voluntarios sanos a los que se administró RoActemra a dosis de 2 a 28 mg/kg por vía intravenosa y 81 a 162 mg vía subcutánea, el recuento absoluto de neutrófilos disminuyó a su nivel más bajo trascurridos de 2 a 5 días tras la administración. Posteriormente los niveles de neutrófilos se recuperaron hasta el valor basal de una manera dosis dependiente.

Los pacientes han mostrado un descenso comparable a los voluntarios sanos, en el recuento absoluto de neutrófilos tras la administración con RoActemra (ver sección 4.8).

AR

Vía intravenosa

Eficacia clínica

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

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

En el ensayo I se evaluaron 673 pacientes que no habían sido tratados con MTX en los seis meses previos a la aleatorización y que no habían suspendido el tratamiento previo con MTX como consecuencia de efectos tóxicos clínicamente importantes o falta de respuesta. La mayoría (67 %) de los pacientes no habían recibido nunca MTX. Se administraron dosis de 8 mg/kg de RoActemra cada cuatro semanas como monoterapia. El grupo de comparación recibió MTX semanal (dosis ajustada desde 7,5 mg a un máximo de 20 mg por semana durante un período de ocho semanas).

En el ensayo II, un ensayo de dos años con análisis planificados en las semanas 24, 52 y 104, se evaluaron 1.196 pacientes con una respuesta clínica inadecuada a MTX. Se administraron dosis de 4 u 8 mg/kg de RoActemra o placebo cada cuatro semanas como terapia ciega durante 52 semanas en combinación con MTX estable (de 10 mg a 25 mg semanales). Después de 52 semanas todos los pacientes pudieron recibir tratamiento abierto con RoActemra 8mg/kg. De los pacientes que completaron el ensayo, el 86 % de los que inicialmente fueron asignados al brazo placebo + MTX recibieron tratamiento abierto con RoActemra 8mg/kg en el segundo año. El objetivo primario en la semana 24 fue la proporción de pacientes que alcanzaron respuesta ACR20. En la semana 52 y 104, los objetivos co-primarios fueron la prevención del daño articular y la mejora de la función física.

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

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

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

Respuesta clínica

En todos los ensayos, los pacientes tratados con RoActemra 8 mg/kg tuvieron unas tasas de respuesta en ACR 20, 50 y 70 significativamente mayores a los 6 meses que los controles (ver Tabla 2). En el ensayo I, se demostró la superioridad de RoActemra 8 mg/kg frente al comparador activo MTX.

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

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

Los pacientes de los ensayos I-V tenían un nivel medio de actividad de la enfermedad DAS28 6,5- 6,8 al inicio. Se observó una reducción significativa (mejoría media), del nivel inicial DAS28 3,1- 3,4 en los pacientes tratados con tocilizumab frente a los pacientes control (1,3-2,1). La proporción de pacientes que alcanzaron una remisión clínica DAS28 (DAS28<2,6), a las 24 semanas, fue significativamente mayor en los pacientes que recibieron tocilizumab (28 - 34 %) comparado con los pacientes del control (1 - 12 %). En el ensayo II, un 65 % de los pacientes alcanzaron un DAS28< de 2,6 a la semana 104, comparado con un 48 % que lo alcanzó a la semana 52 y un 33 % que lo alcanzó en la semana 24.

En un análisis conjunto de los ensayos II, III y IV, la proporción de pacientes que alcanzaron una respuesta ACR20, 50 y 70 fue significativamente mayor (59 % frente al 50 %, 37 % frente al 27 %, 18 % frente al 11 %, respectivamente) en el grupo de tocilizumab 8 mg/kg más FAMEs frente al grupo tratado con tocilizumab 4 mg/kg más FAMEs ($p < 0,03$). De forma similar, la proporción de pacientes que alcanzaron remisión en el DAS28 (DAS28 < 2,6) fue significativamente mayor (31 % frente al 16 %, respectivamente) en los pacientes que recibieron RoActemra 8 mg/kg más FAMEs que en pacientes que reciben RoActemra 4 mg/kg más FAMEs ($p < 0,0001$).

Tabla 2. Respuestas ACR en ensayos controlados con placebo / MTX / FAMEs (Porcentaje de pacientes)

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

TCZ -Tocilizumab

MTX - Metotrexato

PBO -Placebo

FAME - Fármaco Antirreumático Modificador de la Enfermedad

** - $p < 0,01$, TCZ VS PBO + MTX/ FAME

*** - $p < 0,0001$, TCZ VS PBO + MTX/ FAME

Respuesta clínica mayor

Después de 2 años de tratamiento con tocilizumab y metotrexato, el 14 % de los pacientes alcanzaron una respuesta clínica mayor (mantenimiento de la respuesta ACR 70 durante 24 semanas o más).

Respuesta radiográfica

En el ensayo II, en pacientes con una respuesta inadecuada a MTX, se evaluó radiográficamente la inhibición del daño articular estructural y se expresó como un cambio en la escala de Sharp modificada y sus componentes, la puntuación de erosión y la puntuación de estrechamiento del espacio articular. Se demostró inhibición del daño estructural articular con una progresión radiográfica significativamente menor en los pacientes que recibieron RoActemra en comparación con el control (ver Tabla 3).

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

Tabla 3. Cambios radiográficos medios en 52 semanas en el ensayo II

	PBO + MTX (+TCZ desde la semana 24) N = 393	TCZ 8 mg/kg + MTX N = 398
Puntuación total de Sharp-Genant	1,13	0,29*
Puntuación de erosión	0,71	0,17*
Puntuación de EEA	0,42	0,12**

PBO -Placebo

MTX - Metotrexato

TCZ - Tocilizumab

EEA - Estrechamiento del espacio articular

* - $p \leq 0,0001$, TCZ vs PBO + MTX

** - $p < 0,005$, TCZ vs PBO + MTX

Tras 1 año de tratamiento con tocilizumab más MTX, el 85 % de los pacientes (n=348) no presentaron progresión del daño estructural, definido por un cambio en el índice total de Sharp de cero o menos, comparado con el 67 % de los pacientes tratados con placebo más MTX (n=290) ($p \leq 0,0001$). Esto se mantuvo consistente tras 2 años de tratamiento (83 %; n= 353). El noventa y tres por ciento (93 %; n=271) de los pacientes no presentaron progresión entre la semana 52 y la semana 104.

Resultados relacionados con la salud y la calidad de vida

Los pacientes tratados con RoActemra comunicaron una mejora en todos los resultados notificados (Cuestionario de evaluación de la salud. Índice de Discapacidad (HAQ-DI), Formulario corto 36 (SF-36) y Evaluación funcional del tratamiento de enfermedades crónicas. Se observaron mejoras estadísticamente significativas en las puntuaciones de HAQ-DI en pacientes tratados con RoActemra en comparación con los pacientes tratados con FAMES. Durante el periodo abierto del ensayo II, la mejora de la función física se ha mantenido hasta los 2 años. En la semana 52, el cambio medio en HAQ-DI fue de -0,58 en el grupo de RoActemra 8 mg/kg más MTX comparado con -0,39 del grupo placebo más MTX. El cambio medio en HAQ-DI se mantuvo a la semana 104 en el grupo RoActemra 8 mg/kg más MTX (-0,61).

Niveles de hemoglobina

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

Tocilizumab versus adalimumab en monoterapia

En el ensayo VI (WA19924), un ensayo doble ciego de 24 semanas que comparó RoActemra en monoterapia con adalimumab en monoterapia, se evaluó a 326 pacientes con AR que eran intolerantes a MTX o donde el tratamiento continuado con MTX se consideraba inapropiado (incluyendo respondedores inadecuados a MTX). Los pacientes en el brazo de RoActemra recibieron una perfusión intravenosa (IV) de RoActemra (8 mg/kg) cada 4 semanas (q4w) y una inyección subcutánea (SC) de placebo cada 2 semanas (q2w). Los pacientes en el brazo de adalimumab recibieron una inyección SC de adalimumab (40 mg) cada 2 semanas (q2w) más una perfusión IV de placebo cada 4 semanas (q4w).

Se observó un efecto de tratamiento superior, estadísticamente significativo de RoActemra sobre adalimumab, en el control de la actividad de la enfermedad, desde el valor basal a la semana 24, para la variable primaria cambio en DAS28 y para todas las variables secundarias (ver Tabla 4).

Tabla 4: Resultados de eficacia para el ensayo VI (WA19924)

	ADA + Placebo (IV) N = 162	TCZ + Placebo (SC) N = 163	Valor-p ^(a)
Variable primaria – Media ajustada desde el valor basal a la semana 24			
DAS28 (media ajustada)	-1,8	-3,3	
Diferencia en la media ajustada (95% CI)	-1,5 (-1,8; -1,1)		<0,0001
VARIABLES SECUNDARIAS - Porcentaje de Respondedores en la semana 24 ^(b)			
DAS28 < 2,6; n (%)	17 (10,5)	65 (39,9)	<0,0001
DAS28 ≤ 3,2; n (%)	32 (19,8)	84 (51,5)	<0,0001
Respuesta ACR20, n (%)	80 (49,4)	106 (65,0)	0,0038
Respuesta ACR50, n (%)	45 (27,8)	77 (47,2)	0,0002
Respuesta ACR70, n (%)	29 (17,9)	53 (32,5)	0,0023

^a El valor de p está ajustado por región y duración de AR para todas las variables y adicionalmente todos los valores basales para todas las variables.

^b Imputación de no respondedores usado para datos que faltan. Multiplicidad controlada usando el procedimiento de Bonferroni-Holm.

El perfil clínico global de acontecimientos adversos fue similar entre tocilizumab y adalimumab. La proporción de pacientes con acontecimientos adversos graves fue equilibrada entre los grupos de tratamiento (RoActemra 11,7 % vs. Adalimumab 9,9 %). Las reacciones adversas a medicamentos en el brazo de tocilizumab fueron consistentes con el perfil de seguridad conocido de RoActemra y la frecuencia de las reacciones adversas notificadas fue similar en comparación con la Tabla 1. Se notificó en el brazo de RoActemra una mayor incidencia de infecciones e infestaciones (48 % vs 42 %), sin diferencias en la incidencia de infecciones graves (3,1 %). Ambos tratamientos en ensayo indujeron el mismo patrón de cambios en los parámetros de seguridad del laboratorio (disminución en neutrófilos y recuento de plaquetas, aumento en ALT, AST y lípidos), sin embargo, la magnitud del cambio y la frecuencia de fuertes anomalías fue superior con RoActemra en comparación con adalimumab. Cuatro pacientes (2,5 %) en el brazo de RoActemra y dos pacientes (1,2 %) en el brazo de adalimumab experimentaron una disminución en el recuento de neutrófilos de grado 3 ó 4 según los Criterios de Toxicidad Común (CTC). Once pacientes (6,8 %) en el brazo de RoActemra y cinco pacientes (3,1 %) en el brazo de adalimumab experimentaron un incremento de las ALT de grado 2 o superior según CTC. El incremento medio de LDL desde el valor basal fue 0,64 mmol/l (25 mg/dl) para pacientes en el brazo de RoActemra y 0,19 mmol/l (7 mg/dl) para pacientes en el brazo de adalimumab. La seguridad observada en el brazo de tocilizumab fue consistente con el perfil de seguridad conocido de RoActemra y no se observaron reacciones adversas al medicamento nuevas ni inesperadas (ver Tabla 1).

Uso subcutáneo

Eficacia clínica

Se ha evaluado la eficacia de RoActemra administrado vía subcutánea para aliviar los signos y síntomas de la artritis reumatoide y la respuesta radiográfica, en dos ensayos aleatorizados, doble ciego, controlados, multicéntricos. Para el ensayo I (SC-I), los pacientes tenían que ser >18 años de edad con artritis reumatoide activa de moderada a grave, diagnosticada según los criterios del American College of Rheumatology (ACR), tenían al menos 4 articulaciones doloridas y 4 inflamadas al inicio del ensayo. Todos los pacientes recibieron anteriormente FAMEs no biológicos. Para el ensayo II (SC-II), los pacientes tenían que ser >18 años de edad con artritis reumatoide activa de moderada a grave, diagnosticada según los criterios del American College of Rheumatology (ACR), tenían al menos 8 articulaciones doloridas y 6 inflamadas al inicio del ensayo.

El cambio de 8 mg/kg vía intravenosa una vez cada 4 semanas a 162 mg vía subcutánea una vez por semana alterará la exposición en el paciente. La medida varía con el peso corporal del paciente (aumentado en los pacientes de bajo peso corporal y disminuyendo en pacientes con alto peso corporal) pero el resultado clínico es consistente con el observado en pacientes tratados con tocilizumab por vía intravenosa.

Respuesta clínica

El ensayo SC-I evalúa a pacientes con artritis reumatoide activa de moderada a grave que tuvieron una respuesta clínica inadecuada a las terapias reumatológicas existentes, incluyendo uno o más FAMEs donde aproximadamente el 20 % tuvieron una historia de respuesta inadecuada a al menos un inhibidor del TNF. En SC-I, 1.262 pacientes fueron aleatorizados 1:1 para recibir 162 mg de RoActemra subcutáneo una vez por semana u 8 mg/kg de RoActemra intravenoso cada cuatro semanas en combinación con FAMEs no biológicos. La variable principal en el ensayo fue la diferencia en la proporción de pacientes que consiguieron una respuesta ACR20 a la semana 24. Los resultados del ensayo SC-I se muestran en la tabla 5.

Tabla 5. Respuestas ACR en el ensayo SC-I (% pacientes) a la semana 24

	SC-I ^a	
	TCZ SC 162 mg Una vez por semana + FAMEs N=558	TCZ IV 8 mg/kg + FAMEs N=537
ACR20 semana 24	69,4 %	73,4 %
Diferencia ponderada (95% IC)	-4,0 (-9,2; 1,2)	
ACR50 semana 24	47,0 %	48,6 %
Diferencia ponderada (95% IC)	-1,8 (-7,5; 4,0)	
ACR70 semana 24	24,0 %	27,9 %
Diferencia ponderada (95% IC)	-3,8 (-9,0; 1,3)	

TCZ = tocilizumab

a = población por protocolo

Los pacientes en el ensayo SC-I tenían un nivel medio de actividad de la enfermedad (DAS28) al inicio del ensayo de 6,6 y 6,7 en los brazos subcutáneo e intravenoso, respectivamente. A la semana 24, se observó una reducción significativa en el DAS28 desde el inicio (mejoría media) de 3,5 en ambos brazos de tratamiento, y una proporción comparable de pacientes consiguieron remisión clínica del DAS28 (DAS28 < 2,6) en el brazo subcutáneo (38,4 %) e intravenoso (36,9 %).

Respuesta radiográfica

La respuesta radiográfica de la administración subcutánea de RoActemra fue evaluada en un ensayo doble ciego, controlado, multicéntrico en pacientes con AR activa (SC-II). El ensayo SC-II evalúa a los pacientes con AR de moderada a grave que tenían una respuesta clínica inadecuada a los tratamientos reumatológicos existentes, incluyendo uno o más FAMEs donde aproximadamente el 20 % tuvieron una respuesta inadecuada a al menos un inhibidor del TNF. Los pacientes tenían que ser >18 años de edad con artritis reumatoide activa diagnosticada según los criterios del American College of Rheumatology (ACR) tenían al menos 8 articulaciones doloridas y 6 inflamadas al inicio del ensayo. En SC-II, 656 pacientes fueron aleatorizados 2:1 a 162 mg de RoActemra SC cada dos semanas o placebo, en combinación con FAMEs no biológicos.

En el ensayo SC-II, se midió la inhibición del daño estructural radiográficamente en las articulaciones y fue expresado como el cambio respecto al estado basal en la escala TSS (escala Sharp total) modificada por van der Heijde. En la semana 24, se mostró una inhibición del daño estructural, con una progresión radiográfica significativamente menor en pacientes que recibían RoActemra subcutáneo comparado con placebo (mTSS medio de 0,62 frente a 1,23; p=0,0149 (van Elteren). Estos resultados están en línea con los observados en pacientes tratados con tocilizumab intravenoso.

En el ensayo SC-II en la semana 24 en pacientes tratados con tocilizumab subcutáneo cada dos semanas frente a placebo, se obtuvieron unos resultados de ACR20 60,9 %, ACR50 39,8 %, ACR70 19,7 % en el brazo de RoActemra y ACR20 31,5 %, ACR50 12,3 % y ACR70 5,0 % en el brazo de placebo. La media del DAS28 al inicio del ensayo era de 6,7 en tocilizumab subcutáneo y 6,6 en el placebo. En la semana 24 hubo una reducción significativa del DAS28 de 3,1 en tocilizumab subcutáneo y de 1,7 en placebo, se observaron valores de DAS28 menores de 2,6 en el 32 % de los pacientes con tocilizumab en el brazo subcutáneo y en el 4 % en el brazo placebo.

Resultados relacionados con la salud y la calidad de vida

En el ensayo SC-I, la disminución media en HAQ-DI desde el inicio a la semana 24 fue 0,6 tanto en el brazo de tocilizumab subcutáneo como en brazo de tocilizumab intravenoso. La proporción de pacientes que consiguieron una mejoría clínicamente relevante en HAQ-DI a la semana 24 (cambio desde el inicio de $\geq 0,3$ unidades) fue también comparable en ambos brazos, 65,2 % en el subcutáneo

frente a 67,4 % en el intravenoso, con una diferencia ponderada en proporciones de -2,3 % (95 % IC- 8,1; 3,4). Para SF 36, el cambio medio desde el inicio hasta la semana 24 en el valor del componente mental fue de 6,22 para el brazo subcutáneo y de 6,54 para el brazo intravenoso, y para el valor del componente físico fue también similar en ambos brazos 9,49 para el brazo subcutáneo y 9,65 para el brazo intravenoso.

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

ACG

Vía subcutánea

Eficacia clínica

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

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

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

Todos los pacientes recibieron un tratamiento de base con glucocorticoides (prednisona). Cada uno de los grupos tratados con RoActemra y uno de los grupos tratados con placebo siguieron una pauta posológica preespecificada de reducción gradual de prednisona durante 26 semanas, mientras que el segundo grupo de pacientes tratados con placebo siguió una pauta posológica preespecificada de reducción gradual de prednisona durante 52 semanas, diseñado para estar más de acuerdo con la práctica estándar.

La duración del tratamiento con glucocorticoides durante el cribado y antes del inicio de la administración del tratamiento con RoActemra (o placebo), fue similar en los 4 grupos de tratamiento (ver Tabla 6).

Tabla 6. Duración del tratamiento con corticosteroides durante la visita de selección en el ensayo WA28119

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

Se alcanzó el objetivo de eficacia primario del ensayo, evaluado por la proporción de pacientes que lograron la remisión sostenida libre de esteroides en la semana 52, comparando el grupo de pacientes tratados con RoActemra más 26 semanas de reducción gradual de prednisona con el grupo de pacientes tratados con placebo más 26 semanas de reducción gradual de prednisona (ver Tabla 7).

Se alcanzó el objetivo de eficacia secundario del ensayo, también basado en la proporción de pacientes que lograron la remisión sostenida libre de esteroides en la semana 52, comparando tocilizumab más 26 semanas de reducción gradual de prednisona con placebo más 52 semanas de reducción gradual de prednisona, (ver Tabla 7).

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

El porcentaje de pacientes que alcanzan la remisión sostenida en la semana 52, se muestran en la Tabla 7.

Variables secundarias

La evaluación del tiempo hasta el primer brote de ACG mostró un riesgo significativamente menor de brote para el grupo semanal de RoActemra subcutáneo en comparación con los grupos de placebo más 26 semanas y placebo más 52 semanas de reducción gradual de prednisona; y para el grupo de RoActemra subcutáneo bisemanal comparado con placebo más 26 semanas de reducción gradual de prednisona (cuando se comparó con un nivel de significación de 0,01). La dosis semanal subcutánea de RoActemra también mostró una disminución clínicamente significativa en el riesgo de brote comparado con placebo más 26 semanas de reducción gradual de prednisona en pacientes que entraron en el ensayo con ACG recurrente, así como aquellos con enfermedad de inicio reciente (ver Tabla 7).

Dosis acumulada de glucocorticoides

La dosis acumulada de prednisona en la semana 52 fue significativamente menor en los dos grupos de dosis de RoActemra en comparación con los dos grupos de placebo (ver Tabla 6). En un análisis separado de los pacientes que recibieron tratamiento de rescate con prednisona para tratar el brote de ACG durante las primeras 52 semanas, la dosis acumulativa de prednisona varió mucho. Las dosis medias de rescate para los pacientes de los grupos de administración de RoActemra semanal y bisemanal fueron 3.129,75 mg y 3.847 mg, respectivamente. Ambas considerablemente más bajas que en el grupo de placebo más 26 semanas de reducción gradual de prednisona y el grupo de placebo más 52 semanas de reducción gradual de prednisona, 4.023,5 mg y 5.389,5 mg, respectivamente.

Tabla 7. Resultados de eficacia del ensayo WA28119

	Placebo + 26 semanas de reducción gradual de prednisona N=50	Placebo + 52 semanas de reducción gradual de prednisona N=51	RoActemra 162mg SC semanal + 26 semanas de reducción gradual de prednisona N=100	RoActemra 162 mg SC bisemanal + 26 semanas de reducción gradual de prednisona N=49
Objetivo primario				
****Remisión mantenida (grupos Tocilizumab vs Placebo+26)				
Respondedores en la Semana 52, n (%)	7 (14 %)	9 (17,6 %)	56 (56 %)	26 (53,1 %)
Diferencia de proporciones no ajustadas (IC 99,5 %)	N/A	N/A	42 %* (18,00; 66,00)	39,06 %* (12,46; 65,66)
Objetivo secundario principal				
Remisión mantenida (grupos Tocilizumab vs Placebo+52)				
Respondedores en la Semana 52, n (%)	7 (14 %)	9 (17,6 %)	56 (56 %)	26 (53,1 %)
Diferencia de proporciones no ajustadas (IC 99,5 %)	N/A	N/A	38,35 %* (17,89; 58,81)	35,41 %** (10,41; 60,41)
Otros objetivos secundarios				
Tiempo hasta el primer brote ¹ de ACG (grupos Tocilizumab vs Placebo+26)	N/A	N/A	0,23* (0,11; 0,46)	0,28** (0,12; 0,66)
HR (IC 99 %)			0,39**	0,48
Tiempo hasta el primer brote ¹ de ACG (grupos Tocilizumab vs Placebo+52)	N/A	N/A	(0,18; 0,82)	(0,20; 1,16)
HR (IC 99 %)			0,23*** (0,09; 0,61)	0,42 (0,14; 1,28)
Tiempo hasta el primer brote ¹ de ACG (Pacientes recurrentes; grupos Tocilizumab vs Placebo +26) HR (IC 99%)	N/A	N/A	0,36	0,67
Tiempo hasta el primer brote ¹ de ACG (Pacientes recurrentes; grupos Tocilizumab vs Placebo + 52) HR (IC 99%)	N/A	N/A	(0,13; 1,00) 0,25***	(0,21; 2,10) 0,20***
Tiempo hasta el primer brote ¹ de ACG (Casos de nueva aparición; grupos Tocilizumab vs Placebo +26) HR (IC 99%)	N/A	N/A	(0,09; 0,70) 0,44	(0,05; 0,76) 0,35
Tiempo hasta el primer brote ¹ de ACG (Casos de nueva aparición; grupos Tocilizumab vs Placebo + 52) HR (IC 99%)	N/A	N/A	(0,14; 1,32)	(0,09; 1,42)
Dosis acumulada de glucocorticoides (mg)				
mediana en la Semana 52 (grupos Tocilizumab vs Placebo+26 ²)	3.296,00	N/A	1.862,00*	1.862,00*
mediana en la Semana 52 (grupos Tocilizumab vs Placebo +52 ²)	N/A	3.817,50	1.862,00*	1.862,00*

	Placebo + 26 semanas de reducción gradual de prednisona N=50	Placebo + 52 semanas de reducción gradual de prednisona N=51	RoActemra 162mg SC semanal + 26 semanas de reducción gradual de prednisona N=100	RoActemra 162 mg SC bisemanal + 26 semanas de reducción gradual de prednisona N=49
Objetivos exploratorios				
Tasa de recaída anual, Semana 52 [§]	1,74	1,30	0,41	0,67
Media (DE)	(2,18)	(1,84)	(0,78)	(1,10)

* p<0,0001

** p<0,005 (umbral de significación para las pruebas de superioridad del objetivo primario y del objetivo principal secundario)

***valor p descriptivo <0,005

******Brote: recurrencia de los signos o síntomas de la ACG y/o VSG ≥ 30 mm/h.** Aumento de la dosis de prednisona requerida

Remisión: ausencia de brote y normalización del PCR

Remisión sostenida: remisión de la semana 12 a la semana 52. Los pacientes deben adherirse al protocolo establecido para la reducción gradual de prednisona

¹ análisis del tiempo (en días) entre la remisión clínica y el primer brote de la enfermedad

² los valores de p se determinan utilizando el análisis de Van Elteren para datos no paramétricos

[§] no se ha realizado análisis estadístico

N/A= No aplica

HR = Hazard Ratio

IC = Intervalo de Confianza

Resultados de calidad de vida

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

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

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

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

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

Pacientes AIJp

Se realizó un estudio PK-PD y de seguridad de 52 semanas, abierto, multicéntrico en pacientes pediátricos con AIJp, de 1 a 17 años de edad, para determinar la dosis subcutánea de RoActemra adecuada que lograra unos perfiles PK-PD y de seguridad comparables a la administración por vía IV.

Los pacientes elegibles recibieron tocilizumab dosificado según el peso corporal (PC), en pacientes que pesan ≥ 30 kg (n= 25) se les administró una dosis de 162 mg de RoActemra cada 2 semanas (Q2W) y en pacientes que pesan menos de 30 kg (n= 27) se les administró una dosis de 162 mg de RoActemra cada 3 semanas (Q3W) durante 52 semanas. De estos 52 pacientes, 37 (71%) no habían recibido tratamiento previo con RoActemra y 15 (29%) habían recibido RoActemra IV y se cambiaron a RoActemra SC al inicio del estudio.

Las pautas posológicas de RoActemra SC de 162 mg Q3W para pacientes que pesen menos de 30 kg y 162 mg Q2W para pacientes que pesen ≥ 30 kg, proporcionan una exposición PK y unas respuestas PD para respaldar los resultados de eficacia y seguridad similares a los obtenidos con las pautas posológicas aprobados de RoActemra IV en pacientes con AIJp.

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

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos clínicos realizados con RoActemra en uno o más grupos de la población pediátrica en el tratamiento de artritis idiopática crónica; incluyendo artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, artritis psoriásica y artritis idiopática juvenil (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

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

Vía intravenosa

Se determinó la farmacocinética de RoActemra usando un análisis de farmacocinética de poblaciones en una base de datos compuesta por 3.552 pacientes con artritis reumatoide tratados con una perfusión de una hora de 4 u 8 mg/kg de RoActemra cada 4 semanas durante 24 semanas o con 162 mg de tocilizumab administrados por vía subcutánea una vez por semana o cada dos semanas durante 24 semanas.

Los siguientes parámetros son válidos para una dosis de 8 mg/kg de RoActemra administrados cada 4 semanas: los valores medios previstos (\pm DE) en equilibrio fueron de Área bajo la curva (AUC) = $38.000 \pm 13.000 \text{ h}\cdot\mu\text{g/ml}$, Concentración mínima (C_{\min}) = $15,9 \pm 13,1 \mu\text{g/ml}$ y Concentración máxima (C_{\max}) = $182 \pm 50,4 \mu\text{g/ml}$ de tocilizumab. Los cocientes de acumulación para AUC y C_{\max} fueron pequeños, de 1,32 y 1,09, respectivamente. El cociente de acumulación fue mayor para la C_{\min} (2,49), lo que era esperado de acuerdo con la contribución del aclaramiento no lineal a concentraciones menores. Se alcanzó el equilibrio después de la primera administración para la C_{\max} y después de 8 y 20 semanas para el AUC y la C_{\min} , respectivamente. El área bajo la curva (AUC), C_{\min} y C_{\max} de RoActemra aumentó con el aumento del peso corporal. En un peso corporal $\geq 100 \text{ kg}$, los valores medios previstos (\pm DE) en equilibrio de AUC, C_{\min} y C_{\max} de RoActemra fueron $50.000 \pm 16.800 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$, $24,4 \pm 17,5 \mu\text{g/ml}$, y $226 \pm 50,3 \mu\text{g/ml}$, respectivamente, los cuales son mayores que los valores de exposición media de los pacientes (es decir, cualquier peso corporal) indicados anteriormente. La curva dosis-respuesta para tocilizumab se allana a mayor exposición, resultando en una menor ganancia de eficacia por cada aumento incremental en la concentración de RoActemra, de manera que no se demostraron incrementos de eficacia clínicamente significativos en pacientes tratados con $> 800 \text{ mg}$ de RoActemra. Por lo tanto, no se recomienda dosis de RoActemra superiores a 800 mg en perfusión (ver sección 4.2).

En pacientes con AIJp la farmacocinética de RoActemra se caracterizó en un análisis farmacocinético poblacional que incluyó 237 pacientes que fueron tratados con una dosis de 8 mg/kg por vía IV cada 4 semanas (en pacientes con un peso $\geq 30 \text{ kg}$), 10 mg/kg por vía IV cada 4 semanas (en pacientes con un peso inferior a 30 kg), 162 mg por vía SC cada 2 semanas (en pacientes con un peso $\geq 30 \text{ kg}$) o 162 mg por vía SC cada 3 semanas (en pacientes con un peso inferior a 30 kg).

Tabla 8. Valores medios previstos \pm DE de los parámetros PK en estado estacionario después de la administración de la dosis IV o SC en pacientes con AIJp

Parámetros PK de RoActemra	IV		SC	
	8 mg/kg Q4W $\geq 30 \text{ kg}$	10 mg/kg Q4W inferior a 30 kg	162 mg Q2W $\geq 30 \text{ kg}$	162 mg Q3W inferior a 30 kg
C_{\max} ($\mu\text{g/ml}$)	$183 \pm 42,3$	$168 \pm 24,8$	$29,4 \pm 13,5$	$75,5 \pm 24,1$
C_{\min} ($\mu\text{g/ml}$)	$6,55 \pm 7,93$	$1,47 \pm 2,44$	$11,8 \pm 7,08$	$18,4 \pm 12,9$
C_{media} ($\mu\text{g/ml}$)	$42,2 \pm 13,4$	$31,6 \pm 7,84$	$21,7 \pm 10,4$	$45,5 \pm 19,8$
C_{\max} acumulada	1,04	1,01	1,72	1,32
C_{\min} acumulada	2,22	1,43	3,58	2,08
C_{media} acumulada o AUC_{τ}^*	1,16	1,05	2,04	1,46

* $\tau = 4$ semanas para las pautas posológicas IV, 2 semanas o 3 semanas para las dos pautas posológicas SC, respectivamente

Después de la administración de la dosis IV de 10 mg/kg (PC $<30 \text{ kg}$), aproximadamente el 90% del estado estacionario se alcanzó en la semana 12 y en la semana 16 para la dosis de 8 mg/kg (PC $\geq 30 \text{ kg}$). Después de la dosificación SC, aproximadamente el 90% del estado estacionario se alcanzó en la semana 12 para ambas pautas posológicas Q2W y Q3W de 162 mg SC.

Distribución

En pacientes con artritis reumatoide, el volumen central de distribución fue de 3,72l el volumen periférico de distribución fue de 3,35l, lo que da un volumen de distribución en el equilibrio de 7,07l.

Eliminación

Después de la administración intravenosa, RoActemra experimenta una eliminación bifásica de la circulación. El aclaramiento total de RoActemra fue dependiente de la concentración y es la suma del aclaramiento lineal y el no lineal. El aclaramiento lineal se estimó como parámetro en el análisis de farmacocinética de poblaciones y fue de 9,5 ml/h. El aclaramiento no lineal dependiente de la

concentración desempeña un papel importante a concentraciones bajas de RoActemra. Una vez saturada la vía de aclaramiento no lineal, a concentraciones mayores de RoActemra, la eliminación viene determinada fundamentalmente por el aclaramiento lineal.

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

Linealidad

Los parámetros farmacocinéticos de RoActemra no cambiaron con el tiempo. Se observó un aumento mayor que el proporcional a la dosis en el área bajo la curva (AUC) y la concentración mínima (C_{\min}) con las dosis de 4 y 8 mg/kg, cada 4 semanas. La concentración máxima (C_{\max}) aumentó de forma proporcional a la dosis. En equilibrio, el AUC y la C_{\min} pronosticados fueron 3,2 y 30 veces mayores con 8 mg/kg que con 4 mg/kg, respectivamente.

Uso subcutáneo

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

Los parámetros farmacocinéticos de RoActemra no cambiaron con el tiempo. Para la dosis de 162 mg cada semana, los valores medios previstos (\pm DE) en equilibrio, del área bajo la curva (AUC) semana 1, C_{\min} y C_{\max} de RoActemra fueron $7.970 \pm 3.432 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$, $43,0 \pm 19,8 \mu\text{g}/\text{ml}$, y $49,8 \pm 21,0 \mu\text{g}/\text{ml}$, respectivamente. El cociente de acumulación para AUC, C_{\min} , y C_{\max} fueron 6,32; 6,30; 5,27, respectivamente. El estado estacionario se alcanzó después de 12 semanas para AUC, C_{\min} y C_{\max} .

Para la dosis de 162 cada dos semanas, los valores medios previstos (\pm DE) en equilibrio, del área bajo la curva (AUC) semana 2, C_{\min} y C_{\max} de RoActemra fueron $3.430 \pm 2.660 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$, $5,7 \pm 6,8 \mu\text{g}/\text{ml}$, y $13,2 \pm 8,8 \mu\text{g}/\text{ml}$ respectivamente. El cociente de acumulación para AUC, C_{\min} y C_{\max} fueron 2,67; 6,02 y 2,12, respectivamente. El estado estacionario se alcanzó después de 12 semanas para AUC y C_{\min} , y después de 10 semanas para C_{\max} .

Absorción

Después de la dosificación subcutánea en pacientes con AR, el tiempo para alcanzar las concentraciones séricas de RoActemra t_{\max} fue de 2,8 días. La biodisponibilidad para la formulación subcutánea fue 79 %.

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

Distribución

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

Eliminación

Para la administración subcutánea, la semivida ($t_{1/2}$) es de hasta 13 días para 162 mg cada semana y 5 días para 162 mg cada dos semanas en pacientes con AR en el estado estacionario.

La $t_{1/2}$ efectiva de RoActemra después de la administración subcutánea en pacientes con AIJp es de hasta 10 días para pacientes $<30\text{kg}$ (162 mg SC Q3W) y hasta 7 días para los pacientes $\geq 30\text{ kg}$ (162 mg SC Q2W) durante un intervalo de dosis en estado estacionario. Después de la administración intravenosa, tocilizumab experimenta una eliminación bifásica de la circulación. El aclaramiento total de tocilizumab fue dependiente de la concentración y es la suma del aclaramiento lineal y el no lineal. El aclaramiento lineal se estimó como parámetro en el análisis farmacocinético de poblaciones y fue de 6,25 ml/h. El aclaramiento no lineal dependiente de la concentración desempeña un papel

importante a concentraciones bajas de tocilizumab. Una vez saturada la vía de aclaramiento no lineal, a concentraciones mayores de tocilizumab, la eliminación viene determinada fundamentalmente por el aclaramiento lineal.

ACG

Vía subcutánea

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

Tabla 9. Parámetros medios predictivos PK en estado estacionario \pm DE después de la dosificación por vía subcutánea en ACG

Parámetros FC tocilizumab	Vía Subcutánea	
	162 mg cada dos semanas	162 mg semanales
C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	19,3 \pm 12,8	73 \pm 30,4
C_{min} ($\mu\text{g/mL}$)	11,1 \pm 10,3	68,1 \pm 29,5
C_{media} ($\mu\text{g/mL}$)	16,2 \pm 11,8	71,3 \pm 30,1
C_{max} acumulada	2,18	8,88
C_{min} acumulada	5,61	9,59
C_{media} acumulada o AUC_{τ}	2,81	10,91

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

Basándose en la caracterización actual de la PK, se observaron concentraciones valle de RoActemra en el estado estacionario un 50 % más altas en esta población en relación con las concentraciones medias en un conjunto grande de datos de la población con AR. Estas diferencias se producen por razones desconocidas. Las diferencias en la PK no se acompañan de diferencias importantes en los parámetros de PD, por lo que la relevancia clínica es desconocida.

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

Absorción

En pacientes con ACG tras la dosificación por vía subcutánea, la $t_{1/2}$ de absorción estuvo entorno a los 4 días. La biodisponibilidad en la formulación SC fue de 0,8. Los valores medios del T_{max} fueron de 3 días después de la dosis semanal de RoActemra y de 4,5 días después de la dosis de tocilizumab bisemanal.

Distribución

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

Eliminación

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

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

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal: No se ha realizado ningún estudio formal del efecto de la insuficiencia renal sobre la farmacocinética de RoActemra. En los estudios de AR y ACG la mayoría de los pacientes del análisis de farmacocinética de población tenían una función renal normal o insuficiencia renal leve. La insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina estimado basado en la fórmula de Cockcroft-Gault) no tuvo impacto sobre la farmacocinética de RoActemra.

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

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

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

Edad, género y etnia: Los análisis de farmacocinética de poblaciones en pacientes con AR y ACG demostraron que la edad, el sexo y la raza no afectaron a la farmacocinética de RoActemra.

Los resultados del análisis PK poblacional en pacientes con AIJp confirmaron que el tamaño corporal es la única covariable que tiene un impacto apreciable en la PK de RoActemra incluyendo la eliminación y la absorción, por lo que debe tenerse en cuenta la dosificación en base al peso corporal (ver Tabla 8).

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, toxicidad para la reproducción y el desarrollo.

No se realizaron estudios de carcinogénesis dado que los anticuerpos monoclonales IgG1 no se consideran potencialmente carcinogénicos.

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

Los datos no-clínicos disponibles no sugieren un efecto sobre la fertilidad bajo el tratamiento con tocilizumab. No se observaron efectos sobre los órganos endocrinos activos y del aparato reproductor

en un estudio de toxicidad crónica en macacos y el rendimiento reproductor no se vio afectado en ratones deficitarios en IL-6. Se observó que RoActemra administrado a macacos durante la gestación precoz no tiene efecto lesivo directo o indirecto sobre el embarazo o el desarrollo embrionario-fetal. Sin embargo, se observó un leve aumento de los abortos/las muertes embrionarias-fetales con una alta exposición sistémica (> 100 x la exposición humana) en el grupo de dosis alta de 50 mg/kg/día en comparación con placebo y otros grupos de dosis bajas. Aunque la IL-6 no parece ser una citocina crítica para el crecimiento fetal o el control inmunológico de la interfaz materno/fetal, no puede excluirse una relación de este hallazgo con RoActemra.

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

El perfil de seguridad no clínico de RoActemra en macacos no sugiere una diferencia entre las vías de administración intravenosa y subcutánea.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

L-Histidina
Monohidrocloruro de L-histidina monohidrato
L-Arginina
Hidrocloruro de L-Arginina
L-Metionina
Polisorbato 80
Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros.

6.3 Período de validez

24 meses.

Una vez fuera de la nevera, RoActemra debe administrarse en las siguientes 8 horas y no debe almacenarse por encima de 30°C.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2°C – 8°C). No congelar.
Mantener las jeringas precargadas en el embalaje exterior para proteger de la luz y la humedad.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Solución de 0,9 ml en una jeringa precargada (vidrio tipo I) con una aguja fija. La jeringa está cerrada por un protector de aguja rígido (junta de elastómero con una carcasa de polipropileno) y un émbolo (goma de butilo con un revestimiento de fluororesina).

Envases de 4 jeringas precargadas y envases múltiples de 12 (3 envases de 4) jeringas precargadas. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

RoActemra se suministra en jeringas precargadas de un solo uso, equipadas en un dispositivo de seguridad para la aguja. Una vez fuera de la nevera, la jeringa precargada debe alcanzar la temperatura

ambiente (de 18°C a 28°C) esperando de 25 a 30 minutos, antes de la inyección de RoActemra. La jeringa precargada no debe agitarse. Después de retirar el tapón, la inyección se debe utilizar dentro de los 5 minutos siguientes, para evitar que el medicamento se seque y bloquee la aguja. Si la jeringa precargada no se utiliza dentro de los 5 minutos siguientes a retirar el tapón, se debe eliminar en un contenedor para objetos punzantes y utilizar una nueva jeringa precargada.

Si tras insertar la aguja no se puede presionar el émbolo de la jeringa, se debe eliminar la jeringa precargada en un contenedor para objetos punzantes y se debe utilizar una nueva jeringa.

No lo utilice si el medicamento esta turbio o contiene partículas, es de algún color además de incoloro a ligeramente amarillento, o alguna parte de la jeringa precargada aparece dañada.

En el prospecto se incluyen instrucciones detalladas para la administración de RoActemra en jeringa precargada.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Alemania

8. NÚMEROS DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/08/492/007
EU/1/08/492/008

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 16/enero/2009
Fecha de la última renovación: 25/septiembre/2013

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

RoActemra 162 mg solución inyectable en pluma precargada.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada pluma precargada contiene 162 mg de RoActemra (tocilizumab) en 0,9 ml.

RoActemra es un anticuerpo monoclonal de la inmunoglobulina G1 (IgG1) recombinante humanizado, subclase dirigida contra los receptores de interleucina 6 solubles y de membrana.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable en pluma precargada (ACT pluma).

Solución incolora a amarillo pálido.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

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

- el tratamiento de artritis reumatoide (AR) grave, activa y progresiva en adultos no tratados previamente con MTX.
- el tratamiento de la AR activa de moderada a grave en pacientes adultos con respuesta inadecuada o intolerancia a un tratamiento previo con uno o más fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAMEs) o con antagonistas del factor de necrosis tumoral (TNF).

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

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

RoActemra está indicado para el tratamiento de Arteritis de Células Gigantes (ACG) en pacientes adultos.

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento debe ser iniciado por profesionales sanitarios con experiencia en el diagnóstico y el tratamiento de AR y/o ACG. Todos los pacientes tratados con RoActemra deben recibir la Tarjeta de Alerta para el Paciente. Debe evaluarse la capacidad del paciente para utilizar la administración subcutánea en su casa y se debe instruir a los pacientes para que informen a los profesionales sanitarios si experimentan síntomas de una reacción alérgica antes de la administración de la siguiente dosis. Los pacientes deben solicitar atención médica inmediata si desarrollan síntomas de reacciones alérgicas graves (ver sección 4.4).

Posología

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

AR

La posología recomendada es de 162 mg vía subcutánea una vez por semana.

Hay información limitada disponible sobre el cambio de pacientes de la formulación intravenosa a subcutánea de RoActemra a dosis fija. Una vez iniciado el cambio el intervalo de dosis debería ser una vez a la semana.

En los pacientes que cambien de la formulación intravenosa a la formulación subcutánea, se debe administrarla primera dosis subcutánea en lugar de la siguiente dosis intravenosa programada, bajo la supervisión de un profesional sanitario cualificado.

ACG

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

RoActemra en monoterapia no debe ser usado para el tratamiento de recaídas agudas (ver sección 4.4).

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

AR y ACG

Ajustes de dosis si los valores de laboratorio están fuera de los parámetros normales (ver sección 4.4).

- Enzimas hepáticas fuera de los valores normales

Valor de laboratorio	Acción
> 1 a 3 x Límite superior de Normalidad (LSN)	<p>Si procede, modificar la dosis de la medicación concomitante de FAMES (AR) o agentes inmunomoduladores (ACG).</p> <p>Si el incremento continúa dentro de este rango, reducir la frecuencia de dosis de RoActemra a la inyección cada dos semanas o interrumpir la administración de RoActemra hasta que los valores de alanina aminotransferasa (ALT) o aspartato aminotransferasa (AST) se normalicen.</p> <p>Reestablecer la administración de RoActemra con la inyección semanal o cada dos semanas, según sea clínicamente apropiado.</p>
> 3 a 5 x LSN	<p>Debe interrumpirse el tratamiento con RoActemra hasta que los valores sean < 3 x LSN y seguir las recomendaciones indicadas arriba, para valores > 1 a 3 x LSN.</p> <p>Si continúan los valores > 3 x LSN (confirmado por pruebas repetidas, ver sección 4.4), hay que interrumpir el tratamiento con RoActemra.</p>
> 5 x LSN	<p>Interrumpir el tratamiento con RoActemra.</p>

- Bajo Recuento Absoluto de Neutrófilos (RAN)

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

Valores de laboratorio (células x $10^9/l$)	Acción
RAN > 1	Mantener la dosis.
RAN 0,5 a 1	Interrumpir el tratamiento con RoActemra. Cuando el RAN aumente > $1 \times 10^9/l$ reestablecer el tratamiento con RoActemra administrando una inyección cada dos semanas y aumentarlo a una inyección por semana, si es clínicamente apropiado.
RAN < 0,5	Interrumpir el tratamiento con RoActemra.

- Bajo recuento de plaquetas

Valores de laboratorio (células x $10^3/\mu l$)	Acción
50 a 100	Interrumpir el tratamiento con RoActemra. Cuando el recuento de plaquetas sea > $100 \times 10^3/\mu l$ reestablecer el tratamiento con RoActemra administrando una inyección cada dos semanas y aumentarlo a una inyección por semana, si es clínicamente apropiado.
< 50	Interrumpir el tratamiento con RoActemra.

Omisión de dosis

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

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada:

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

Insuficiencia renal:

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. RoActemra no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia renal grave (ver sección 5.2). La función renal debe ser estrechamente vigilada en estos pacientes.

Insuficiencia hepática:

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

Población Pediátrica

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de la formulación subcutánea de RoActemra en niños desde el nacimiento hasta los menores de 18 años de edad. No hay datos disponibles.

Forma de administración

RoActemra es para uso subcutáneo.

Después de una adecuada formación en técnicas de inyección, los pacientes pueden autoinyectarse RoActemra si su médico determina que es lo apropiado. Todo el contenido (0,9 ml) de la pluma precargada deberá administrarse como inyección subcutánea. Las zonas recomendadas para la inyección (abdomen, muslos y parte superior del brazo) deberán alternarse y las inyecciones nunca deben administrarse en lunares, cicatrices, o en áreas donde la piel este sensible, magullada, roja, dura o no intacta.

La pluma precargada no debe agitarse.

Para consultar las instrucciones detalladas para la administración de RoActemra en pluma precargada se incluyen en el prospecto, ver sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Infecciones graves y activas (ver sección 4.4).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad

Para mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, la marca del medicamento y el número de lote administrado debe estar claramente registrado (o declarado) en la historia clínica del paciente.

Infecciones

Se han notificado infecciones graves y en algunos casos mortales en pacientes que reciben agentes inmunosupresores, incluido RoActemra (ver sección 4.8 Reacciones adversas). No debe iniciarse el tratamiento con RoActemra en pacientes con infecciones activas (ver sección 4.3). Se debe interrumpir la administración de RoActemra si un paciente desarrolla una infección grave, hasta que la infección esté controlada (ver sección 4.8). Los profesionales sanitarios deben tener precaución, cuando consideren el uso de RoActemra en pacientes con un historial de infecciones recurrentes o crónicas o con procesos subyacentes (p.ej., diverticulitis, diabetes y enfermedad pulmonar intersticial) que puedan predisponer a los pacientes a infecciones.

Se recomienda estar alerta para la detección oportuna de infecciones graves en pacientes que reciben agentes inmunosupresores como RoActemra para la AR moderada a grave o ACG, ya que los signos y síntomas de la inflamación aguda pueden reducirse, debido a la supresión de los reactantes de fase aguda. Cuando se evalúe una potencial infección en un paciente hay que tener en cuenta los efectos de RoActemra sobre la proteína C reactiva (PCR), neutrófilos y los signos y síntomas de la infección. Se deben dar instrucciones precisas a los pacientes para que contacten inmediatamente con su profesional sanitario cuando aparezca cualquier síntoma que sugiera infección, para asegurar una evaluación rápida y un tratamiento adecuado.

Tuberculosis

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

Se debe dar instrucciones a los pacientes para que acudan al médico si se presentan signos y síntomas (por ejemplo, tos persistente, debilidad /pérdida de peso, fiebre baja) que puedan sugerir una infección por tuberculosis, se produzca durante o después del tratamiento con RoActemra.

Reactivación viral

Se ha notificado reactivación viral (por ejemplo, virus de la hepatitis B) en pacientes con AR que estaban en tratamiento con terapias biológicas. En los ensayos clínicos con RoActemra, se excluyeron los pacientes con screening positivo para hepatitis.

Complicaciones de la diverticulitis

Se han notificado casos poco frecuentes de perforaciones diverticulares como complicaciones de una diverticulitis en pacientes tratados con RoActemra (ver sección 4.8). RoActemra 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 inexplicable en los hábitos intestinales con fiebre, deben ser evaluados rápidamente para la identificación precoz de diverticulitis, que puede asociarse con perforación gastrointestinal.

Reacciones de hipersensibilidad

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad graves, incluyendo anafilaxis asociadas a RoActemra (ver sección 4.8). Estas reacciones pueden ser más graves y potencialmente mortales en pacientes que han experimentado reacciones de hipersensibilidad durante tratamientos previos con RoActemra, incluso si han recibido premedicación con esteroides y antihistamínicos. Si se produce una reacción anafiláctica u otra hipersensibilidad grave, el tratamiento con RoActemra debe interrumpirse inmediatamente, iniciar un tratamiento apropiado y se debe suspender RoActemra definitivamente.

Enfermedad hepática activa e insuficiencia hepática

El tratamiento con RoActemra, especialmente cuando se administra simultáneamente con MTX, puede estar asociado a elevaciones de las transaminasas hepáticas, por tanto, debe tenerse precaución al valorar el tratamiento de pacientes con enfermedad hepática activa o insuficiencia hepática, (ver sección 4.2 y 4.8).

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

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

En pacientes con AR y ACG se deben vigilar los valores de ALT y AST cada 4 y 8 semanas los 6 primeros meses de tratamiento y a partir de entonces cada 12 semanas. Para las modificaciones de dosis basadas en las transaminasas ver sección 4.2. En elevaciones de ALT o AST $> 3-5 \times$ LSN, debe interrumpirse el tratamiento con RoActemra.

Efectos hematológicos

Se han producido descensos de los recuentos de neutrófilos y plaquetas después del tratamiento con RoActemra 8 mg/kg en combinación con MTX (ver sección 4.8). El riesgo de neutropenia puede aumentar en pacientes que han sido previamente tratados con antagonistas del TNF.

No se recomienda iniciar el tratamiento, en pacientes que no han sido tratados previamente con RoActemra, si el RAN está por debajo de $2 \times 10^9/l$. Debe tenerse precaución al valorar el inicio del tratamiento con RoActemra en pacientes con un recuento bajo de plaquetas (es decir, recuento de

plaquetas por debajo de $100 \times 10^3/\mu\text{l}$). No se recomienda continuar el tratamiento en pacientes que desarrollen un recuento absoluto de neutrófilos $< 0,5 \times 10^9/l$ o un recuento de plaquetas $< 50 \times 10^3/\mu\text{l}$.

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

En pacientes con AR y ACG el recuento de neutrófilos y plaquetas debe vigilarse de 4 a 8 semanas después del comienzo del tratamiento y posteriormente, siguiendo las recomendaciones de la práctica clínica habitual. Para las modificaciones de dosis basadas en RAN y recuento de plaquetas, ver sección 4.2.

Parámetros lipídicos

En los pacientes tratados con RoActemra se han observado aumentos de parámetros lipídicos incluido colesterol total, lipoproteínas de baja densidad (LDL), lipoproteínas de alta densidad (HDL), y triglicéridos (ver sección 4.8). En la mayoría de los pacientes no hubo aumento del índice aterogénico, y el aumento del colesterol total, respondió al tratamiento con agentes hipolipemiantes.

Debe realizarse una evaluación de los parámetros lipídicos en pacientes con AR y ACG de 4 a 8 semanas después del inicio del tratamiento con RoActemra. Los pacientes deben tratarse de acuerdo con las directrices clínicas locales para el manejo de la hiperlipidemia.

Trastornos neurológicos

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

Tumores malignos

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

Vacunación

No deben administrarse vacunas vivas o vivas atenuadas simultáneamente con RoActemra, porque no se ha establecido la seguridad clínica. En un ensayo, abierto, aleatorizado en pacientes adultos con AR tratados con RoActemra y metotrexato lograron una respuesta eficaz a: la vacuna neumocócica polisacárida 23 valente y a la vacuna del toxoide tetánico, que fue comparable a la respuesta observada en pacientes tratados con metotrexato sólo. Se recomienda que todos los pacientes, especialmente los pacientes de edad avanzada, estén al día con su vacunación de acuerdo con los actuales calendarios de vacunación antes de comenzar el tratamiento con RoActemra. El intervalo entre la iniciación del tratamiento con RoActemra y la administración de vacunas vivas, debe estar de acuerdo con las guías actuales de vacunación de agentes inmunosupresores.

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

ACG

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

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Los ensayos de interacciones se han realizado sólo en adultos.

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

Los análisis farmacocinéticos de la población no revelaron ningún efecto en el aclaramiento de RoActemra con MTX, anti-inflamatorios no esteroideos (AINEs) o corticosteroides en pacientes con AR. En pacientes con ACG, no se observaron efectos de dosis acumuladas de corticosteroides durante la exposición a RoActemra.

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

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

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

Cuando se comienza o se detiene el tratamiento con RoActemra, se debe vigilar a los pacientes que toman medicamentos que se ajustan individualmente y se metabolizan mediante CYP450, 3A4, 1A2 o 2C9 (p. ej., metilprednisolona, dexametasona, (con la posibilidad de padecer el síndrome de abstinencia de los glucocorticoides orales)), atorvastatina, antagonistas del canal del calcio, teofilina, warfarina, fenprocumona, 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 RoActemra sobre la actividad del enzima CYP450, podría persistir durante varias semanas después de suspender el tratamiento.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante y hasta 3 meses después del tratamiento.

Embarazo

No hay datos suficientes acerca del uso de RoActemra en mujeres embarazadas. Un ensayo en animales ha mostrado un aumento del riesgo de aborto espontáneo/muerte embriofetal a una dosis alta (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo potencial en los seres humanos.

RoActemra no se debe utilizar durante el embarazo, salvo que sea claramente necesario.

Lactancia

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

Fertilidad

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

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de RoActemra sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña (ver sección 4.8, mareos).

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

El perfil de seguridad resultó de la exposición a RoActemra durante los ensayos clínicos de 4.158 pacientes; la mayoría de estos pacientes estaban participando en ensayos de AR (n=4.009), mientras que el resto de la experiencia resultó de los ensayos en ACG (n=149). El perfil de seguridad de RoActemra permanece similar e indiferenciado en estas indicaciones.

Las Reacciones Adversas a Fármacos (RAFs) notificadas con más frecuencia fueron, infecciones en el tracto respiratorio superior, nasofaringitis, cefalea, hipertensión y elevación de la ALT.

Las reacciones adversas más graves fueron infecciones graves, complicaciones de la diverticulitis, y reacciones de hipersensibilidad.

Tabla de reacciones adversas

Los RAFs enumerados en la Tabla 1 se presentan según la clasificación por órganos y sistemas y frecuencias. Las frecuencias se definen de la siguiente manera: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) o muy raras ($< 1/10.000$). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 1. Resumen de las RAFs que se producen en pacientes tratados con RoActemra.

Sistema de clasificación de órganos [A1]	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes
Trastornos de la sangre y el sistema linfático		Leucopenia, Neutropenia	
Trastornos endocrinos			Hipotiroidismo
Trastornos oculares		Conjuntivitis	
Trastornos gastrointestinales		Dolor abdominal, Ulceración oral, Gastritis	Estomatitis, úlcera gástrica
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Edema periférico, Reacciones de hipersensibilidad, Reacciones en el lugar de la inyección	
Infecciones e infestaciones	Infección de las vías respiratorias superiores	Celulitis, Neumonía, Herpes simple oral, Herpes zoster	Diverticulitis
Exploraciones complementarias		Elevación de las transaminasas hepáticas, Aumento de peso, Elevación de la bilirrubina total*	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipercolesterolemia*		Hipertrigliceridemia
Trastornos del sistema nervioso		Cefalea, Mareos	
Trastornos renales y urinarios			Nefrolitiasis
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Tos, Disnea	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Erupción, Prurito, Urticaria	
Trastornos vasculares		Hipertensión	

* Incluida las elevaciones obtenidas como parte de la monitorización de rutina del laboratorio (ver texto más abajo).

AR

Vía intravenosa

La seguridad de RoActemra fue estudiada en 4 ensayos controlados con placebo (ensayos II, III, IV y V), 1 estudio controlado con MTX (ensayo I) y sus fases de extensión (ver sección 5.1).

El periodo doble ciego controlado fue de 6 meses en cuatro ensayos (estudio I, III, IV y V) y de hasta 2 años en un ensayo (ensayo II). En los ensayos doble ciego controlados, 774 pacientes recibieron RoActemra a una dosis de 4 mg/kg en combinación con MTX, 1.870 pacientes recibieron RoActemra a una dosis de 8 mg/kg en combinación con MTX u otros FAMEs y 288 pacientes recibieron RoActemra a una dosis de 8 mg/kg en monoterapia.

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

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Infecciones

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

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

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

Enfermedad pulmonar intersticial

El deterioro de la función pulmonar puede aumentar el riesgo de desarrollo de infecciones. Durante la comercialización se han notificado casos de enfermedad pulmonar intersticial (incluyendo neumonía, y fibrosis pulmonar), alguno de los cuales fue mortal.

Perforación gastrointestinal

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

Reacciones a la perfusión

En los ensayos controlados de 6 meses se notificaron acontecimientos adversos asociados a perfusión (acontecimientos seleccionados que se producen durante o dentro de las 24 horas después de la perfusión) el 6,9 % de los pacientes en el grupo de RoActemra 8 mg/kg más FAMEs y el 5,1 % de los pacientes del grupo placebo más FAMEs. Los acontecimientos notificados durante la perfusión fueron fundamentalmente episodios de hipertensión; los acontecimientos notificados en el plazo de 24 horas desde la terminación de una perfusión fueron cefalea y reacciones cutáneas (erupción, urticaria). Estos acontecimientos no fueron limitantes para el tratamiento.

La tasa de reacciones anafilácticas (que se produjeron en un total de 8/4.009 pacientes, 0,2 %) fue varias veces más elevada con la dosis de 4 mg/kg que con la de 8 mg/kg. Se notificaron reacciones de hipersensibilidad clínicamente significativas asociadas a RoActemra y que precisaron suspensión del tratamiento en un total de 56 de 4.009 pacientes (1,4 %) tratados con RoActemra durante los ensayos clínicos controlados y abiertos. Estas reacciones se observaron generalmente de la segunda a la quinta perfusión de RoActemra (ver sección 4.4). Se ha notificado una reacción de anafilaxia mortal durante el tratamiento con RoActemra después de la autorización de comercialización (ver sección 4.4).

Inmunogenia

En ensayos clínicos controlados de 6 meses se ha estudiado un total de 2.876 pacientes en cuanto a anticuerpos anti- RoActemra. Cuarenta y seis pacientes (1,6 %) desarrollaron anticuerpos anti-RoActemra, de los cuales 6 tuvieron una reacción de hipersensibilidad asociada y médicamente significativa, que en 5 de los casos condujo a la retirada del tratamiento. Treinta pacientes (1,1 %) desarrollaron anticuerpos neutralizadores.

Anomalías hematológicas:

Neutrófilos

En los ensayos clínicos controlados de 6 meses se produjeron descensos de los recuentos de neutrófilos por debajo de $1 \times 10^9/l$ en el 3,4 % de los pacientes tratados con RoActemra 8 mg/kg más FAMEs, en comparación con < 0,1 % de los pacientes con placebo más FAMEs. Aproximadamente la mitad de los pacientes que desarrollaron RAN $< 1 \times 10^9/l$ lo hicieron en el plazo de 8 semanas después de comenzar el tratamiento. Se notificaron descensos por debajo de $0,5 \times 10^9/l$ en el 0,3 % de los pacientes que recibieron RoActemra 8 mg/kg más FAMEs. Se han notificado casos de infecciones con neutropenia.

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

Plaquetas

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

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

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

Elevaciones de las transaminasas hepáticas

Durante los ensayos clínicos controlados de 6 meses, se observaron elevaciones transitorias de ALT/AST $> 3 \times$ LSN en el 2,1 % de los pacientes con RoActemra 8 mg/kg en comparación con el 4,9 % de los pacientes con MTX y en el 6,5 % de los pacientes que recibieron 8 mg/kg de RoActemra más FAMEs en comparación con el 1,5 % de los pacientes con placebo más FAMEs.

La adición de fármacos potencialmente hepatotóxicos (p. ej., MTX) a la monoterapia con RoActemra produjo aumento de la frecuencia de estas elevaciones. Se observaron elevaciones de ALT/AST $> 5 \times$ LSN en el 0,7 % de los pacientes en monoterapia con RoActemra y en el 1,4 % de los pacientes con RoActemra más FAMEs, la mayoría de los cuales abandonaron de forma permanente el tratamiento con RoActemra. Estas elevaciones no se asociaron a un aumento clínicamente relevante de la bilirrubina directa, ni se asociaron a pruebas clínicas de hepatitis o deterioro hepático. Durante un periodo controlado doble ciego la incidencia de niveles de bilirrubina indirecta por encima del límite superior normal, obtenidos como un parámetro de rutina de laboratorio, es de 6,2 % en pacientes tratados con 8 mg/kg de RoActemra + FAMEs. Un total de 5,8 % de pacientes sufrieron una elevación de los niveles de bilirrubina indirecta de > 1 a $2 \times$ LSN y 0,4 % tuvieron una elevación de $> 2 \times$ LSN.

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

Parámetros lipídicos

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

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

Tumores malignos

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

Reacciones Cutáneas

Se han notificado muy raramente casos de Síndrome de Stevens-Johnson ocurridos tras la comercialización.

Uso subcutáneo

AR

La seguridad de RoActemra subcutáneo en AR incluye un ensayo doble ciego, controlado, multicéntrico, SC-I. SC-I es un ensayo de no inferioridad, que comparó la eficacia y seguridad de RoActemra 162 mg administrados una vez por semana frente a 8 mg/kg vía intravenosa en 1.262 pacientes con AR. Todos los pacientes recibieron previamente FAMES no biológicos. La seguridad e inmunogenicidad observada por la administración de RoActemra subcutáneo, estuvo en línea con el perfil de seguridad conocido de RoActemra intravenoso y no se observaron reacciones adversas nuevas o inesperadas (ver tabla 1). Se observó una mayor frecuencia de reacciones en el lugar de la inyección en el brazo subcutáneo comparado con la inyección subcutánea con placebo del brazo intravenoso.

Reacciones en el lugar de la inyección

Durante el periodo controlado de 6 meses, en SC-I, la frecuencia de reacciones en el lugar de la inyección, fue de 10,1 % (64/631) para tocilizumab subcutáneo y de 2,4 % (15/631) para el placebo subcutáneo (del grupo de tocilizumab intravenoso) con inyecciones semanales. Estas reacciones en el lugar de la inyección (incluyendo eritema, prurito, dolor y hematomas) fueron de intensidad leve a moderada en cuanto a gravedad. La mayoría fue resuelta sin ningún tratamiento y no se necesitó interrumpir el tratamiento.

Inmunogenicidad

En SC-I, en un total de 625 pacientes tratados con RoActemra 162 mg semanal, se estudiaron los anticuerpos anti- RoActemra en un periodo de 6 meses controlado. Cinco pacientes (0,8 %) desarrollaron anticuerpos anti- RoActemra positivos, de los cuales, todos desarrollaron anticuerpos anti- RoActemra neutralizantes. Un paciente dio positivo el isotipo de IgE (0,2 %).

En SC-II, en un total de 434 pacientes tratados con tocilizumab 162 mg cada dos semanas, se estudiaron los anticuerpos anti- RoActemra en un periodo de 6 meses controlado. Siete pacientes (1,6 %) desarrollaron anticuerpos anti- RoActemra positivos, de los cuales, seis (1,4 %) desarrollaron anticuerpos anti- RoActemra neutralizantes. Cuatro pacientes dieron positivo el isotipo de IgE (0,9 %).

No se observó correlación entre el desarrollo de anticuerpos con la respuesta clínica o efectos adversos.

Anomalías hematológicas:

Neutrófilos

Durante 6 meses del ensayo clínico SC-I con RoActemra, en la monitorización de rutina del laboratorio, se produjeron descensos en el recuento de neutrófilos por debajo de $1 \times 10^9/l$ en el 2,9 % de los pacientes en la dosis subcutánea semanal.

No hubo relación clara entre el descenso de neutrófilos por debajo de $1 \times 10^9/l$ y la aparición de infecciones graves.

Plaquetas

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

Elevaciones de las transaminasas hepáticas

Durante 6 meses del ensayo clínico SC-I con RoActemra, en la monitorización de rutina del laboratorio, ocurrieron elevaciones en ALT o AST $\geq 3 \times$ LSN en el 6,5 % y el 1,4 % de los pacientes, respectivamente en la dosis subcutánea semanal.

Parámetros lipídicos

Durante 6 meses del ensayo clínico SC-I con RoActemra, en la monitorización de rutina del laboratorio, el 19 % de los pacientes experimentaron elevaciones sostenidas en el colesterol total $> 6,2$ mmol/l (240 mg/dl), de estos el 9 % experimentó aumentos sostenidos en LDL a $\geq 4,1$ mmol/l (160 mg/dl) en la dosis subcutánea semanal.

Vía subcutánea

ACG

En un ensayo fase III (WA28119) se estudió la seguridad de RoActemra por vía subcutánea en 251 pacientes con ACG. De toda la población expuesta a RoActemra el total de pacientes expuestos al año fue de 138,5 pacientes durante los 12 meses del periodo del ensayo doble ciego, controlado con placebo. El perfil de seguridad global observado en los grupos de tratamiento con RoActemra fue consistente con el perfil de seguridad conocido de RoActemra (ver Tabla 1).

Infecciones

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

Reacciones en el lugar de inyección

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

Inmunogenicidad

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

Anomalías hematológicas:

Neutrófilos

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

Plaquetas

Durante la monitorización rutinaria en el ensayo clínico controlado de 12 meses de RoActemra, un paciente (1 %, 1/100) del grupo de RoActemra subcutáneo semanal, tuvo un único acontecimiento transitorio de disminución en el recuento de plaquetas a $<100 \times 10^3/\mu\text{l}$ sin eventos hemorrágicos asociados. No se observó una disminución del recuento de plaquetas por debajo de $100 \times 10^3/\mu\text{l}$ en ninguno de los grupos de placebo más disminución progresiva de prednisona.

Elevaciones de las transaminasas hepáticas

Durante la monitorización rutinaria en el ensayo clínico controlado de 12 meses de RoActemra, se observaron elevaciones en $\text{ALT} \geq 3 \times \text{LSN}$ en el 3 % de los pacientes del grupo de RoActemra subcutáneo semanal comparado con el 2 % en el grupo placebo más disminución progresiva de prednisona durante 52 semanas y ninguno en el grupo placebo con la disminución progresiva de prednisona durante 26 semanas. En el grupo de RoActemra subcutáneo semanal se produjo una elevación en $\text{AST} > 3 \text{ LSN}$ en el 1 % de los pacientes, comparado con los grupos placebo más disminución progresiva de prednisona en los que no se produjo ningún evento.

Parámetros lipídicos

Durante la monitorización rutinaria en el ensayo clínico controlado de 12 meses de RoActemra el 34% de los pacientes experimentaron elevaciones prolongadas en el colesterol total $> 6,2 \text{ mmol/l}$ (240 mg/dl), con un 15 % que experimentó una elevación prolongada de LDL $\geq 4,1 \text{ mmol/l}$ (160 mg/dl) en el grupo de RoActemra subcutáneo semanal.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

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

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

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

Mecanismo de acción

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

Efectos farmacodinámicos

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

En el ensayo clínico de ACG: WA28119, se observaron disminuciones rápidas similares en PCR y VSG junto con ligeros incrementos en la concentración media de hemoglobina corpuscular. En voluntarios sanos a los que se administró RoActemra a dosis de 2 a 28 mg/kg por vía intravenosa y 81 a 162 mg vía subcutánea, el recuento absoluto de neutrófilos disminuyó a su nivel más bajo trascurridos de 2 a 5 días tras la administración. Posteriormente, los niveles de neutrófilos se recuperaron hasta el valor basal de una manera dosis dependiente.

Los pacientes con AR y ACG han mostrado un descenso comparable a los voluntarios sanos, en el recuento absoluto de neutrófilos tras la administración con RoActemra (ver sección 4.8).

AR

Vía intravenosa

Eficacia clínica

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

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

En el ensayo I se evaluaron 673 pacientes que no habían sido tratados con MTX en los seis meses previos a la aleatorización y que no habían suspendido el tratamiento previo con MTX como consecuencia de efectos tóxicos clínicamente importantes o falta de respuesta. La mayoría (67 %) de los pacientes no habían recibido nunca MTX. Se administraron dosis de 8 mg/kg de RoActemra cada cuatro semanas como monoterapia. El grupo de comparación recibió MTX semanal (dosis ajustada desde 7,5 mg a un máximo de 20 mg por semana durante un período de ocho semanas).

En el ensayo II, un ensayo de dos años con análisis planificados en las semanas 24, 52 y 104, se evaluaron 1.196 pacientes con una respuesta clínica inadecuada a MTX. Se administraron dosis de 4 u 8 mg/kg de RoActemra o placebo cada cuatro semanas como terapia ciega durante 52 semanas en combinación con MTX estable (de 10 mg a 25 mg semanales). Después de 52 semanas todos los pacientes pudieron recibir tratamiento abierto con RoActemra 8mg/kg. De los pacientes que completaron el ensayo, el 86 % de los que inicialmente fueron asignados al brazo placebo + MTX recibieron tratamiento abierto con RoActemra 8mg/kg en el segundo año. El objetivo primario en la semana 24 fue la proporción de pacientes que alcanzaron respuesta ACR20. En la semana 52 y 104, los objetivos co-primarios fueron la prevención del daño articular y la mejora de la función física.

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

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

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

Respuesta clínica

En todos los ensayos, los pacientes tratados con RoActemra 8 mg/kg tuvieron unas tasas de respuesta en ACR 20, 50 y 70 significativamente mayores a los 6 meses que los controles (ver Tabla 2). En el ensayo I, se demostró la superioridad de RoActemra 8 mg/kg frente al comparador activo MTX.

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

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

Los pacientes de los ensayos I-V tenían un nivel medio de actividad de la enfermedad DAS28 6,5- 6,8 al inicio. Se observó una reducción significativa (mejoría media), del nivel inicial DAS28 3,1- 3,4 en los pacientes tratados con RoActemra frente a los pacientes control (1,3-2,1). La proporción de pacientes que alcanzaron una remisión clínica DAS28 ($DAS28 < 2,6$), a las 24 semanas, fue significativamente mayor en los pacientes que recibieron RoActemra (28 - 34 %) comparado con los pacientes del control (1 - 12 %). En el ensayo II, un 65 % de los pacientes alcanzaron un $DAS28 < 2,6$ a la semana 104, comparado con un 48 % que lo alcanzó a la semana 52 y un 33 % que lo alcanzó en la semana 24.

En un análisis conjunto de los ensayos II, III y IV, la proporción de pacientes que alcanzaron una respuesta ACR 20, 50 y 70 fue significativamente mayor (59 % frente al 50 %, 37 % frente al 27 %, 18 % frente al 11 %, respectivamente) en el grupo de RoActemra 8 mg/kg más FAMEs frente al grupo tratado con RoActemra 4 mg/kg más FAMEs ($p < 0,03$). De forma similar, la proporción de pacientes que alcanzaron remisión en el DAS28 ($DAS28 < 2,6$) fue significativamente mayor (31 % frente al 16 %, respectivamente) en los pacientes que recibieron RoActemra 8 mg/kg más FAMEs que en pacientes que reciben RoActemra 4 mg/kg más FAMEs ($p < 0,0001$).

Tabla 2. Respuestas ACR en ensayos controlados con placebo / MTX / FAMEs (Porcentaje de pacientes)

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

TCZ -Tocilizumab

MTX - Metotrexato

PBO -Placebo

FAME - Fármaco Antirreumático Modificador de la Enfermedad

** - $p < 0,01$, TCZ VS PBO + MTX/FAME

*** - $p < 0,0001$, TCZ VS PBO + MTX/FAME

Respuesta clínica mayor

Después de 2 años de tratamiento con RoActemra y metotrexato, el 14 % de los pacientes alcanzaron una respuesta clínica mayor (mantenimiento de la respuesta ACR 70 durante 24 semanas o más).

Respuesta radiográfica

En el ensayo II, en pacientes con una respuesta inadecuada a MTX, se evaluó radiográficamente la inhibición del daño articular estructural y se expresó como un cambio en la escala de Sharp modificada y sus componentes, la puntuación de erosión y la puntuación de estrechamiento del espacio articular. Se demostró inhibición del daño estructural articular con una progresión radiográfica significativamente menor en los pacientes que recibieron RoActemra en comparación con el control (ver Tabla 3).

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

Tabla 3. Cambios radiográficos medios en 52 semanas en el ensayo II

	PBO + MTX (+TCZ desde la semana 24) N = 393	TCZ 8 mg/kg + MTX N = 398
Puntuación total de Sharp-Genant	1,13	0,29*
Puntuación de erosión	0,71	0,17*
Puntuación de EEA	0,42	0,12**

PBO -Placebo

MTX - Metotrexato

TCZ - Tocilizumab

EEA - Estrechamiento del espacio articular

* - $p \leq 0,0001$, TCZ vs PBO + MTX

** - $p < 0,005$, TCZ vs PBO + MTX

Tras 1 año de tratamiento con RoActemra más MTX, el 85 % de los pacientes (n=348) no presentaron progresión del daño estructural, definido por un cambio en el índice total de Sharp de cero o menos, comparado con el 67 % de los pacientes tratados con placebo más MTX (n=290) ($p \leq 0,0001$). Esto se mantuvo consistente tras 2 años de tratamiento (83 %; n= 353). El noventa y tres por ciento (93 %; n=271) de los pacientes no presentaron progresión entre la semana 52 y la semana 104.

Resultados relacionados con la salud y la calidad de vida

Los pacientes tratados con RoActemra comunicaron una mejora en todos los resultados notificados (Cuestionario de evaluación de la salud. Índice de Discapacidad (HAQ-DI), Formulario corto 36 (SF-36) y Evaluación funcional del tratamiento de enfermedades crónicas. Se observaron mejoras estadísticamente significativas en las puntuaciones de HAQ-DI en pacientes tratados con RoActemra en comparación con los pacientes tratados con FAMES. Durante el periodo abierto del ensayo II, la mejora de la función física se ha mantenido hasta los 2 años. En la semana 52, el cambio medio en HAQ-DI fue de -0,58 en el grupo de RoActemra 8 mg/kg más MTX comparado con -0,39 del grupo placebo más MTX. El cambio medio en HAQ-DI se mantuvo a la semana 104 en el grupo RoActemra 8 mg/kg más MTX (-0,61).

Niveles de hemoglobina

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

Tocilizumab versus adalimumab en monoterapia

En el ensayo VI (WA19924), un ensayo doble ciego de 24 semanas que comparó RoActemra en monoterapia con adalimumab en monoterapia, se evaluó a 326 pacientes con AR que eran intolerantes a MTX o dónde el tratamiento continuado con MTX se consideraba inapropiado (incluyendo respondedores inadecuados a MTX). Los pacientes en el brazo de RoActemra recibieron una perfusión intravenosa (IV) de RoActemra (8 mg/kg) cada 4 semanas (q4w) y una inyección subcutánea (SC) de placebo cada 2 semanas (q2w). Los pacientes en el brazo de adalimumab recibieron una inyección SC de adalimumab (40 mg) cada 2 semanas (q2w) más una perfusión IV de placebo cada 4 semanas (q4w).

Se observó un efecto de tratamiento superior, estadísticamente significativo de RoActemra sobre adalimumab, en el control de la actividad de la enfermedad, desde el valor basal a la semana 24, para la variable primaria cambio en DAS28 y para todas las variables secundarias (ver Tabla 4).

Tabla 4: Resultados de eficacia para el ensayo VI (WA19924)

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

^a El valor de p está ajustado por región y duración de AR para todas las variables y adicionalmente todos los valores basales para todas las variables.

^b Imputación de no respondedores usado para datos que faltan. Multiplicidad controlada usando el procedimiento de Bonferroni-Holm.

El perfil clínico global de acontecimientos adversos fue similar entre RoActemra y adalimumab. La proporción de pacientes con acontecimientos adversos graves fue equilibrada entre los grupos de tratamiento (RoActemra 11,7 % vs. Adalimumab 9,9 %). Las reacciones adversas a medicamentos en el brazo de RoActemra fueron consistentes con el perfil de seguridad conocido de RoActemra y la frecuencia de las reacciones adversas notificadas fue similar en comparación con la Tabla 1. Se notificó en el brazo de RoActemra una mayor incidencia de infecciones e infestaciones (48 % vs 42 %), sin diferencias en la incidencia de infecciones graves (3,1 %). Ambos tratamientos en ensayo indujeron el mismo patrón de cambios en los parámetros de seguridad del laboratorio (disminución en neutrófilos y recuento de plaquetas, aumento en ALT, AST y lípidos), sin embargo, la magnitud del cambio y la frecuencia de fuertes anomalías fue superior con RoActemra en comparación con adalimumab. Cuatro pacientes (2,5 %) en el brazo de RoActemra y dos pacientes (1,2 %) en el brazo de adalimumab experimentaron una disminución en el recuento de neutrófilos de grado 3 ó 4 según los Criterios de Toxicidad Común (CTC). Once pacientes (6,8 %) en el brazo de RoActemra y cinco pacientes (3,1 %) en el brazo de adalimumab experimentaron un incremento de las ALT de grado 2 o superior según CTC. El incremento medio de LDL desde el valor basal fue 0,64 mmol/l (25 mg/dl) para pacientes en el brazo de RoActemra y 0,19 mmol/l (7 mg/dl) para pacientes en el brazo de adalimumab. La seguridad observada en el brazo de RoActemra fue consistente con el perfil de seguridad conocido de RoActemra y no se observaron reacciones adversas al medicamento nuevas ni inesperadas (ver Tabla 1).

Uso subcutáneo

Eficacia clínica

Se ha evaluado la eficacia de RoActemra administrado vía subcutánea para aliviar los signos y síntomas de la artritis reumatoide y la respuesta radiográfica, en dos ensayos aleatorizados, doble ciego, controlados, multicéntricos. Para el ensayo I (SC-I), los pacientes tenían que ser >18 años de edad con artritis reumatoide activa de moderada a grave, diagnosticada según los criterios del American College of Rheumatology (ACR), tenían al menos 4 articulaciones doloridas y 4 inflamadas al inicio del ensayo. Todos los pacientes recibieron anteriormente FAMEs no biológicos. Para el ensayo II (SC-II), los pacientes tenían que ser >18 años de edad con artritis reumatoide activa de moderada a grave, diagnosticada según los criterios del American College of Rheumatology (ACR), tenían al menos 8 articulaciones doloridas y 6 inflamadas al inicio del ensayo.

El cambio de 8 mg/kg vía intravenosa una vez cada 4 semanas a 162 mg vía subcutánea una vez por semana alterará la exposición en el paciente. La medida varía con el peso corporal del paciente (aumentado en los pacientes de bajo peso corporal y disminuyendo en pacientes con alto peso corporal) pero el resultado clínico es consistente con el observado en pacientes tratados con tocilizumab por vía intravenosa.

Respuesta clínica

El ensayo SC-I evalúa a pacientes con artritis reumatoide activa de moderada a grave que tuvieron una respuesta clínica inadecuada a las terapias reumatológicas existentes, incluyendo uno o más FAMEs donde aproximadamente el 20 % tuvieron una historia de respuesta inadecuada a al menos un inhibidor del TNF. En SC-I, 1.262 pacientes fueron aleatorizados 1:1 para recibir 162 mg de RoActemra subcutáneo una vez por semana u 8 mg/kg de RoActemra intravenoso cada cuatro semanas en combinación con FAMEs no biológicos. La variable principal en el ensayo fue la diferencia en la proporción de pacientes que consiguieron una respuesta ACR20 a la semana 24. Los resultados del ensayo SC-I se muestran en la tabla 5.

Tabla 5. Respuestas ACR en el ensayo SC-I (% pacientes) a la semana 24

	SC-I ^a	
	TCZ SC 162 mg una vez por semana + FAMEs N=558	TCZ IV 8 mg/kg + FAMEs N=537
ACR20 semana 24	69,4 %	73,4 %
Diferencia ponderada (95% IC)	-4,0 (-9,2; 1,2)	
ACR50 semana 24	47,0 %	48,6 %
Diferencia ponderada (95% IC)	-1,8 (-7,5; 4,0)	
ACR70 semana 24	24,0 %	27,9 %
Diferencia ponderada (95% IC)	-3,8 (-9,0; 1,3)	

TCZ = tocilizumab

a = población por protocolo

Los pacientes en el ensayo SC-I tenían un nivel medio de actividad de la enfermedad (DAS28) al inicio del ensayo de 6,6 y 6,7 en los brazos subcutáneo e intravenoso, respectivamente. A la semana 24, se observó una reducción significativa en el DAS28 desde el inicio (mejoría media) de 3,5 en ambos brazos de tratamiento, y una proporción comparable de pacientes consiguieron remisión clínica del DAS28 (DAS28 < 2,6) en el brazo subcutáneo (38,4 %) e intravenoso (36,9 %).

Respuesta radiográfica

La respuesta radiográfica de la administración subcutánea de RoActemra fue evaluada en un ensayo doble ciego, controlado, multicéntrico en pacientes con AR activa (SC-II). El ensayo SC-II evalúa a los pacientes con AR de moderada a grave que tenían una respuesta clínica inadecuada a los tratamientos reumatológicos existentes, incluyendo uno o más FAMEs donde aproximadamente el 20 % tuvieron una respuesta inadecuada a al menos un inhibidor del TNF. Los pacientes tenían que ser >18 años de edad con artritis reumatoide activa diagnosticada según los criterios del American College of Rheumatology (ACR) tenían al menos 8 articulaciones doloridas y 6 inflamadas al inicio del ensayo. En SC-II, 656 pacientes fueron aleatorizados 2:1 a 162 mg de RoActemra SC cada dos semanas o placebo, en combinación con FAMEs no biológicos.

En el ensayo SC-II, se midió la inhibición del daño estructural radiográficamente en las articulaciones y fue expresado como el cambio respecto al estado basal en la escala TSS (escala Sharp total) modificada por van der Heijde. En la semana 24, se mostró una inhibición del daño estructural, con una progresión radiográfica significativamente menor en pacientes que recibían RoActemra subcutáneo comparado con placebo (mTSS medio de 0,62 frente a 1,23; p=0,0149 (van Elteren). Estos resultados están en línea con los observados en pacientes tratados con RoActemra intravenoso.

En el ensayo SC-II en la semana 24 en pacientes tratados con RoActemra subcutáneo cada dos semanas frente a placebo, se obtuvieron unos resultados de ACR20 60,9 %, ACR50 39,8 %, ACR70 19,7 % en el brazo de RoActemra y ACR20 31,5 %, ACR50 12,3 % y ACR70 5,0 % en el brazo de placebo. La media del DAS28 al inicio del ensayo era de 6,7 en tocilizumab subcutáneo y 6,6 en el placebo. En la semana 24 hubo una reducción significativa del DAS28 de 3,1 en tocilizumab subcutáneo y de 1,7 en placebo, se observaron valores de DAS28 menores de 2,6 en el 32 % de los pacientes con tocilizumab en el brazo subcutáneo y en el 4 % en el brazo placebo.

Resultados relacionados con la salud y la calidad de vida

En el ensayo SC-I, la disminución media en HAQ-DI desde el inicio a la semana 24 fue 0,6 tanto en el brazo de tocilizumab subcutáneo como en brazo de tocilizumab intravenoso. La proporción de pacientes que consiguieron una mejoría clínicamente relevante en HAQ-DI a la semana 24 (cambio desde el inicio de $\geq 0,3$ unidades) fue también comparable en ambos brazos, 65,2 % en el subcutáneo

frente a 67,4 % en el intravenoso, con una diferencia ponderada en proporciones de -2,3 % (95 % IC- 8,1; 3,4). Para SF 36, el cambio medio desde el inicio hasta la semana 24 en el valor del componente mental fue de 6,22 para el brazo subcutáneo y de 6,54 para el brazo intravenoso, y para el valor del componente físico fue también similar en ambos brazos 9,49 para el brazo subcutáneo y 9,65 para el brazo intravenoso.

En el ensayo SC-II, el descenso medio en HAQ-DI desde el inicio hasta la semana 24, fue significativamente mayor en pacientes tratados con RoActemra subcutáneo cada dos semanas (0,4) frente a placebo (0,3). La proporción de pacientes que consiguieron mejorías en HAQ-DI clínicamente significativas en la semana 24 (cambios desde el inicio $\geq 0,3$ unidades) fue mayor en tocilizumab subcutáneo cada dos semanas (58 %) frente a placebo (46,8 %). SF-36 (cambio medio en los valores del componente mental y físico) fue significativamente mayor en el grupo de tocilizumab subcutáneo (6,5 y 5,3) frente a placebo (3,8 y 2,9).

ACG

Vía subcutánea

Eficacia clínica

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

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

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

Todos los pacientes recibieron un tratamiento de base con glucocorticoides (prednisona). Cada uno de los grupos tratados con RoActemra y uno de los grupos tratados con placebo siguieron una pauta posológica preespecificada de reducción gradual de prednisona durante 26 semanas, mientras que el segundo grupo de pacientes tratados con placebo siguió una pauta posológica preespecificada de reducción gradual de prednisona durante 52 semanas, diseñado para estar más de acuerdo con la práctica estándar.

La duración del tratamiento con glucocorticoides durante el cribado y antes del inicio de la administración del tratamiento con RoActemra (o placebo), fue similar en los 4 grupos de tratamiento (ver Tabla 6).

Tabla 6. Duración del tratamiento con corticosteroides durante la visita de selección en el ensayo WA28119

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

Se alcanzó el objetivo de eficacia primario del ensayo, evaluado por la proporción de pacientes que lograron la remisión sostenida libre de esteroides en la semana 52, comparando el grupo de pacientes tratados con RoActemra más 26 semanas de reducción gradual de prednisona con el grupo de pacientes tratados con placebo más 26 semanas de reducción gradual de prednisona (ver Tabla 7).

Se alcanzó el objetivo de eficacia secundario del ensayo, también basado en la proporción de pacientes que lograron la remisión sostenida libre de esteroides en la semana 52, comparando tocilizumab más 26 semanas de reducción gradual de prednisona con placebo más 52 semanas de reducción gradual de prednisona, (ver Tabla 7).

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

El porcentaje de pacientes que alcanzan la remisión sostenida en la semana 52, se muestran en la Tabla 7.

Variables secundarias

La evaluación del tiempo hasta el primer brote de ACG mostró un riesgo significativamente menor de brote para el grupo semanal de RoActemra subcutáneo en comparación con los grupos de placebo más 26 semanas y placebo más 52 semanas de reducción gradual de prednisona; y para el grupo de RoActemra subcutáneo bisemanal comparado con placebo más 26 semanas de reducción gradual de prednisona (cuando se comparó con un nivel de significación de 0,01). La dosis semanal subcutánea de RoActemra también mostró una disminución clínicamente significativa en el riesgo de brote comparado con placebo más 26 semanas de reducción gradual de prednisona en pacientes que entraron en el ensayo con ACG recurrente, así como aquellos con enfermedad de inicio reciente (ver Tabla 7).

Dosis acumulada de glucocorticoides

La dosis acumulada de prednisona en la semana 52 fue significativamente menor en los dos grupos de dosis de RoActemra en comparación con los dos grupos de placebo (ver Tabla 6). En un análisis separado de los pacientes que recibieron tratamiento de rescate con prednisona para tratar el brote de ACG durante las primeras 52 semanas, la dosis acumulativa de prednisona varió mucho. Las dosis medias de rescate para los pacientes de los grupos de administración de RoActemra semanal y bisemanal fueron 3.129,75 mg y 3.847 mg, respectivamente. Ambas considerablemente más bajas que en el grupo de placebo más 26 semanas de reducción gradual de prednisona y el grupo de placebo más 52 semanas de reducción gradual de prednisona, 4.023,5 mg y 5.389,5 mg, respectivamente.

Tabla 7. Resultados de eficacia del ensayo WA28119

	Placebo + 26 semanas de reducción gradual de prednisona N=50	Placebo + 52 semanas de reducción gradual de prednisona N=51	RoActemra 162mg SC semanal + 26 semanas de reducción gradual de prednisona N=100	RoActemra 162 mg SC bisemanal + 26 semanas de reducción gradual de prednisona N=49
Objetivo primario				
****Remisión mantenida (grupos Tocilizumab vs Placebo+26)				
Respondedores en la Semana 52, n (%)	7 (14 %)	9 (17,6 %)	56 (56 %)	26 (53,1 %)
Diferencia de proporciones no ajustadas (IC 99,5 %)	N/A	N/A	42 %* (18,00; 66,00)	39,06 %* (12,46; 65,66)
Objetivo secundario principal				
Remisión mantenida (grupos Tocilizumab vs Placebo+52)				
Respondedores en la Semana 52, n (%)	7 (14 %)	9 (17,6 %)	56 (56 %)	26 (53,1 %)
Diferencia de proporciones no ajustadas (IC 99,5 %)	N/A	N/A	38,35 %* (17,89; 58,81)	35,41 %** (10,41; 60,41)
Otros objetivos secundarios				
Tiempo hasta el primer brote ¹ de ACG (grupos Tocilizumab vs Placebo+26)	N/A	N/A	0,23* (0,11; 0,46)	0,28** (0,12; 0,66)
HR (IC 99 %)			0,39**	0,48
Tiempo hasta el primer brote ¹ de ACG (grupos Tocilizumab vs Placebo+52)	N/A	N/A	(0,18; 0,82)	(0,20; 1,16)
HR (IC 99 %)			0,23*** (0,09; 0,61)	0,42 (0,14; 1,28)
Tiempo hasta el primer brote ¹ de ACG (Pacientes recurrentes; grupos Tocilizumab vs Placebo +26) HR (IC 99%)	N/A	N/A	0,36	0,67
Tiempo hasta el primer brote ¹ de ACG (Pacientes recurrentes; grupos Tocilizumab vs Placebo + 52) HR (IC 99%)	N/A	N/A	(0,13; 1,00) 0,25***	(0,21; 2,10) 0,20***
Tiempo hasta el primer brote ¹ de ACG (Casos de nueva aparición; grupos Tocilizumab vs Placebo +26) HR (IC 99%)	N/A	N/A	(0,09; 0,70) 0,44	(0,05; 0,76) 0,35
Tiempo hasta el primer brote ¹ de ACG (Casos de nueva aparición; grupos Tocilizumab vs Placebo + 52) HR (IC 99%)	N/A	N/A	(0,14; 1,32)	(0,09; 1,42)
Dosis acumulada de glucocorticoides (mg)				
mediana en la Semana 52 (grupos Tocilizumab vs Placebo+26 ²)	3.296,00	N/A	1.862,00*	1.862,00*
mediana en la Semana 52 (grupos Tocilizumab vs Placebo +52 ²)	N/A	3.817,50	1.862,00*	1.862,00*

	Placebo + 26 semanas de reducción gradual de prednisona N=50	Placebo + 52 semanas de reducción gradual de prednisona N=51	RoActemra 162mg SC semanal + 26 semanas de reducción gradual de prednisona N=100	RoActemra 162 mg SC bisemanal + 26 semanas de reducción gradual de prednisona N=49
Objetivos exploratorios				
Tasa de recaída anual, Semana 52 [§]	1,74	1,30	0,41	0,67
Media (DE)	(2,18)	(1,84)	(0,78)	(1,10)

* p<0,0001

** p<0,005 (umbral de significación para las pruebas de superioridad del objetivo primario y del objetivo principal secundario)

***valor p descriptivo <0,005

******Brote: recurrencia de los signos o síntomas de la ACG y/o VSG ≥30 mm/h. Aumento de la dosis de prednisona requerida.**

Remisión: ausencia de brote y normalización del PCR

Remisión sostenida: remisión de la semana 12 a la semana 52. Los pacientes deben adherirse al protocolo establecido para la reducción gradual de prednisona

¹ análisis del tiempo (en días) entre la remisión clínica y el primer brote de la enfermedad

² los valores de p se determinan utilizando el análisis de Van Elteren para datos no paramétricos

[§] no se ha realizado análisis estadístico

N/A= No aplica

HR = Hazard Ratio

IC = Intervalo de Confianza

Resultados de calidad de vida

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

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

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

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

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

La Agencia Europea de medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos clínicos realizados con RoActemra en uno o más grupos de la población pediátrica en el tratamiento de artritis idiopática crónica; incluyendo artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, artritis psoriásica y artritis idiopática juvenil (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

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

AR

Vía intravenosa

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

Los siguientes parámetros son válidos para una dosis de 8 mg/kg de RoActemra administrados cada 4 semanas: los valores medios previstos (\pm DE) en equilibrio fueron de Área bajo la curva (AUC) = 38.000 ± 13.000 h \cdot μ g/ml, Concentración mínima (C_{\min}) = $15,9 \pm 13,1$ μ g/ml y Concentración máxima (C_{\max}) = $182 \pm 50,4$ μ g/ml de tocilizumab. Los cocientes de acumulación para AUC y C_{\max} fueron pequeños, de 1,32 y 1,09, respectivamente. El cociente de acumulación fue mayor para la C_{\min} (2,49), lo que era esperado de acuerdo con la contribución del aclaramiento no lineal a concentraciones menores. Se alcanzó el equilibrio después de la primera administración para la C_{\max} y después de 8 y 20 semanas para el AUC y la C_{\min} , respectivamente. El área bajo la curva (AUC), C_{\min} y C_{\max} de RoActemra aumentó con el aumento del peso corporal. En un peso corporal ≥ 100 kg, los valores medios previstos (\pm DE) en equilibrio de AUC, C_{\min} y C_{\max} de RoActemra fueron 50.000 ± 16.800 μ g \cdot h/ml, $24,4 \pm 17,5$ μ g/ml, y $226 \pm 50,3$ μ g/ml, respectivamente, los cuales son mayores que los valores de exposición media de los pacientes (es decir, cualquier peso corporal) indicados anteriormente. La curva dosis-respuesta para tocilizumab se allana a mayor exposición, resultando en una menor ganancia de eficacia por cada aumento incremental en la concentración de RoActemra, de manera que no se demostraron incrementos de eficacia clínicamente significativos en pacientes tratados con > 800 mg de RoActemra. Por lo tanto, no se recomienda dosis de RoActemra superiores a 800 mg en perfusión (ver sección 4.2).

Distribución

En pacientes con artritis reumatoide, el volumen central de distribución fue de 3,72, el volumen periférico de distribución fue de 3,35, lo que da un volumen de distribución en el equilibrio de 7,07.

Eliminación

Después de la administración intravenosa, RoActemra experimenta una eliminación bifásica de la circulación. El aclaramiento total de RoActemra fue dependiente de la concentración y es la suma del aclaramiento lineal y el no lineal. El aclaramiento lineal se estimó como parámetro en el análisis de farmacocinética de poblaciones y fue de 9,5 ml/h. El aclaramiento no lineal dependiente de la concentración desempeña un papel importante a concentraciones bajas de RoActemra. Una vez saturada la vía de aclaramiento no lineal, a concentraciones mayores de RoActemra, la eliminación viene determinada fundamentalmente por el aclaramiento lineal.

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

Linealidad

Los parámetros farmacocinéticos de RoActemra no cambiaron con el tiempo. Se observó un aumento mayor que el proporcional a la dosis en el área bajo la curva (AUC) y la concentración mínima (C_{\min}) con las dosis de 4 y 8 mg/kg, cada 4 semanas. La concentración máxima (C_{\max}) aumentó de forma proporcional a la dosis. En equilibrio, el AUC y la C_{\min} pronosticados fueron 3,2 y 30 veces mayores con 8 mg/kg que con 4 mg/kg, respectivamente.

Uso subcutáneo

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

Los parámetros farmacocinéticos de RoActemra no cambiaron con el tiempo. Para la dosis de 162 mg cada semana, los valores medios previstos (\pm DE) en equilibrio, del área bajo la curva (AUC) semana 1, C_{\min} y C_{\max} de RoActemra fueron $7.970 \pm 3.432 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$, $43,0 \pm 19,8 \mu\text{g}/\text{ml}$, y $49,8 \pm 21,0 \mu\text{g}/\text{ml}$, respectivamente. El cociente de acumulación para AUC, C_{\min} , y C_{\max} fueron 6,32; 6,30; 5,27, respectivamente. El estado estacionario se alcanzó después de 12 semanas para AUC, C_{\min} y C_{\max} .

Para la dosis de 162 cada dos semanas, los valores medios previstos (\pm DE) en equilibrio, del área bajo la curva (AUC) semana 2, C_{\min} y C_{\max} de RoActemra fueron $3.430 \pm 2.660 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$, $5,7 \pm 6,8 \mu\text{g}/\text{ml}$, y $13,2 \pm 8,8 \mu\text{g}/\text{ml}$ respectivamente. El cociente de acumulación para AUC, C_{\min} y C_{\max} fueron 2,67; 6,02 y 2,12, respectivamente. El estado estacionario se alcanzó después de 12 semanas para AUC y C_{\min} , y después de 10 semanas para C_{\max} .

Absorción

Después de la dosificación subcutánea en pacientes con AR, el tiempo para alcanzar las concentraciones séricas de RoActemra t_{\max} fue de 2,8 días. La biodisponibilidad para la formulación subcutánea fue 79 %.

Eliminación

Para la administración subcutánea, la semivida ($t_{1/2}$) de tocilizumab dependiente de la concentración aparente es de hasta 12 días para 162 mg cada semana y 5 días para 162 mg cada dos semanas en pacientes con AR en el estado estacionario.

ACG

Vía subcutánea

La PK de RoActemra en pacientes con ACG se determinó usando un modelo PK de población a partir de un conjunto de datos de análisis compuesto por 149 pacientes con ACG tratados con una dosis de 162 mg por vía subcutánea cada semana o con una dosis de 162 mg por vía subcutánea cada dos semanas. El modelo desarrollado tenía la misma estructura que el modelo de población PK desarrollado anteriormente basado en datos de pacientes con AR (ver Tabla 8).

Tabla 8. Parámetros medios predictivos PK en estado estacionario \pm DE después de la dosificación por vía subcutánea en ACG

Parámetros PK tocilizumab	Vía Subcutánea	
	162 mg cada dos semanas	162 mg semanales
C _{max} (µg/ml)	19,3 \pm 12,8	73 \pm 30,4
C _{valle} (µg/ml)	11,1 \pm 10,3	68,1 \pm 29,5
C _{media} (µg/ml)	16,2 \pm 11,8	71,3 \pm 30,1
C _{max} acumulada	2,18	8,88
C _{valle} acumulada	5,61	9,59
C _{media} acumulada o AUC _{τ}	2,81	10,91

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

Basándose en la caracterización actual de la PK, se observaron concentraciones valle de RoActemra en el estado estacionario un 50 % más altas en esta población en relación con las concentraciones medias en un conjunto grande de datos de la población con AR. Estas diferencias se producen por razones desconocidas. Las diferencias en la PK no se acompañan de diferencias importantes en los parámetros de PD, por lo que la relevancia clínica es desconocida.

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

Absorción

En pacientes con ACG tras la dosificación por vía subcutánea, la t_{1/2} de absorción estuvo entorno a los 4 días. La biodisponibilidad en la formulación SC fue de 0,8. Los valores medios del T_{max} fueron de 3 días después de la dosis semanal de RoActemra y de 4,5 días después de la dosis de tocilizumab bisemanal.

Distribución

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

Eliminación

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

En los pacientes con ACG, en el estado estacionario, la t_{1/2} efectiva de RoActemra varió entre 18,3 y 18,9 días para una pauta posológica semanal de 162 mg y entre 4,2 y 7,9 días para la pauta posológica bisemanal de 162 mg. A altas concentraciones séricas, cuando el aclaramiento total de RoActemra está

dominado por el aclaramiento lineal, se obtuvo una $t_{1/2}$ efectiva de aproximadamente 32 días a partir de las estimaciones de los parámetros poblacionales.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal: No se ha realizado ningún estudio formal del efecto de la insuficiencia renal sobre la farmacocinética de RoActemra. En los estudios de AR y ACG la mayoría de los pacientes del análisis de farmacocinética de población tenían una función renal normal o insuficiencia renal leve. La insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina estimado basado en la fórmula de Cockcroft-Gault) no tuvo impacto sobre la farmacocinética de RoActemra.

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

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

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

Edad, género y etnia: Los análisis de farmacocinética de poblaciones en pacientes con AR y ACG demostraron que la edad, el sexo y la raza no afectaron a la farmacocinética de RoActemra.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, toxicidad para la reproducción y el desarrollo.

No se realizaron estudios de carcinogénesis dado que los anticuerpos monoclonales IgG1 no se consideran potencialmente carcinogénicos.

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

Los datos no-clínicos disponibles no sugieren un efecto sobre la fertilidad bajo el tratamiento con RoActemra. No se observaron efectos sobre los órganos endocrinos activos y del aparato reproductor en un estudio de toxicidad crónica en macacos y el rendimiento reproductor no se vio afectado en ratones deficientes en IL-6. Se observó que RoActemra administrado a macacos durante la gestación precoz no tiene efecto lesivo directo o indirecto sobre el embarazo o el desarrollo embrionario-fetal. Sin embargo, se observó un leve aumento de los abortos/las muertes embrionarias-fetales con una alta exposición sistémica (> 100 x la exposición humana) en el grupo de dosis alta de 50 mg/kg/día en comparación con placebo y otros grupos de dosis bajas. Aunque la IL-6 no parece ser una citocina crítica para el crecimiento fetal o el control inmunológico de la interfaz materno/fetal, no puede excluirse una relación de este hallazgo con RoActemra.

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

El perfil de seguridad no clínico de RoActemra en macacos no sugiere una diferencia entre las vías de administración intravenosa y subcutánea.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

L-Histidina
Monohidrocloruro de L-histidina monohidrato
L-Arginina
Hidrocloruro de L-Arginina
L-Metionina
Polisorbato 80
Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros.

6.3 Periodo de validez

24 meses.

Una vez fuera de la nevera, RoActemra debe administrarse en las siguientes 8 horas y no debe almacenarse por encima de 30°C.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2°C – 8°C). No congelar.
Mantener las plumas precargadas en el embalaje exterior para proteger de la luz y la humedad.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Solución de 0,9 ml en una jeringa precargada (vidrio tipo I) con una aguja fija que contiene 162 mg de RoActemra en una pluma precargada. La jeringa está cerrada por un protector de aguja rígido (junta de elastómero con una carcasa de polipropileno) y un émbolo (goma de butilo con un revestimiento de fluororesina).

Envases de 4 plumas precargadas y envases múltiples de 12 (3 envases de 4) plumas precargadas. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

RoActemra se suministra en plumas precargadas de un solo uso. Una vez fuera de la nevera, la pluma precargada debe alcanzar la temperatura ambiente (de 18°C a 28°C) esperando 45 minutos, antes de la inyección de RoActemra. La pluma precargada no debe agitarse. Después de retirar el tapón, la inyección se debe utilizar dentro de los 3 minutos siguientes, para evitar que el medicamento se seque y bloquee la aguja. Si la pluma precargada no se utiliza dentro de los 3 minutos siguientes a retirar el tapón, se debe eliminar en un contenedor para objetos punzantes y utilizar una nueva pluma precargada.

Si tras presionar el botón para activación de la dosis el indicador morado no se mueve, se debe eliminar la pluma precargada en un contenedor para objetos punzantes. No intente reutilizar la pluma precargada. No repita la inyección con otra pluma precargada. Si tiene alguna pregunta o algún problema, consulte con su profesional sanitario.

No lo utilice si el medicamento esta turbio o contiene partículas, es de algún color además de incoloro a ligeramente amarillento, o alguna parte de la pluma precargada aparece dañada.

En el prospecto se incluyen instrucciones detalladas para la administración de RoActemra en pluma precargada.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Alemania

8. NÚMEROS DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/08/492/009
EU/1/08/492/010

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 16/enero/2009
Fecha de la última renovación: 25/septiembre/2013

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección de los fabricantes del principio activo biológico.

Chugai Pharma Manufacturing Co., Ltd.
16-3 Kiyohara Kogyodanchi
Utsunomiya City
Tochigi, 321-3231
Japón

Genentech Inc.
One Antibody Way
Oceanside
CA 92056
USA

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
D-79639 Grenzach-Wyhlen
Alemania

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

• **Informes Periódicos de Seguridad (IPS)**

Los requerimientos para la presentación de los informes periódicos de seguridad para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107 quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

• **Plan de Gestión de Riesgos (PGR)**

El TAC realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2. de la Autorización de Comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

Si coincide la presentación de un IPS con la actualización del PGR, ambos documentos se pueden presentar conjuntamente.

- **Medidas adicionales de minimización de riesgos**

El Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) debe presentar un material educacional que cubra las indicaciones de Artritis Reumatoide, AIJs, AIJp y ACG, dirigido a todos los médicos que se espera que prescriban/ utilicen RoActemra que incluirá la siguiente información:

- Dossier informativo para los médicos.
- Dossier informativo para las enfermeras.
- Dossier informativo para los pacientes.

El TAC debe acordar el contenido y el formato del material educativo, además del plan de comunicación, con las Autoridades Nacionales competentes, antes de la distribución del material educacional

El dossier informativo para los médicos debe contener los siguientes puntos claves:

- Ficha Técnica
- Guía del cálculo de dosis (para pacientes con AR, AIJs y AIJp), y preparación de las perfusiones y velocidad de perfusión.
- Riesgo de infecciones graves:
 - El producto no debe utilizarse en pacientes con infección activa o sospecha de infección.
 - El producto puede reducir los signos y síntomas de la infección aguda retrasando su diagnóstico.
- Reacciones graves a la perfusión/inyección y su manejo
- Reacciones alérgicas graves y su manejo
- Riesgo de perforaciones gastrointestinales especialmente en pacientes con historial de diverticulitis o úlceras gastrointestinales.
- Notificación de efectos adversos graves.
- Dossier informativo para pacientes (que debe ser entregado por el profesional sanitario)
- Diagnóstico para el síndrome de activación de macrófagos en pacientes con AIJs
- Recomendaciones para interrupción de dosis en pacientes con AIJs y AIJp

El dossier informativo para enfermeras debe contener los siguientes puntos claves:

- Prevención de errores médicos y reacciones a la perfusión/inyección
 - Preparación de la perfusión/inyección
 - Velocidad de perfusión
- Seguimiento de pacientes en las reacciones a la perfusión/inyección
- Notificación de efectos adversos graves.

El dossier informativo para pacientes debe contener los siguientes puntos claves:

- Prospecto (con instrucciones de uso para SC)
- Tarjeta de alerta para pacientes
 - Control del riesgo de contraer infecciones que pueden llegar a ser graves si no se tratan. Además, algunas infecciones anteriores pueden volver a aparecer.
 - Control del riesgo de los pacientes en tratamiento con RoActemra, que pueden desarrollar complicaciones de la diverticulitis, que puede llegar a ser graves si no se tratan.
 - Control del riesgo de reacciones alérgicas

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

ESTUCHE

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

RoActemra 20 mg/ml, Concentrado para solución para perfusión
tocilizumab

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

1 vial contiene 80 mg de tocilizumab.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Polisorbato 80, Sacarosa, Fosfato disódico dodecahidrato, Fosfato dihidrógeno sódico dihidrato,
Agua para preparaciones inyectables. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Concentrado para solución para perfusión
80 mg/4ml
1 vial de 4 ml
4 viales de 4 ml

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Para perfusión intravenosa, previa dilución
El producto diluido debe utilizarse inmediatamente
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera
No congelar
Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Alemania

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/08/492/001
EU/1/08/492/002

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC:
SN:
NN:

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

ESTUCHE

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

RoActemra 20 mg/ml, Concentrado para solución para perfusión
tocilizumab

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

1 vial contiene 200 mg de tocilizumab.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Polisorbato 80, Sacarosa, Fosfato disódico dodecahidrato, Fosfato dihidrógeno sódico dihidrato,
Agua para preparaciones inyectables. Para más información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Concentrado para solución para perfusión
200 mg/10 ml
1 vial de 10 ml
4 viales de 10 ml

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Para perfusión intravenosa, previa dilución
El producto diluido debe utilizarse inmediatamente
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera
No congelar
Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Alemania

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/08/492/003
EU/1/08/492/004

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica

15. INSTRUCCIONES DE USO**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC:
SN:
NN:

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

ESTUCHE

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

RoActemra 20 mg/ml, Concentrado para solución para perfusión
tocilizumab

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

1 vial contiene 400 mg de tocilizumab.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Polisorbato 80, Sacarosa, Fosfato disódico dodecahidrato, Fosfato dihidrógeno sódico dihidrato,
Agua para preparaciones inyectables. Para más información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Concentrado para solución para perfusión
400 mg/20 ml
1 vial de 20 ml
4 viales de 20 ml

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Para perfusión intravenosa, previa dilución
El producto diluido debe utilizarse inmediatamente
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera
No congelar
Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Alemania

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/08/492/005
EU/1/08/492/006

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC:
SN:
NN:

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

ESTUCHE DE LA JERINGA PRECARGADA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

RoActemra 162 mg, solución inyectable en jeringa precargada
tocilizumab

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

1 jeringa precargada contiene 162 mg de tocilizumab

3. LISTA DE EXCIPIENTES

L-Histidina, Monohidrocloruro de L-histidina monohidrato, L-Arginina, Hidrocloruro de L-Arginina, L-Metionina, Polisorbato 80, Agua para preparaciones inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable en jeringa precargada
4 jeringas precargadas
162 mg/0,9 ml

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía subcutánea
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

Antes de su uso, deje que la jeringa alcance la temperatura ambiente fuera de la caja durante 25 a 30 minutos

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

Una vez fuera de la nevera, RoActemra debe administrarse dentro de las 8 horas siguientes y no debe almacenarse por encima de 30° C

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera (2°C–8°C)

No congelar

Conservar la jeringa precargada en el embalaje exterior para protegerla de la luz y la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Alemania

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/08/492/007

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

roactemra 162 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC:

SN:

NN:

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

ESTUCHE DE LA JERINGA PRECARGADA (CON BLUE BOX) – Envase múltiple

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

RoActemra 162 mg, solución inyectable en jeringa precargada
tocilizumab

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

1 jeringa precargada contiene 162 mg de tocilizumab

3. LISTA DE EXCIPIENTES

L-Histidina, Monohidrocloruro de L-Histidina monohidrato, L-Arginina, Hidrocloruro de L-Arginina, L-Metionina, Polisorbato 80, Agua para preparaciones inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable en jeringa precargada
Envase múltiple: 12 (3 envases de 4) jeringas precargadas
162 mg/0,9 ml

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía subcutánea
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

Antes de su uso, deje que la jeringa alcance la temperatura ambiente fuera de la caja durante 25 a 30 minutos

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

Una vez fuera de la nevera, RoActemra debe administrarse dentro de las 8 horas siguientes y no debe almacenarse por encima de 30 °C

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera (2°C–8°C).

No congelar

Conservar la jeringa precargada en el embalaje exterior para protegerla de la luz y la humedad

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Alemania

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/08/492/008

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

roactemra 162 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC:
SN:
NN:

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

ESTUCHE DE LA JERINGA PRECARGADA (SIN BLUE BOX) – Envase múltiple

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

RoActemra 162 mg, solución inyectable en jeringa precargada
tocilizumab

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

1 jeringa precargada contiene 162 mg de tocilizumab

3. LISTA DE EXCIPIENTES

L-Histidina, Monohidrocloruro de L-Histidina monohidrato, L-Arginina, Hidrocloruro de L-Arginina, L-Metionina, Polisorbato 80, Agua para preparaciones inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable en jeringa precargada
4 jeringas precargadas. Las subunidades del envase múltiple no pueden venderse por separado
162 mg/0,9 ml

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía subcutánea
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

Antes de su uso, deje que la jeringa alcance la temperatura ambiente fuera de la caja durante 25 a 30 minutos

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

Una vez fuera de la nevera, RoActemra debe administrarse dentro de las 8 horas siguientes y no debe almacenarse por encima de 30 °C

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera (2°C–8°C).

No congelar

Conservar la jeringa precargada en el embalaje exterior para protegerla de la luz y la humedad

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Alemania

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/08/492/008

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

roactemra 162 mg.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC:
SN:
NN:

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

ESTUCHE DE LA PLUMA PRECARGADA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

RoActemra 162 mg, solución inyectable en pluma precargada.

tocilizumab

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

1 pluma precargada contiene 162 mg de tocilizumab.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

L-Histidina, Monohidrocloruro de L-histidina monohidrato, L-Arginina, Hidrocloruro de L-Arginina, L-Metionina, Polisorbato 80, Agua para preparaciones inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable en pluma precargada, ACTPluma®
4 plumas precargadas
162 mg/0,9 ml

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía subcutánea
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

Antes de su uso, deje que la pluma alcance la temperatura ambiente fuera de la caja durante 45 minutos.

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

Una vez fuera de la nevera, RoActemra debe administrarse dentro de las 8 horas siguientes y no debe almacenarse por encima de 30° C

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera (2°C–8°C)

No congelar

Conservar la pluma precargada en el embalaje exterior para protegerla de la luz y la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Alemania

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/08/492/009

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica

15. INSTRUCCIONES DE USO**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

roactemra pluma 162 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC:

SN:

NN:

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

ESTUCHE DE LA PLUMA PRECARGADA (CON BLUE BOX) – Envase múltiple

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

RoActemra 162 mg, solución inyectable en pluma precargada.

tocilizumab

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

1 pluma precargada contiene 162 mg de tocilizumab

3. LISTA DE EXCIPIENTES

L-Histidina, Monohidrocloruro de L-Histidina monohidrato, L-Arginina, Hidrocloruro de L-Arginina, L-Metionina, Polisorbato 80, Agua para preparaciones inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable en pluma precargada, ACTPluma®
Envase múltiple: 12 (3 envases de 4) plumas precargadas
162 mg/0,9 ml

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía subcutánea.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

Antes de su uso, deje que la pluma precargada alcance la temperatura ambiente fuera de la caja durante 45 minutos.

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

Una vez fuera de la nevera, RoActemra debe administrarse dentro de las 8 horas siguientes y no debe almacenarse por encima de 30 °C.

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera (2°C–8°C).

No congelar.

Conservar la pluma precargada en el embalaje exterior para protegerla de la luz y la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Alemania

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/08/492/010

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica

15. INSTRUCCIONES DE USO**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

roactemra pluma 162 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC:
SN:
NN:

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

ESTUCHE DE LA PLUMA PRECARGADA (SIN BLUE BOX) – Envase múltiple

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

RoActemra 162 mg, solución inyectable en pluma precargada.

tocilizumab

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

1 pluma precargada contiene 162 mg de tocilizumab

3. LISTA DE EXCIPIENTES

L-Histidina, Monohidrocloreuro de L-Histidina monohidrato, L-Arginina, Hidrocloreuro de L-Arginina, L-Metionina, Polisorbato 80, Agua para preparaciones inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable en pluma precargada, ACTPluma®
4 plumas precargadas. Las subunidades del envase múltiple no pueden venderse por separado
162 mg/0,9 ml

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía subcutánea.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

Antes de su uso, deje que la pluma precargada alcance la temperatura ambiente fuera de la caja durante 45 minutos.

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

Una vez fuera de la nevera, RoActemra debe administrarse dentro de las 8 horas siguientes y no debe almacenarse por encima de 30 °C.

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera (2°C–8°C).

No congelar.

Conservar la pluma precargada en el embalaje exterior para protegerla de la luz y la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Alemania

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/08/492/010

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

roactemra pluma 162 mg.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC:
SN:
NN:

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

VIAL

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

RoActemra 20 mg/ml, concentrado estéril.
tocilizumab
IV

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Perfusión IV

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

80 mg/4 ml

6. OTROS

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

VIAL

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

RoActemra 20 mg/ml, concentrado estéril
tocilizumab
IV

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Perfusión IV

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

200 mg/10 ml

6. OTROS

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

VIAL

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

RoActemra 20 mg/ml, concentrado estéril.
tocilizumab
IV

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Perfusión IV

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

400 mg/20 ml

6. OTROS

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

ETIQUETA DE LA JERINGA PRECARGADA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

RoActemra 162 mg inyectable
tocilizumab
SC

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

162 mg/0,9 ml

6. OTROS

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

ETIQUETA DE LA PLUMA PRECARGADA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

RoActemra 162 mg inyectable
tocilizumab
SC

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

162 mg/0,9 ml

6. OTROS

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el usuario

RoActemra 20 mg/ml, concentrado para solución para perfusión Tocilizumab

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o enfermero.
Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Además de este prospecto, se le dará una **tarjeta de alerta del paciente**, que contiene información importante de seguridad que debe conocer antes de recibir RoActemra y durante el tratamiento con RoActemra.

Contenido del prospecto

1. Qué es RoActemra y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar RoActemra
3. Cómo usar RoActemra
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de RoActemra
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es RoActemra y para qué se utiliza

RoActemra contiene una sustancia activa llamada tocilizumab, que es una proteína obtenida a partir de células inmunitarias específicas (anticuerpo monoclonal), que bloquea la acción de un tipo de proteína específica (citoquina) llamada inter-leucina 6. Esta proteína está implicada en procesos inflamatorios del cuerpo, y bloqueándola se puede reducir la inflamación. RoActemra ayuda a reducir síntomas tales como el dolor y la hinchazón en sus articulaciones y puede también mejorar así su rendimiento en las tareas diarias. RoActemra ha demostrado disminuir la progresión del daño en el cartílago y los huesos de las articulaciones causados por la enfermedad y mejorar su capacidad para realizar sus actividades diarias.

- **RoActemra se usa para tratar adultos** con artritis reumatoide activa (AR) de moderada a grave, que es una enfermedad autoinmune, si los tratamientos previos no han funcionado bien. RoActemra normalmente se utiliza en combinación con metotrexato. Sin embargo, RoActemra se le puede administrar solo, si su médico determina que el metotrexato no es adecuado.
- RoActemra se puede usar también para el tratamiento de adultos que no han sido tratados previamente con metotrexato si tienen artritis reumatoide grave, activa y progresiva.
- **RoActemra se utiliza en el tratamiento de niños con AIJs.** RoActemra se utiliza en niños de 2 años de edad en adelante, que tengan **artritis idiopática juvenil sistémica activa (AIJs)**, una enfermedad inflamatoria que causa dolor e hinchazón en una o más articulaciones, así como fiebre y erupción. RoActemra se utiliza para mejorar los síntomas de la AIJs y puede administrarse o en combinación con metotrexato o solo.

- **RoActemra se utiliza en el tratamiento de niños con AIJp.** RoActemra se utiliza en niños de 2 años de edad en adelante con *artritis idiopática juvenil poliarticular activa (AIJp)*, una enfermedad inflamatoria que provoca dolor e hinchazón en una o más articulaciones. RoActemra se utiliza para mejorar los síntomas de la AIJp y puede administrarse en combinación con metotrexato o solo.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar RoActemra

No se le administrará RoActemra

- Si es alérgico al tocilizumab o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
 - Si tiene una infección activa grave.
- Si le sucede algo de esto, consulte con el médico o el enfermero que le administra la perfusión.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o enfermero antes de empezar a recibir RoActemra.

- Si experimenta **reacciones alérgicas** como sensación de opresión torácica, sibilancias, mareos o aturdimiento intenso, hinchazón de los labios o erupción cutánea durante o después de la perfusión, **informe a su médico inmediatamente.**
- Si tiene cualquier tipo de **infección**, ya sea de evolución corta o larga, o si contrae infecciones a menudo. **Informe inmediatamente a su médico** si se encuentra mal. RoActemra puede reducir la capacidad de su cuerpo para responder a las infecciones y puede hacer que una infección existente empeore o aumente la probabilidad de adquirir una nueva infección.
- Si ha tenido **tuberculosis**, informe a su médico. Su médico comprobará los signos y síntomas de tuberculosis antes de comenzar el tratamiento con RoActemra. Informe a su médico inmediatamente si los síntomas de tuberculosis (tos persistente, pérdida de peso, malestar general, febrícula), o cualquier otra infección aparecen durante o después del tratamiento.
- Si ha tenido **úlceras intestinales o diverticulitis**, informe a su médico. Los síntomas incluirían dolor abdominal y cambios inexplicables en los hábitos intestinales con fiebre.
- Si tiene **enfermedad hepática**, informe a su médico. Antes de usar RoActemra, su médico le realizará un análisis de sangre para medir su función hepática.
- **Si algún paciente ha sido vacunado recientemente** (adulto o niño) o tiene previsto vacunarse, informe a su médico. Todos los pacientes, especialmente los niños deben estar al día con su calendario de vacunación antes de comenzar el tratamiento con RoActemra. Determinados tipos de vacunas no deben administrarse mientras reciba RoActemra.
- Si tiene **cáncer**, avise a su médico. Su médico tendrá que decidir si puede seguir recibiendo tratamiento con RoActemra.
- Si tiene **factores de riesgo cardiovascular**, tales como aumento de la presión arterial, y valores altos de colesterol, informe a su médico. Estos factores necesitan ser controlados mientras recibe tratamiento con RoActemra.
- Si tiene **problemas de riñón de moderados a graves**, su médico le vigilará.
- Si tiene **dolores de cabeza persistentes.**

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

Niños y adolescentes

No se recomienda el uso de RoActemra en niños menores de 2 años.

Avise a su médico, si el niño tiene antecedentes del *síndrome de activación de macrófagos*, (activación y proliferación incontrolada de células específicas de la sangre). Su médico decidirá si puede seguir recibiendo RoActemra.

Otros medicamentos y RoActemra

Informe a su médico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento (o si los está tomando su hijo, si él es el paciente). Esto incluye los medicamentos adquiridos sin receta. RoActemra puede afectar a la forma en la que actúan algunos medicamentos, y puede necesitarse un ajuste de dosis. **Informe a su médico** si está utilizando medicamentos que contienen cualquiera de estas sustancias activas:

- Metilprednisolona, dexametasona, utilizadas para reducir la inflamación
- atorvastatina, utilizada para reducir los **niveles de colesterol**.
- antagonistas de los canales del calcio, como el amlodipino utilizado en el tratamiento del **aumento de la presión arterial**.
- teofilina utilizado en el tratamiento del **asma**.
- warfarina o fenprocumona utilizados como **anticoagulantes**.
- fenitoina utilizado en el tratamiento de las **convulsiones**.
- ciclosporina utilizado en los trasplantes de órganos como **inmunosupresor**.
- benzodiazepinas, como el temazepam utilizado para calmar la **ansiedad**.

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

Embarazo, lactancia y fertilidad

RoActemra no se debe utilizar durante el embarazo, salvo que sea claramente necesario. Hable con su médico si está embarazada, cree que pudiera estarlo, o tiene previsto quedarse embarazada.

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante y hasta 3 meses después de finalizar el tratamiento.

Interrumpa la lactancia si comienza el tratamiento con RoActemra, y consulte con su médico. Antes de reiniciar la lactancia deben haber pasado al menos 3 meses desde su último tratamiento con RoActemra. Se desconoce si RoActemra pasa a la leche materna.

Los datos disponibles hasta el momento no sugieren que este tratamiento tenga ningún efecto sobre la fertilidad.

Conducción y uso de máquinas

Este medicamento puede producir mareos, si usted se siente mareado, no conduzca ni utilice máquinas.

RoActemra contiene sodio

Este medicamento contiene 26,55 mg de sodio por dosis máxima de 1.200 mg. Téngalo en cuenta si usted sigue una dieta pobre en sodio. Sin embargo, dosis menores de 1025 mg de este medicamento contienen menos de 23 mg de sodio, por lo que se considera esencialmente “exento de sodio”.

3. Cómo usar RoActemra

Este medicamento está sujeto a prescripción médica restringida por su médico.

RoActemra se le administrará **por goteo intravenoso, por un médico o enfermero**. Ellos diluirán la solución, prepararán la perfusión intravenosa y le vigilarán durante y después del tratamiento.

Pacientes adultos con AR

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

A los adultos se les administrará RoActemra una vez cada 4 semanas a través de goteo en vena (perfusión intravenosa) durante una hora.

Niños con AIJs (de 2 años de edad en adelante)

La dosis habitual de RoActemra depende de su peso.

- Si usted pesa menos de 30 kg, la dosis es de **12 mg por cada kilogramo de peso corporal**.
- Si usted pesa 30 kg o más, la dosis es de **8 mg por cada kilogramo de peso corporal**.

La dosis se calcula en función del peso corporal en cada administración.

A los niños con AIJs se les administrará RoActemra una vez cada 2 semanas a través de goteo en vena (perfusión intravenosa) durante una hora.

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

La dosis habitual de RoActemra se calcula en función del peso corporal.

- Si usted pesa menos de 30 kg: la dosis es de **10 mg por cada kilogramo de peso corporal**.
- Si usted pesa 30 kg o más: la dosis es de **8 mg por cada kilogramo de peso corporal**.

La dosis se calcula en base a su peso corporal en cada administración.

Los niños con AIJp recibirán RoActemra una vez cada 4 semanas por goteo en vena (perfusión intravenosa) durante una hora.

Si se le administra más RoActemra del que debe

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

Si olvidó una dosis de RoActemra

Como RoActemra lo administra un médico o enfermero, es poco probable que se salte una dosis. Sin embargo, si le preocupa, hable con su médico o enfermero.

Si interrumpe el tratamiento con RoActemra

No debe detener el tratamiento con RoActemra sin consultárselo a su médico previamente.

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

4. Posibles efectos adversos

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

Los efectos adversos pueden ocurrir hasta al menos 3 meses después de su última dosis de RoActemra.

Posibles efectos adversos graves: consulte con su médico inmediatamente.

Estos son frecuentes: Pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes

Signos de infecciones graves

- fiebre y escalofríos,
- ampollas en la boca o la piel,
- dolor de estómago.

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

Efectos adversos muy frecuentes:

Pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes

- infecciones de las vías respiratorias superiores, con síntomas típicos como tos, congestión nasal, moqueo, dolor de garganta y dolor de cabeza,
- niveles altos de grasa en sangre (colesterol).

Efectos adversos frecuentes:

Pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes

- Infección de pulmón (neumonía),
- herpes (herpes zoster),
- calenturas (herpes simple oral), ampollas,
- infecciones en la piel (Celulitis), a veces con fiebre y escalofríos,
- erupción y picor, urticaria,
- reacciones alérgicas (hipersensibilidad),
- infección ocular (conjuntivitis),
- dolor de cabeza, mareos, hipertensión,
- úlceras en la boca, dolor de estómago,
- retención de líquido (edema) en la parte inferior de las piernas, aumento de peso,
- tos, respiración entrecortada,
- recuentos bajos de los glóbulos blancos en análisis de sangre (neutropenia, leucopenia),
- pruebas de función hepática alteradas (elevación de las transaminasas),
- aumento de la bilirrubina medido mediante análisis de sangre.

Efectos adversos poco frecuentes:

Pueden afectar hasta 1 de cada 100 pacientes

- diverticulitis (fiebre, náuseas, diarrea, estreñimiento, dolor de estómago),
- zonas hinchadas y rojas (inflamadas) en la boca,
- grasas elevadas en la sangre (triglicéridos),
- úlceras estomacales,
- piedras en el riñón,
- hipotiroidismo.

Efectos adversos muy raros:

Pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 pacientes

- valores bajos en el recuento de glóbulos blancos, glóbulos rojos, y plaquetas,
- síndrome de Stevens-Johnson (erupción cutánea que puede dar lugar a ampollas y descamación grave de la piel).

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

También puede comunicarlos directamente a través del [sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

Niños con AIJs

En general, los efectos adversos en pacientes con AIJs fueron de un tipo similar a los de los adultos con AR. Algunos efectos adversos se observaron con más frecuencia: inflamación de nariz y garganta, diarrea, disminución en el recuento de los glóbulos blancos de la sangre y aumento de las enzimas hepáticas.

Niños con AIJp

En general, los efectos adversos en pacientes con AIJp fueron de un tipo similar a los de los adultos con AR. Algunos efectos adversos se observaron con más frecuencia: inflamación de nariz y garganta, dolor de cabeza, sensación de malestar (náusea) y disminución en el recuento de glóbulos blancos de la sangre.

5. Conservación de RoActemra

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

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C). No congelar.

Mantener los viales en el embalaje exterior para protegerlos de la luz.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de RoActemra

- El principio activo es tocilizumab.
Cada vial de 4 ml contiene 80 mg de tocilizumab (20 mg/ml).
Cada vial de 10 ml contiene 200 mg de tocilizumab (20 mg/ml).
Cada vial de 20 ml contiene 400 mg de tocilizumab (20 mg/ml).
- Los demás componentes son sacarosa, polisorbato 80, fosfato disódico dodecahidrato, fosfato dihidrógeno sódico dihidrato y agua para preparaciones inyectables.

Aspecto del producto y contenido del envase

RoActemra es un concentrado para solución para perfusión. El concentrado es un líquido transparente a opalescente, incoloro a amarillo pálido.

RoActemra es suministrado en viales que contienen 4 ml, 10 ml, y 20 ml de concentrado para solución para perfusión. Tamaño de envase de 1 y 4 viales. Puede que no se comercialicen todos los tamaños de envase.

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Alemania

Responsable de la fabricación

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Str. 1
D-79639 Grenzach-Wyhlen
Alemania

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien

N.V. Roche S.A.

Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

България

Рош България ЕООД

Тел: +359 2 818 44 44

Magyarország

Roche (Magyarország) Kft.

Tel: +36 - 23 446 800

Česká republika

Roche s. r. o.

Tel: +420 - 2 20382111

Malta

Roche Products Ltd.

Tel: +44 (0) 1707 366000

Danmark

Roche a/s

Tlf: +45 - 36 39 99 99

Nederland

Roche Nederland B.V.

Tel: +31 (0) 348 438050

Deutschland

Roche Pharma AG

Tel: +49 (0) 7624 140

oder

Chugai Pharma Europe Ltd.

Zweigniederlassung Deutschland

Tel: +49 (0) 69 663000 0

Norge

Roche Norge AS

Tlf: +47 - 22 78 90 00

Eesti

Roche Eesti OÜ

Tel: + 372 - 6 177 380

Österreich

Roche Austria GmbH

Tel: +43 (0) 1 27739

Ελλάδα

Roche (Hellas) A.E.

Τηλ: +30 210 61 66 100

Polska

Roche Polska Sp.z o.o.

Tel: +48 - 22 345 18 88

España

Roche Farma S.A.

Tel: +34 - 91 324 81 00

Portugal

Roche Farmacêutica Química, Lda

Tel: +351 - 21 425 70 00

France

Roche

Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

ou

Chugai Pharma France

Tél: +33 (0) 1 56 37 05 20

România

Roche România S.R.L.

Tel: +40 21 206 47 01

Hrvatska

Roche d.o.o

Tel: +385 1 47 22 333

Slovenija

Roche farmacevtska družba d.o.o.

Tel: +386 - 1 360 26 00

Ireland

Roche Products (Ireland) Ltd.

Tel: +353 (0) 1 469 0700

Ísland

Roche a/s
c/o Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia

Roche S.p.A.
Tel: +39 - 039 2471

Κύπρος

Γ.Α.Σταμάτης & Σια Λτδ.
Τηλ: +357 - 22 76 62 76

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

Lietuva

UAB “Roche Lietuva”
Tel: +370 5 2546799

Slovenská republika

Roche Slovensko, s.r.o.
Tel: +421 - 2 52638201

Suomi/Finland

Roche Oy
Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

Sverige

Roche AB
Tel: +46 (0) 8 726 1200

United Kingdom

Roche Products Ltd.
Tel: +44 (0) 1707 366000
or
Chugai Pharma UK Ltd
Tel: +44 (0) 208 987 5600

Fecha de la última revisión de este prospecto**Otras fuentes de información**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>. También existen enlaces a otras páginas web sobre enfermedades raras y medicamentos huérfanos.

Esta información está destinada únicamente a profesionales sanitarios:

Instrucciones para la dilución previa a la administración

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

Pacientes adultos con AR

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

Uso en población pediátrica

Pacientes con AIJs y con AIJp con peso \geq 30 kg

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

Pacientes con AIJs con peso $<$ 30 kg

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

Pacientes con AIJp con peso $<$ 30 kg

Retire de una bolsa de perfusión de 50 ml, un volumen de solución para inyección estéril y apirógena de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9 %) igual al volumen de concentrado de RoActemra necesario para la dosis del paciente, en condiciones asépticas. La cantidad necesaria de concentrado de RoActemra (**0,5 ml/kg**) debe ser retirada del vial y depositada en la bolsa de perfusión de 50 ml. El volumen final debe ser de 50 ml. Para mezclar la solución, invierta suavemente la bolsa de perfusión para evitar la formación de espuma.

RoActemra es para un único uso.

Todo producto no usado o material de desecho debe eliminarse de acuerdo con los requisitos locales.

Prospecto: Información para el usuario

RoActemra 162 mg, solución inyectable en jeringa precargada Tocilizumab

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero. Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Además de este prospecto, se le dará una **tarjeta de alerta del paciente**, que contiene información importante de seguridad que debe conocer antes de recibir RoActemra y durante el tratamiento con RoActemra.

Contenido del prospecto:

1. **Qué es RoActemra y para qué se utiliza**
2. **Qué necesita saber antes de empezar a usar RoActemra**
3. **Cómo usar RoActemra**
4. **Posibles efectos adversos**
5. **Conservación de RoActemra**
6. **Contenido del envase e información adicional**

1. Qué es RoActemra y para qué se utiliza

RoActemra contiene una sustancia activa llamada tocilizumab, que es una proteína obtenida a partir de células inmunitarias específicas (anticuerpo monoclonal), que bloquea la acción de un tipo de proteína específica (citoquina) llamada inter-leucina 6. Esta proteína está implicada en procesos inflamatorios del cuerpo, y bloqueándola se puede reducir la inflamación. RoActemra está indicado para tratar:

- **adultos** con artritis reumatoide activa (AR) de moderada a grave, que es una enfermedad autoinmune, si los tratamientos previos no han funcionado bien.
- **adultos** con artritis reumatoide (AR) grave, activa y progresiva, que no han sido previamente tratados con metotrexato.

RoActemra ayuda a reducir los síntomas de la AR tales como el dolor y la hinchazón en sus articulaciones y puede también mejorar así su rendimiento en las tareas diarias. RoActemra ha demostrado disminuir la progresión del daño en el cartílago y los huesos de sus articulaciones causados por la enfermedad y mejorar su capacidad para realizar sus actividades diarias.

RoActemra normalmente se utiliza en combinación con otro medicamento para la AR llamado metotrexato. Sin embargo, RoActemra se le puede administrar solo, si su médico determina que el metotrexato no es adecuado.

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

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

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

- **RoActemra se utiliza en el tratamiento de niños y adolescentes**, de 2 años de edad en adelante, con *artritis idiopática juvenil poliarticular activa (AIJp)*. Ésta es una enfermedad inflamatoria que causa dolor e hinchazón en una o más articulaciones.

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

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar RoActemra

No se le administrará RoActemra

- Si usted o un niño (si él es el paciente al que cuida) es alérgico al tocilizumab o a alguno de los demás componentes de este medicamento (enumerados en la sección 6).
- Si tiene una infección activa grave.

Si le sucede algo de esto, consulte con el médico. No utilice RoActemra.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de empezar a recibir RoActemra.

- Si experimenta **reacciones alérgicas** como sensación de opresión torácica, sibilancias, mareos o aturdimiento intenso, hinchazón de los labios, lengua, cara o erupción cutánea, ronchas o picor durante o después de la inyección, **informe a su médico inmediatamente**.
- Si ha experimentado algún síntoma de reacción alérgica después de la administración de RoActemra, no tome la siguiente dosis hasta haber informado a su médico y que su médico le haya indicado que tome la siguiente dosis.
- Si tiene cualquier tipo de **infección**, ya sea de evolución corta o larga, o si contrae infecciones a menudo. **Informe inmediatamente a su médico** si se encuentra mal. RoActemra puede reducir la capacidad de su cuerpo para responder a las infecciones y puede hacer que una infección existente empeore o aumente la probabilidad de adquirir una nueva infección.
- Si ha tenido **tuberculosis**, informe a su médico. Su médico comprobará los signos y síntomas de tuberculosis antes de comenzar el tratamiento con RoActemra. Informe a su médico inmediatamente si los síntomas de tuberculosis (tos persistente, pérdida de peso, malestar general, febrícula), o cualquier otra infección aparecen durante o después del tratamiento.
- Si ha tenido **úlcera intestinal o diverticulitis**, informe a su médico. Los síntomas incluirían dolor abdominal y cambios inexplicables en los hábitos intestinales con fiebre.
- Si tiene **enfermedad hepática**, informe a su médico. Antes de usar RoActemra, su médico le realizará un análisis de sangre para medir su función hepática.

- **Si algún paciente ha sido vacunado recientemente**, o tiene previsto vacunarse, informe a su médico. Todos los pacientes deben estar al día con su calendario de vacunación antes de comenzar el tratamiento con RoActemra. Determinados tipos de vacunas no deben administrarse mientras reciba RoActemra.
- Si tiene **cáncer**, avise a su médico. Su médico tendrá que decidir si puede seguir recibiendo tratamiento con RoActemra.
- Si tiene **factores de riesgo cardiovascular**, tales como aumento de la presión arterial, y valores altos de colesterol, informe a su médico. Estos factores necesitan ser controlados mientras recibe tratamiento con RoActemra.
- Si tiene **problemas de riñón de moderados a graves**, su médico le vigilará.
- Si tiene **dolores de cabeza persistentes**.

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

Niños y adolescentes

No se recomienda la inyección de RoActemra subcutáneo en niños menores de 2 años.

Otros medicamentos y RoActemra

Informe a su médico si está tomando cualquier otro medicamento, o ha tomado recientemente alguno. Esto se debe a que RoActemra puede afectar a la forma en la que actúan algunos medicamentos, y puede necesitarse un ajuste de dosis. **Informe a su médico** si ha utilizado recientemente medicamentos que contienen cualquiera de estas sustancias activas:

- metilprednisolona, dexametasona, usados para reducir la inflamación,
- atorvastatina, utilizada para reducir los niveles de colesterol,
- antagonistas de los canales del calcio, como el amlodipino utilizado en el tratamiento del aumento de la presión arterial,
- teofilina utilizado en el tratamiento del asma,
- warfarina o fenprocumona, utilizados como anticoagulantes,
- fenitoina utilizado en el tratamiento de las convulsiones,
- ciclosporina utilizado en los trasplantes de órganos como inmunosupresor,
- benzodiazepinas, como el temazepam utilizado para calmar la ansiedad.

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

Embarazo, lactancia y fertilidad

RoActemra no se debe utilizar durante el embarazo, salvo que sea claramente necesario. Hable con su médico si está embarazada, cree que pudiera estarlo, o tiene previsto quedarse embarazada.

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante y hasta 3 meses después de finalizar el tratamiento.

Interrumpa la lactancia si comienza el tratamiento con RoActemra, y consulte con su médico. Antes de reiniciar la lactancia deben haber pasado al menos 3 meses desde su último tratamiento con RoActemra. Se desconoce si RoActemra pasa a la leche materna.

Conducción y uso de máquinas

Este medicamento puede producir mareos, si usted se siente mareado, no conduzca ni utilice máquinas.

3. Cómo usar RoActemra

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico, farmacéutico o enfermero. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico, farmacéutico o enfermero.

El tratamiento se debe iniciar por un profesional sanitario con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de la AR, AIJp o ACG.

La dosis recomendada

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

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

La dosis habitual de RoActemra depende del peso del paciente.

- Si el paciente pesa **menos de 30 kg**: la dosis es de 162 mg (el contenido de 1 jeringa precargada), **una vez cada 3 semanas**
- Si el paciente pesa **30 kg o más**: la dosis es de 162 mg (el contenido de 1 jeringa precargada), **una vez cada 2 semanas**.

RoActemra se administra mediante inyección debajo de la piel (*subcutáneamente*). Al inicio, su médico o enfermero puede inyectarle RoActemra. Sin embargo, su médico puede decidir que usted mismo se inyecte RoActemra. En este caso usted recibirá información de cómo autoinyectarse RoActemra. Los padres y cuidadores recibirán instrucciones sobre cómo inyectar RoActemra a los pacientes que no pueden inyectarse por sí mismos, como los niños.

Hable con su médico si tiene alguna pregunta sobre como autoadministrarse una inyección. Al final de este prospecto usted encontrará “instrucciones de administración” detalladas.

Si se le administra más RoActemra del que debe

Como RoActemra se administra en una jeringa precargada, es poco probable que se le administre demasiado. Sin embargo, si le preocupa, hable con su médico, farmacéutico o enfermero.

Si un adulto con AR y ACG perdió u olvidó una dosis

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

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

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

Es muy importante usar RoActemra exactamente como lo prescribe el médico. Mantenga el registro de la próxima dosis.

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

Si interrumpe el tratamiento con RoActemra

No debe detener el tratamiento con RoActemra sin consultárselo a su médico previamente.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero.

4. Posibles efectos adversos

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

Los efectos adversos pueden ocurrir hasta al menos 3 meses después de su última dosis de RoActemra.

Posibles efectos adversos graves: consulte con su médico inmediatamente.

Estos son frecuentes: Pueden afectar hasta de 1 de cada 10 pacientes

Reacciones alérgicas durante o después de la inyección:

- dificultad para respirar, presión torácica o aturdimiento,
- erupción cutánea, picor, ronchas, hinchazón de los labios, lengua o cara.

Si experimenta cualquiera de estos síntomas hable con su médico **inmediatamente**.

Signos de infecciones graves:

- fiebre y escalofríos,
- ampollas en la boca o la piel,
- dolor de estómago.

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

Efectos adversos muy frecuentes:

Pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes

- infecciones de las vías respiratorias superiores, con síntomas típicos como tos, congestión nasal, moqueo, dolor de garganta y dolor de cabeza,
- niveles altos de grasa en sangre (colesterol).
- reacciones en el lugar de la inyección.

Efectos adversos frecuentes:

Pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes

- infección de pulmón (neumonía),
- herpes (herpes zoster),
- calenturas (herpes simple oral), ampollas,
- infecciones en la piel (celulitis), a veces con fiebre y escalofríos,
- erupción y picor, urticaria,
- reacciones alérgicas (hipersensibilidad),
- infección ocular (conjuntivitis),
- dolor de cabeza, mareos, hipertensión,
- úlceras en la boca, dolor de estómago,
- retención de líquido (edema) en la parte inferior de las piernas, aumento de peso,
- tos, respiración entrecortada,
- recuentos bajos de los glóbulos blancos en análisis de sangre (neutropenia, leucopenia),
- pruebas de función hepática alteradas (elevación de las transaminasas),
- aumento de la bilirrubina medido mediante análisis de sangre,

Efectos adversos poco frecuentes:

Pueden afectar hasta 1 de cada 100 pacientes

- diverticulitis (fiebre, náuseas, diarrea, estreñimiento, dolor de estómago),
- zonas hinchadas y rojas (inflamadas) en la boca,
- grasas elevadas en la sangre (triglicéridos),
- úlceras estomacales,
- piedras en el riñón,
- hipotiroidismo.

Efectos adversos muy poco frecuentes:

Pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 pacientes

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

Efectos adversos en niños y adolescentes con AIJp

En niños y adolescentes con AIJp los efectos adversos son en general, similares a los de los adultos. Algunos efectos adversos se observan con mayor frecuencia en niños y adolescentes: inflamación de nariz y garganta, dolor de cabeza, náuseas y disminución del recuento de glóbulos blancos.

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del [sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de RoActemra

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

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta de la jeringa precargada y en la caja después de (CAD). La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C). No congelar.

Mantener las jeringas precargadas en el embalaje exterior para proteger de la luz y la humedad.

Una vez fuera de la nevera, RoActemra se debe administrar en las 8 horas siguientes y no se debe conservar por encima de 30°C.

No utilice este medicamento si observa que está turbio o contiene partículas, es de algún color distinto a incoloro y ligeramente amarillento, o alguna parte de la jeringa precargada aparece dañada.

No agitar la jeringa. Después de retirar el tapón de la aguja, la inyección se debe iniciar en los 5 minutos siguientes para evitar que el medicamento se seque y bloquee la aguja. Si la jeringa precargada no se utiliza dentro de los 5 minutos siguientes a retirar el tapón, se debe eliminar en un contenedor para objetos punzantes y utilizar una nueva jeringa precargada.

Si después de insertar la aguja no se puede presionar el émbolo de la jeringa, se debe eliminar la jeringa precargada en un contenedor especial para objetos punzantes y se debe utilizar otra nueva.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de RoActemra

- El principio activo es tocilizumab.
Cada jeringa precargada contiene 162 mg de tocilizumab en 0,9 ml.

- Los demás componentes son L-Histidina, Monohidrocloruro de L-histidina monohidrato, L-Arginina, Hidrocloruro de L-Arginina, L-Metionina, Polisorbato 80, Agua para preparaciones inyectables.

Aspecto del producto y contenido del envase

RoActemra es una solución para inyección. La solución es incolora a ligeramente amarillenta.

RoActemra es suministrado en jeringas precargadas de 0,9 ml que contienen 162 mg de tocilizumab solución para inyección.

Cada envase contiene 4 jeringas precargadas. **El envase múltiple contiene 12 (3 envases de 4) jeringas precargadas. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.**

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Alemania

Responsable de la fabricación

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Str. 1
D-79639 Grenzach-Wyhlen
Alemania

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien

N.V. Roche S.A.
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

Lietuva

UAB “Roche Lietuva”
Tel: +370 5 2546799

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Magyarország

Roche (Magyarország) Kft.
Tel: +36 - 23 446 800

Česká republika

Roche s. r. o.
Tel: +420 - 2 20382111

Malta

(See United Kingdom)

Danmark

Roche a/s
Tlf: +45 - 36 39 99 99

Nederland

Roche Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 348 438050

Deutschland

Roche Pharma AG
Tel: +49 (0) 7624 140
oder

Norge

Roche Norge AS
Tlf: +47 - 22 78 90 00

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Österreich

Roche Austria GmbH
Tel: +43 (0) 1 27739

Ελλάδα

Roche (Hellas) A.E.
Τηλ: +30 210 61 66 100

España

Roche Farma S.A.
Tel: +34 - 91 324 81 00

France

Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Hrvatska

Roche d.o.o
Tel: +385 1 47 22 333

Ireland

Roche Products (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0) 1 469 0700

Ísland

Roche a/s
c/o Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia

Roche S.p.A.
Tel: +39 - 039 2471

Κύπρος

Γ.Α.Σταμάτης & Σια Λτδ.
Τηλ: +357 - 22 76 62 76

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

Polska

Roche Polska Sp.z o.o.
Tel: +48 - 22 345 18 88

Portugal

Roche Farmacêutica Química, Lda
Tel: +351 - 21 425 70 00

România

Roche România S.R.L.
Tel: +40 21 206 47 01

Slovenija

Roche farmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 - 1 360 26 00

Slovenská republika

Roche Slovensko, s.r.o.
Tel: +421 - 2 52638201

Suomi/Finland

Roche Oy
Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

Sverige

Roche AB
Tel: +46 (0) 8 726 1200

United Kingdom

Roche Products Ltd.
Tel: +44 (0) 1707 366000

Fecha de la última revisión de este prospecto**Otras fuentes de información**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>.

¿Qué necesito saber para utilizar de forma segura mi jeringa precargada de RoActemra?

Es importante leer, entender y seguir las instrucciones para que usted o su cuidador utilice la jeringa de RoActemra correctamente. Estas instrucciones no reemplazan la información que debe darle su profesional sanitario. Su profesional sanitario le mostrará cómo preparar e inyectar adecuadamente, antes de que utilice la jeringa de RoActemra por primera vez. Haga a su profesional sanitario cualquier pregunta que pueda tener. No intente administrar una inyección hasta que este seguro de que entiende cómo utilizar la jeringa de RoActemra.

Por favor, lea también el prospecto para el paciente que se incluye con la jeringa de RoActemra, para obtener la información más importante que necesita saber sobre este medicamento. Es importante que esté al cuidado de su profesional sanitario durante el tiempo que esté tratándose con RoActemra.

Información importante:

No lo utilice si la jeringa aparece dañada.

No lo utilice si el medicamento está turbio, nebuloso, descolorido o contiene partículas.

No intente desmontar la jeringa en ningún momento.

No retire el tapón de la aguja hasta que esté preparado para la inyección.

No lo inyecte a través de ropa que cubra su piel.

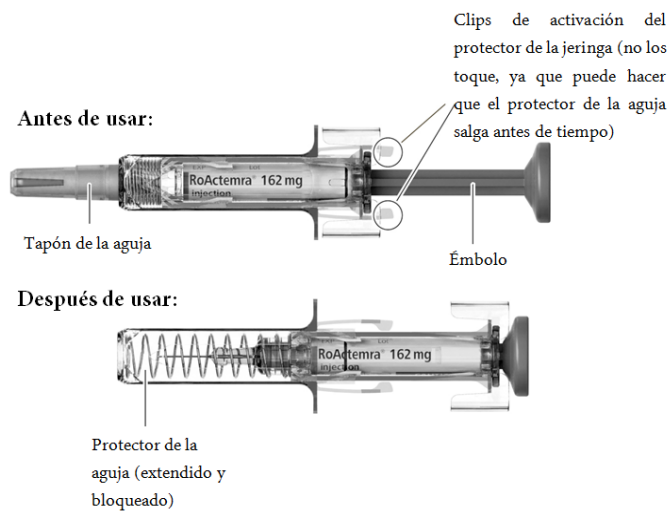
Nunca reutilice la misma jeringa.

No toque los clips de activación del protector de la jeringa ya que esto puede dañar la jeringa.

Almacenamiento

Mantenga la jeringa de RoActemra y todos los medicamentos fuera de la vista y del alcance de los niños. Guarde siempre la jeringa en la nevera a una temperatura de 2-8 °C. Proteja la jeringa de la congelación y de la luz. Mantenga las jeringas precargadas en el embalaje exterior para protegerlas de la luz y mantenerlas secas.

Partes de la jeringa precargada



Para administrar su inyección usted necesitará:

Incluido en el envase:

- Jeringa precargada.

No incluido en el envase:

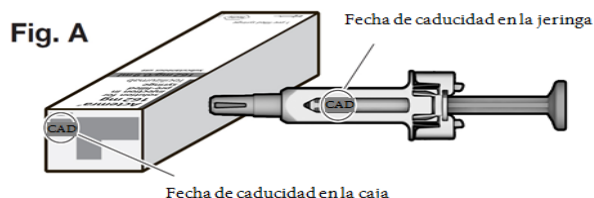
- Toallita impregnada en alcohol.
- Algodón o gasa estéril.
- Contenedor de objetos punzantes para la eliminación segura del tapón de la aguja y la jeringa utilizada.

Un lugar para preparar sus utensilios:

- **Busque una superficie bien iluminada, limpia y plana como una mesa.**

Paso 1. Comprobar visualmente la jeringa

- Coja la caja que contiene la jeringa de la nevera y abra la caja. No toque los clips de activación del protector de la jeringa ya que esto puede dañar la jeringa.
- Retire la jeringa de la caja y examine visualmente la jeringa, así como el medicamento de la jeringa. Esto es importante para asegurar que la jeringa y el medicamento se pueden utilizar de forma segura.
- Compruebe la fecha de caducidad que aparece en la caja y en la jeringa (ver figura A) para asegurarse que no ha pasado (caducado). No utilice la jeringa si la fecha de caducidad ha pasado. Esto es importante para asegurarse que la jeringa y el medicamento se pueden utilizar de forma segura.



Elimine la jeringa y no la utilice si:

- El medicamento está turbio.
- El medicamento contiene partículas.
- El medicamento tiene otro color aparte de incoloro a amarillo pálido.
- Cualquier parte de la jeringa aparece dañada.

Paso 2. Deje que la jeringa precargada alcance la temperatura ambiente

- No retire el tapón de la aguja de su jeringa antes del paso 5. Hacerlo puede provocar que la medicación se seque y bloquee la aguja.
- Coloque la jeringa en una superficie limpia plana y deje que la jeringa alcance la temperatura ambiente durante 25-30 minutos para que se temple. Si no deja que la jeringa alcance la temperatura ambiente podría resultar una inyección incómoda y podría hacer que sea difícil presionar el émbolo.
- No caliente la jeringa de ninguna otra forma.

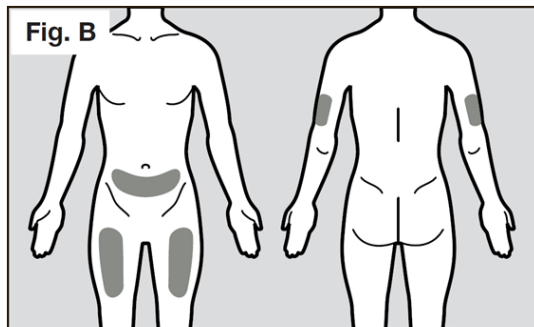
Paso 3. Lave sus manos

- Lave sus manos con agua y jabón.

Paso 4. Elija y prepare el lugar de la inyección

• Las zonas recomendadas para la inyección son la parte delantera e intermedia de los muslos y la parte baja del abdomen por debajo del ombligo, excepto en la zona de cinco centímetros inmediatamente circundante del ombligo (Ver fig. B).

• Si un cuidador le administra la inyección, también se puede utilizar la cara externa de la parte superior de los brazos (Ver fig. B).

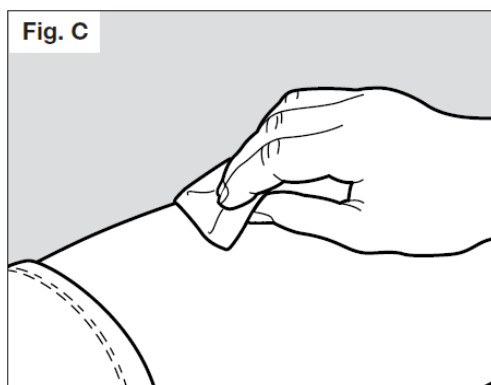


Parte delantera

Parte trasera

■ = Zonas de la inyección

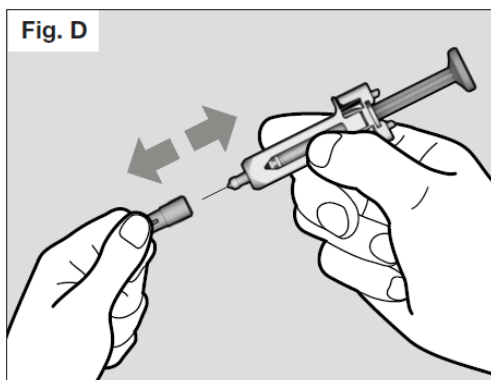
- Deberá utilizar un lugar diferente cada vez que se autoadministre una inyección al menos a tres centímetros de la zona que utilizó en su inyección anterior.
- No lo inyecte en zonas en las que pueda estorbarle el cinturón o cinturilla. No lo inyecte en lunares, cicatrices, moratones, o en zonas donde la piel esté sensible, roja, dura o no intacta.
- Limpie la zona utilizando una toallita impregnada en alcohol (ver figura C), para reducir el riesgo de infección.



- Deje secar la piel durante aproximadamente 10 segundos.
- Asegúrese de no tocar el área limpia antes de la inyección. No abanique ni sople en la zona limpia.

Paso 5. Retire el tapón de la aguja

- No sujete la jeringa por el émbolo mientras retira el tapón de la aguja.
- Sujete firmemente el protector de la jeringa con una mano, y retire el tapón de la aguja con la otra mano. (Ver fig. D). Si no puede retirar el tapón de la aguja usted deberá solicitar ayuda a su cuidador o contactar con su profesional sanitario.



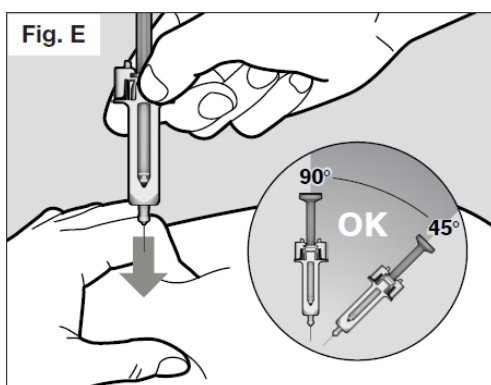
- No toque la aguja ni deje que toque ninguna superficie.
- Usted puede ver una gota de líquido al final de la aguja. Esto es normal.
- Tire el tapón de la aguja en el contenedor para objetos punzantes.

NOTA: una vez retirado el tapón de la aguja, la jeringa debe utilizarse inmediatamente.

- Si una vez retirado el tapón de la aguja no se utiliza en los 5 minutos siguientes, la jeringa debe ser eliminada en el contenedor para objetos punzantes y se debe utilizar una nueva jeringa. Si una vez retirado el tapón de la aguja ésta no se usa en los 5 minutos siguientes, puede ser más difícil realizar la inyección ya que el medicamento puede secarse y bloquear la aguja.
- Nunca vuelva a colocar el tapón de la aguja después de retirarlo.

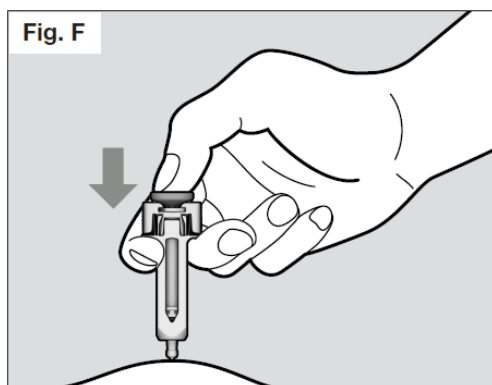
Paso 6. Administre la inyección

- Sujete la jeringa cómodamente en sus manos.
- Para estar seguros que la aguja puede insertarse correctamente en su piel, pellizque un pliegue de piel suelta en el lugar limpio de la inyección con su mano libre. Pellizcar la piel es importante para asegurar que usted inyecta bajo su piel (en el tejido graso) pero no más profundamente (en el músculo). La inyección en el músculo podría resultar una inyección incómoda.
- No sostenga ni empuje el émbolo mientras inserta la aguja en la piel.
- Inserte la aguja completamente en el pliegue de piel en un ángulo de entre 45° a 90° con un movimiento rápido y firme (Ver fig. E).

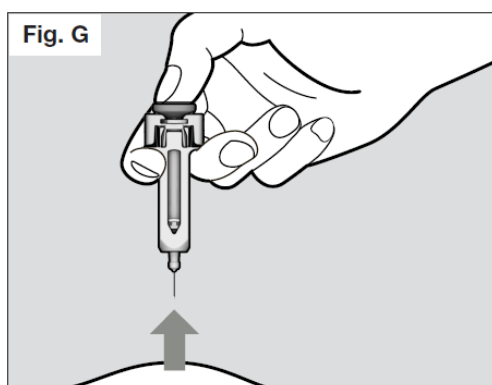


Es importante elegir el ángulo correcto para asegurarse que el medicamento se libera debajo de la piel (en el tejido graso), de lo contrario la inyección podría ser dolorosa y el medicamento puede no actuar.

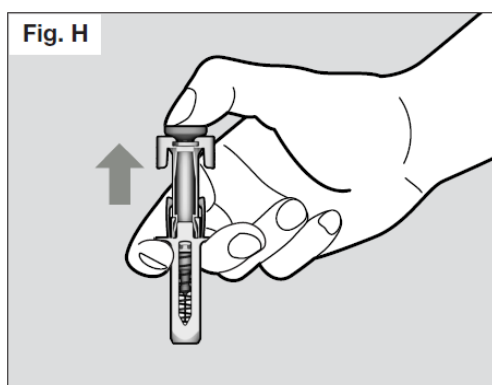
- Después mantenga la jeringa en posición y suelte el pliegue de piel.
- Inyecte lentamente todo el medicamento empujando lentamente el émbolo hasta el fondo (Ver figura F). Debe presionar el émbolo hasta el fondo para asegurarse que se administra toda la dosis de medicamento y para asegurarse que los clips de activación del protector de la jeringa están completamente empujados hacia el lateral. Si el émbolo no está presionado completamente, el protector de la aguja no se extenderá para cubrir la aguja cuando se retire. Si la aguja no está cubierta, proceda con cuidado, y coloque la jeringa en el contenedor para objetos punzantes para evitar el daño con la aguja.



- Una vez que el émbolo este presionado hasta el fondo, manténgalo presionado para asegurarse que todo el medicamento se inyecta antes de retirar la aguja de la piel.
- Mantenga pulsado el émbolo mientras saca la aguja de la piel en el mismo ángulo que lo insertó. (Ver figura G).
- Si después de insertar la aguja no puede presionar el émbolo, debe eliminar la jeringa precargada en un contenedor para objetos punzantes y utilizar una nueva jeringa precargada (empezando de nuevo desde el paso 2). Si todavía tiene dificultad, deberá consultar a su profesional sanitario.



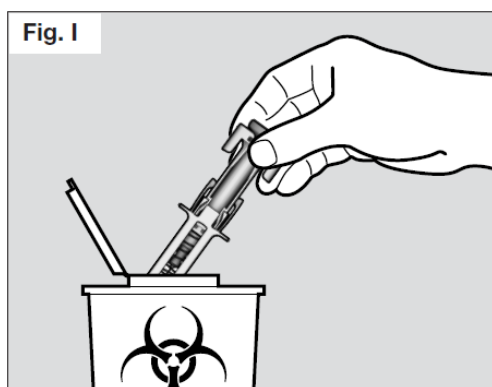
- Una vez que se retire completamente la aguja de la piel, usted puede soltar el émbolo, permitiendo que el protector de la aguja proteja la aguja. (Ver figura H).



- Si observa gotas de sangre en el lugar de la inyección, puede presionar el lugar de la inyección con un algodón estéril o una gasa durante aproximadamente 10 segundos.
- No frote en el lugar de la inyección.

Paso 7. Eliminación de la jeringa

- No intente volver a tapar su jeringa.
- Tire las jeringas utilizadas en un contenedor para objetos punzantes. Pregunte a su médico o farmacéutico para obtener información sobre donde puede conseguir un contenedor para “objetos punzantes” o que otro tipo de recipiente resistente a pinchazos puede utilizar para una eliminación segura de sus jeringas utilizadas, si no tiene ninguno. (Ver figura I).



Hable con su profesional sanitario para obtener instrucciones sobre la mejor forma de deshacerse de las jeringas utilizadas. Puede existir normativa nacional sobre como deshacerse de jeringas usadas.

No tire jeringas utilizadas o el contenedor para objetos punzantes en la basura de su casa y no las recicle.

- Elimine el recipiente lleno según le indique su médico o farmacéutico.
- Mantenga siempre el contenedor para objetos punzantes fuera de la vista y del alcance de los niños.

Consejo para el paciente relacionado con las reacciones de hipersensibilidad (también conocidas como anafilaxia, si son graves)

Si usted desarrolla síntomas, tales como, pero no limitados a erupción cutánea, picazón, escalofríos, inflamación de la cara, labios, lengua o garganta, dolor en el pecho, sibilancias, dificultad para respirar o fragar o sensación de mareo o desmayo en cualquier momento fuera de la clínica, durante o después de la inyección de RoActemra, usted debe buscar atención médica de urgencia inmediatamente.

Consejo para el paciente relacionado con un reconocimiento y tratamiento temprano para limitar el riesgo de infecciones graves

Esté alerta de los primeros signos de infección tales como:

- Dolores corporales, fiebre, escalofríos.
- Tos, malestar /opresión en el pecho, falta de aliento.
- Enrojecimiento, calor, inflamación inusual de la piel o las articulaciones.

- Dolor abdominal/sensibilidad y/o cambios en la función intestinal.

Llame a su médico y busque atención médica sin dilación si piensa que puede estar desarrollando una infección.

Si tiene alguna preocupación o pregunta sobre su jeringa, contacte con su médico o farmacéutico para recibir ayuda.

Prospecto: Información para el usuario

RoActemra 162 mg, solución inyectable en pluma precargada Tocilizumab

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
 - Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Además de este prospecto, se le dará una **tarjeta de alerta del paciente**, que contiene información importante de seguridad que debe conocer antes de recibir RoActemra y durante el tratamiento con RoActemra.

Contenido del prospecto:

1. **Qué es RoActemra y para qué se utiliza**
2. **Qué necesita saber antes de empezar a usar RoActemra**
3. **Cómo usar RoActemra**
4. **Posibles efectos adversos**
5. **Conservación de RoActemra**
6. **Contenido del envase e información adicional**

1. **Qué es RoActemra y para qué se utiliza**

RoActemra contiene una sustancia activa llamada tocilizumab, que es una proteína obtenida a partir de células inmunitarias específicas (anticuerpo monoclonal), que bloquea la acción de un tipo de proteína específica (citoquina) llamada inter-leucina 6. Esta proteína está implicada en procesos inflamatorios del cuerpo, y bloqueándola se puede reducir la inflamación. RoActemra está indicado para tratar:

- **adultos con artritis reumatoide activa (AR) de moderada a grave**, que es una enfermedad autoinmune, si los tratamientos previos no han funcionado bien.
- **adultos con artritis reumatoide (AR) grave, activa y progresiva**, que no han sido previamente tratados con metotrexato.

RoActemra ayuda a reducir los síntomas de la AR tales como el dolor y la hinchazón en sus articulaciones y puede también mejorar así su rendimiento en las tareas diarias. RoActemra ha demostrado disminuir la progresión del daño en el cartílago y los huesos de sus articulaciones causados por la enfermedad y mejorar su capacidad para realizar sus actividades diarias.

RoActemra normalmente se utiliza en combinación con otro medicamento para la AR llamado metotrexato. Sin embargo, RoActemra se le puede administrar solo, si su médico determina que el metotrexato no es adecuado.

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

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

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

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar RoActemra

No se le administrará RoActemra

- Si es alérgico al tocilizumab o a alguno de los demás componentes de este medicamento (enumerados en la sección 6).
- Si tiene una infección activa grave.

Si le sucede algo de esto, consulte con el médico. No utilice RoActemra.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de empezar a recibir RoActemra.

- Si experimenta **reacciones alérgicas** como sensación de opresión torácica, sibilancias, mareos o aturdimiento intenso, hinchazón de los labios, lengua, cara o erupción cutánea, ronchas o picor durante o después de la inyección, **informe a su médico inmediatamente**.
- Si ha experimentado algún síntoma de reacción alérgica después de la administración de RoActemra, no tome la siguiente dosis hasta haber informado a su médico y que su médico le haya indicado que tome la siguiente dosis.
- Si tiene cualquier tipo de **infección**, ya sea de evolución corta o larga, o si contrae infecciones a menudo, **informe inmediatamente a su médico** si se encuentra mal. RoActemra puede reducir la capacidad de su cuerpo para responder a las infecciones y puede hacer que una infección existente empeore o aumente la probabilidad de adquirir una nueva infección.
- Si ha tenido **tuberculosis**, informe a su médico. Su médico comprobará los signos y síntomas de tuberculosis antes de comenzar el tratamiento con RoActemra. Informe a su médico inmediatamente si los síntomas de tuberculosis (tos persistente, pérdida de peso, malestar general, febrícula), o cualquier otra infección aparecen durante o después del tratamiento.
- Si ha tenido **úlceras intestinales o diverticulitis**, informe a su médico. Los síntomas incluirían dolor abdominal y cambios inexplicables en los hábitos intestinales con fiebre.
- Si tiene **enfermedad hepática**, informe a su médico. Antes de usar RoActemra, su médico le realizará un análisis de sangre para medir su función hepática.
- **Si algún paciente ha sido vacunado recientemente**, o tiene previsto vacunarse, informe a su médico. Todos los pacientes deben estar al día con su calendario de vacunación antes de comenzar el tratamiento con RoActemra. Determinados tipos de vacunas no deben administrarse mientras reciba RoActemra.
- Si tiene **cáncer**, avise a su médico. Su médico tendrá que decidir si puede seguir recibiendo tratamiento con RoActemra.
- Si tiene **factores de riesgo cardiovascular**, tales como aumento de la presión arterial, y valores altos de colesterol, informe a su médico. Estos factores necesitan ser controlados mientras recibe tratamiento con RoActemra.

- Si tiene **problemas de riñón de moderados a graves**, su médico le vigilará.
- Si tiene **dolores de cabeza persistentes**.

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

Niños y adolescentes

No se recomienda la inyección de RoActemra subcutáneo en niños menores de 18 años.

Otros medicamentos y RoActemra

Informe a su médico si está tomando cualquier otro medicamento, o ha tomado recientemente alguno. Esto se debe a que RoActemra puede afectar a la forma en la que actúan algunos medicamentos, y puede necesitarse un ajuste de dosis. **Informe a su médico** si ha utilizado recientemente medicamentos que contienen cualquiera de estas sustancias activas:

- metilprednisolona, dexametasona, usados para reducir la inflamación,
- atorvastatina, utilizada para reducir los niveles de colesterol,
- antagonistas de los canales del calcio, como el amlodipino utilizado en el tratamiento del aumento de la presión arterial,
- teofilina utilizado en el tratamiento del asma,
- warfarina o fenprocumona, utilizados como anticoagulantes,
- fenitoina utilizado en el tratamiento de las convulsiones,
- ciclosporina utilizado en los trasplantes de órganos como inmunosupresor,
- benzodiazepinas, como el temazepam utilizado para calmar la ansiedad.

Debido a que no hay experiencia clínica no se recomienda el uso de RoActemra con otros medicamentos biológicos empleados para tratar la AR o ACG.

Embarazo, lactancia y fertilidad

RoActemra no se debe utilizar durante el embarazo, salvo que sea claramente necesario. Hable con su médico si está embarazada, cree que pudiera estarlo, o tiene previsto quedarse embarazada.

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante y hasta 3 meses después de finalizar el tratamiento.

Interrumpa la lactancia si comienza el tratamiento con RoActemra, y consulte con su médico.

Antes de reiniciar la lactancia deben haber pasado al menos 3 meses desde su último tratamiento con RoActemra. Se desconoce si RoActemra pasa a la leche materna.

Conducción y uso de máquinas

Este medicamento puede producir mareos, si usted se siente mareado, no conduzca ni utilice máquinas.

3. Cómo usar RoActemra

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico, farmacéutico o enfermero. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico, farmacéutico o enfermero.

El tratamiento se debe iniciar por un profesional sanitario con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de la AR o ACG.

La dosis recomendada

La dosis para todos los adultos es de 162 mg (el contenido de una pluma precargada) administrada una vez por semana.

RoActemra se administra mediante inyección debajo de la piel (*subcutáneamente*). Al inicio, su médico o enfermero puede inyectarle RoActemra (ACTPluma®). Sin embargo, su médico puede decidir que usted mismo se inyecte RoActemra. En este caso usted recibirá información de cómo autoinyectarse RoActemra.

Hable con su médico si tiene alguna pregunta sobre como autoadministrarse una inyección. Al final de este prospecto usted encontrará “instrucciones de administración” detalladas.

Si se le administra más RoActemra del que debe

Como RoActemra se administra en una pluma precargada, es poco probable que se le administre demasiado. Sin embargo, si le preocupa, hable con su médico, farmacéutico o enfermero.

Si olvidó una dosis de RoActemra

Es muy importante usar RoActemra exactamente como lo prescribe su médico. Mantenga el registro de su próxima dosis. Si usted olvida su dosis semanal dentro de los 7 días, tome su dosis en el próximo día programado. Si usted olvida la dosis de cada dos semanas dentro de los 7 días, inyecte una dosis tan pronto como se acuerde y tome su siguiente dosis según su calendario original. Si usted se olvida su dosis semanal o cada dos semanas durante más de 7 días o no está seguro cuando inyectarse RoActemra llame a su médico o farmacéutico.

Si interrumpe el tratamiento con RoActemra

No debe detener el tratamiento con RoActemra sin consultárselo a su médico previamente.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero.

4. Posibles efectos adversos

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

Los efectos adversos pueden ocurrir hasta al menos 3 meses después de su última dosis de RoActemra.

Posibles efectos adversos graves: consulte con su médico inmediatamente.

Estos son frecuentes: Pueden afectar hasta de 1 de cada 10 pacientes

Reacciones alérgicas durante o después de la inyección:

- dificultad para respirar, presión torácica o aturdimiento,
- erupción cutánea, picor, ronchas, hinchazón de los labios, lengua o cara.

Si experimenta cualquiera de estos síntomas hable con su médico **inmediatamente**.

Signos de infecciones graves:

- fiebre y escalofríos,
- ampollas en la boca o la piel,
- dolor de estómago.

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

Efectos adversos muy frecuentes:

Pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes

- infecciones de las vías respiratorias superiores, con síntomas típicos como tos, congestión nasal, moqueo, dolor de garganta y dolor de cabeza,

- niveles altos de grasa en sangre (colesterol).

Efectos adversos frecuentes:

Pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes

- infección de pulmón (neumonía),
- herpes (herpes zoster),
- calenturas (herpes simple oral), ampollas,
- infecciones en la piel (celulitis), a veces con fiebre y escalofríos,
- erupción y picor, urticaria,
- reacciones alérgicas (hipersensibilidad),
- infección ocular (conjuntivitis),
- dolor de cabeza, mareos, hipertensión,
- úlceras en la boca, dolor de estómago,
- retención de líquido (edema) en la parte inferior de las piernas, aumento de peso,
- tos, respiración entrecortada,
- recuentos bajos de los glóbulos blancos en análisis de sangre (neutropenia, leucopenia),
- pruebas de función hepática alteradas (elevación de las transaminasas),
- aumento de la bilirrubina medido mediante análisis de sangre,
- reacciones en el lugar de la inyección.

Efectos adversos poco frecuentes:

Pueden afectar hasta 1 de cada 100 pacientes

- diverticulitis (fiebre, náuseas, diarrea, estreñimiento, dolor de estómago),
- zonas hinchadas y rojas (inflamadas) en la boca,
- grasas elevadas en la sangre (triglicéridos),
- úlceras estomacales,
- piedras en el riñón,
- hipotiroidismo.

Efectos adversos muy poco frecuentes:

Pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 pacientes

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

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del **sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#)**. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de RoActemra

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

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta de la pluma precargada y en la caja después de (CAD). La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C). No congelar.

Mantener las plumas precargadas en el embalaje exterior para proteger de la luz y la humedad.

Una vez fuera de la nevera, RoActemra se debe administrar en las 8 horas siguientes y no se debe conservar por encima de 30°C.

No utilice este medicamento si observa que esta turbio o contiene partículas, es de algún color distinto a incoloro y ligeramente amarillento, o alguna parte de la pluma precargada aparece dañada.

No agitar la pluma. Después de retirar el tapón de la aguja, la inyección se debe iniciar en los 3 minutos siguientes para evitar que el medicamento se seque y bloquee la aguja. Si la pluma precargada no se utiliza dentro de los 3 minutos siguientes a retirar el tapón, se debe eliminar en un contenedor para objetos punzantes y utilizar una nueva pluma precargada.

Si tras presionar el botón para activación de la dosis el indicador morado no se mueve, se debe eliminar la pluma precargada en un contenedor para objetos punzantes. **No** intente reutilizar la pluma precargada. No repita la inyección con otra pluma precargada. Si tiene alguna pregunta o algún problema, consulte con su profesional sanitario.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de RoActemra

- El principio activo es tocilizumab.
Cada pluma precargada contiene 162 mg de tocilizumab en 0,9 ml.
- Los demás componentes son L-Histidina, Monohidrocloruro de L-histidina monohidrato, L-Arginina, Hidrocloruro de L- Arginina, L-Metionina, Polisorbato 80, Agua para preparaciones inyectables.

Aspecto del producto y contenido del envase

RoActemra es una solución para inyección. La solución es incolora a ligeramente amarillenta.

RoActemra es suministrado en plumas precargadas de 0,9 ml que contienen 162 mg de tocilizumab solución para inyección.

Cada envase contiene 4 plumas precargadas. **El envase múltiple contiene 12 (3 envases de 4) plumas precargadas. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.**

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Alemania

Responsable de la fabricación

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Str. 1
D-79639 Grenzach-Wyhlen
Alemania

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien

N.V. Roche S.A.
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

Lietuva

UAB “Roche Lietuva”
Tel: +370 5 2546799

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Česká republika

Roche s. r. o.
Tel: +420 - 2 20382111

Danmark

Roche a/s
Tlf: +45 - 36 39 99 99

Deutschland

Roche Pharma AG
Tel: +49 (0) 7624 140

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα

Roche (Hellas) A.E.
Τηλ: +30 210 61 66 100

España

Roche Farma S.A.
Tel: +34 - 91 324 81 00

France

Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Hrvatska

Roche d.o.o
Tel: +385 1 47 22 333

Ireland

Roche Products (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0) 1 469 0700

Ísland

Roche a/s
c/o Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia

Roche S.p.A.
Tel: +39 - 039 2471

Κύπρος

Γ.Α.Σταμάτης & Σια Λτδ.
Τηλ: +357 - 22 76 62 76

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

Magyarország

Roche (Magyarország) Kft.
Tel: +36 - 23 446 800

Malta

(See United Kingdom)

Nederland

Roche Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 348 438050

Norge

Roche Norge AS
Tlf: +47 - 22 78 90 00

Österreich

Roche Austria GmbH
Tel: +43 (0) 1 27739

Polska

Roche Polska Sp.z o.o.
Tel: +48 - 22 345 18 88

Portugal

Roche Farmacêutica Química, Lda
Tel: +351 - 21 425 70 00

România

Roche România S.R.L.
Tel: +40 21 206 47 01

Slovenija

Roche farmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 - 1 360 26 00

Slovenská republika

Roche Slovensko, s.r.o.
Tel: +421 - 2 52638201

Suomi/Finland

Roche Oy
Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

Sverige

Roche AB
Tel: +46 (0) 8 726 1200

United Kingdom

Roche Products Ltd.
Tel: +44 (0) 1707 366000

Fecha de la última revisión de este prospecto**Otras fuentes de información**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>.

¿Qué necesito saber para utilizar de forma segura mi pluma precargada (ACTPluma) de RoActemra?

Es importante leer y seguir las instrucciones de uso que se adjuntan con la pluma precargada de RoActemra antes de que utilice la pluma precargada y cada vez que su médico le vuelva a prescribir esta medicación. Su profesional sanitario le mostrará cómo usar adecuadamente la pluma precargada de RoActemra antes de que la utilice por primera vez.

Información importante: Conservar las plumas precargadas no utilizadas en el embalaje original y en la nevera a una temperatura de entre 2°C y 8°C (36°F a 46°F). **No congelar.**

- **No retire el tapón de la pluma precargada hasta que esté preparado para la inyección de RoActemra.**
- **No intente desmontar la pluma en ningún momento.**
- **No reutilice la misma pluma precargada.**
- **No inyecte la pluma precargada a través de ropa que cubra su piel.**
- **No deje la pluma precargada sin vigilancia.**
- **Mantenga la pluma fuera del alcance de los niños.**

Partes de la pluma precargada de RoActemra (ver Figura A).

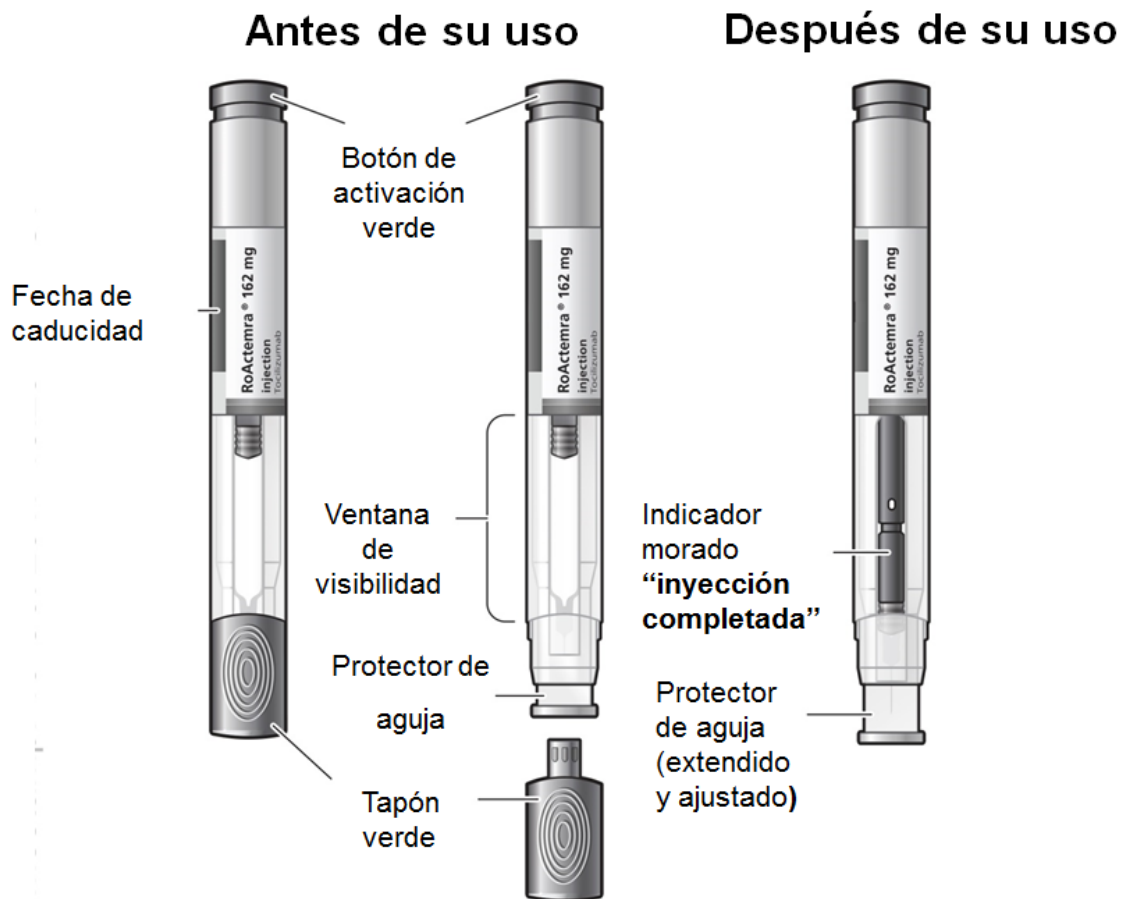


Figura A

Utensilios necesarios para preparar la inyección con su pluma precargada de RoActemra (ver Figura B):

- 1 pluma precargada de RoActemra
- 1 toallita impregnada en alcohol
- 1 algodón estéril o una gasa
- 1 contenedor para objetos punzantes o recipiente resistente a pinchazos para la eliminación segura del tapón de la pluma precargada y de la pluma precargada utilizada (ver **Paso 4 “Eliminación de la pluma precargada”**)



Figura B

Paso 1. Preparación para una inyección de RoActemra

Busque un lugar cómodo para trabajar con una superficie limpia y plana.

- Saque de la nevera la caja con la pluma precargada.
- Si es la primera vez que abre la caja, asegúrese que la caja está debidamente sellada. **No** utilice la pluma precargada si la caja parece haber sido abierta.
- Compruebe que la caja de la pluma precargada no está dañada. **No** utilice la pluma precargada de RoActemra si la caja parece dañada.
- **Compruebe la fecha de caducidad de la caja de la pluma precargada.** **No** utilice la pluma precargada si ha pasado la fecha de caducidad, ya que puede que su uso no sea seguro.
- Abra la caja, y saque de la caja 1 pluma precargada de RoActemra de un solo uso.
- Vuelva a introducir en la nevera cualquier pluma precargada sobrante.
- **Compruebe la fecha de caducidad de la pluma precargada de RoActemra (ver Figura A).** **No** utilice la pluma precargada si la fecha de caducidad ha pasado, ya que su uso puede no ser seguro. Si la fecha de caducidad ha pasado, elimine la pluma precargada de forma segura en un contenedor de objetos punzantes y utilice una nueva.
- **Compruebe que la pluma precargada no está dañada.** **No** utilice la pluma precargada si parece estar dañada o si accidentalmente ha desechado la pluma precargada.
- Coloque la pluma precargada sobre una superficie limpia y plana y deje la pluma precargada para que se temple durante 45 minutos y alcance la temperatura ambiente. Si la pluma precargada no alcanza la temperatura ambiente podría resultar una inyección incómoda y podría hacer que se prolongara el tiempo de inyección.
 - o **No** acelere el proceso de atemperamiento de ninguna manera, como por ejemplo usando el microondas o introduciendo la pluma precargada en agua caliente.
 - o **No** deje la pluma precargada bajo la luz solar directa para que se temple.

No retire el tapón verde mientras la pluma precargada de RoActemra alcanza la temperatura ambiente.

- Mantenga la pluma precargada de RoActemra con el tapón verde apuntando hacia abajo (**ver Figura C**).

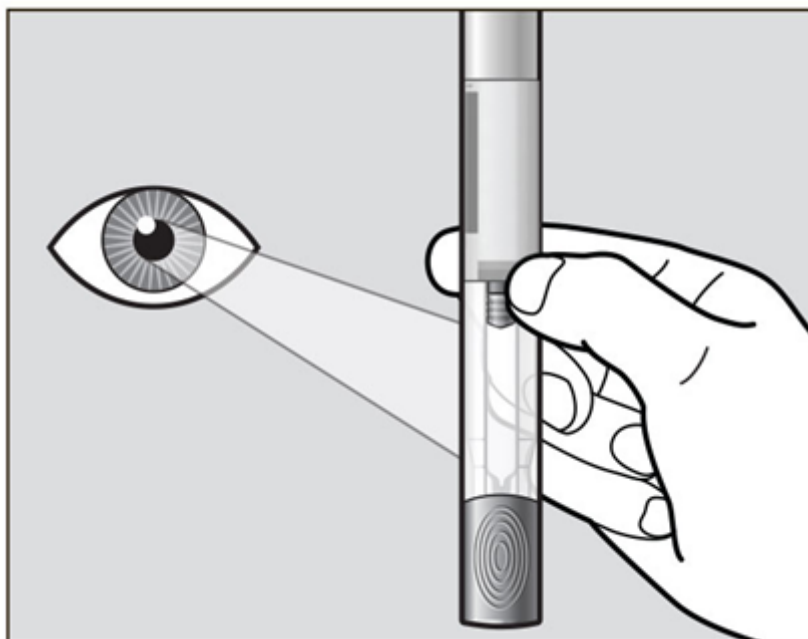


Figura C

- Inspeccionar la ventana de visibilidad de la pluma. Comprobar el líquido de la pluma precargada de RoActemra (**ver Figura C**). El líquido debe ser transparente e incoloro tirando a ligeramente amarillento. **No** inyecte RoActemra si el líquido está turbio, descolorido o contiene grumos o partículas, ya que su uso puede no ser seguro. Elimine la pluma precargada de forma segura en un contenedor de objetos punzantes y obtenga uno nuevo.
- Lave sus manos con agua y jabón.

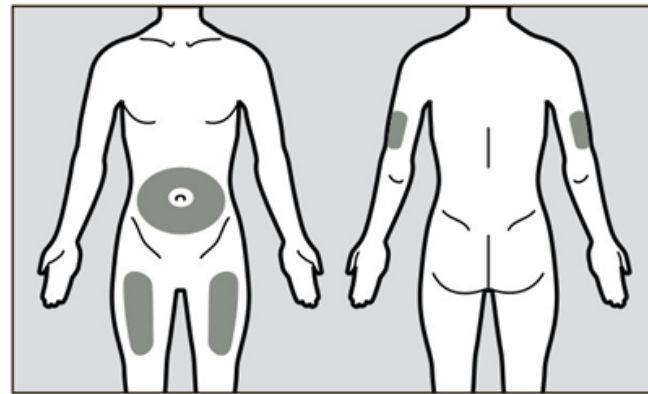
Paso 2. Elija y prepare el lugar de la inyección

Elija un lugar de inyección

- Las zonas recomendadas para la inyección son la parte delantera de los muslos o el abdomen excepto en la zona de cinco centímetros inmediatamente circundante del ombligo (**ver Figura D**).
- Si un cuidador le administra la inyección, también se puede utilizar la cara externa de la parte superior de los brazos. No intente inyectarse en la zona superior del brazo usted mismo (**ver Figura D**).

Rote el lugar de la inyección

- Elija un lugar diferente de inyección para cada nueva inyección al menos 2,5 cm de la zona de la última inyección.
- No lo inyecte en lunares, cicatrices, moratones, o en zonas donde la piel esté sensible, roja, dura o no intacta.



Parte anterior

Parte posterior

■ = Lugar de la inyección

Figura D

Prepare el lugar de la inyección

- Limpie la zona de la inyección con una toallita impregnada en alcohol con movimiento circular y deje pasar el aire para reducir la probabilidad de infección. **No** toque el área limpia de nuevo antes de la inyección.
- **No** abanique ni sople en la zona limpia.

Paso 3. Inyección de RoActemra

- Coja la pluma precargada de RoActemra firmemente con una mano. Gire y retire el tapón verde con la otra mano (**ver Figura E**). El tapón verde contiene un tubo suelto de metal.
- Si no puede retirar el tapón verde deberá solicitar ayuda a su cuidador o contactar con su profesional sanitario.

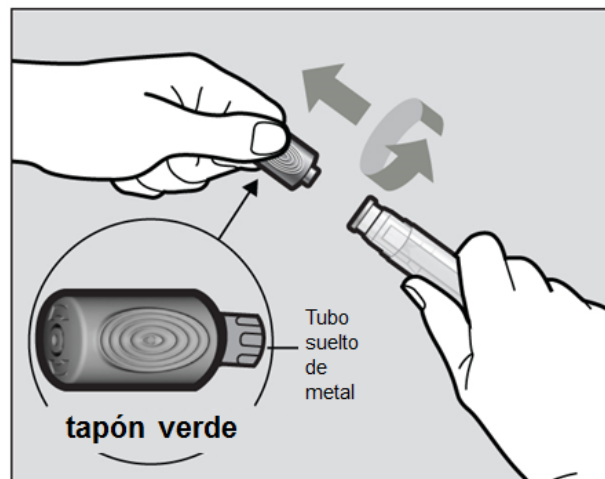


Figura E

Información importante: No toque el protector de la aguja que está localizado al final de la pluma precargada por debajo de la ventana de visibilidad (**ver Figura A**), para evitar el pinchazo accidental con la aguja.

- Tire el tapón verde en el contenedor para objetos punzantes.
- Tras retirar el tapón verde, la pluma precargada está lista para su uso. Si la pluma precargada no se usa en los 3 minutos siguientes a la retirada del tapón, la pluma precargada se debe tirar en el contenedor para objetos punzantes y se debe usar una nueva pluma precargada.
- Nunca vuelva a colocar el tapón verde tras haberlo retirado.
- Sujete cómodamente la pluma precargada por la parte superior con una mano, de modo que pueda ver el área de la ventana visibilidad de la pluma precargada (**ver Figura F**).

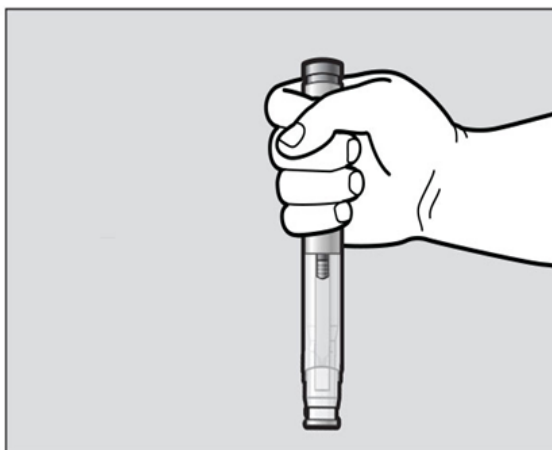


Figura F

- Use la otra mano para pellizcar suavemente el área de la piel que limpió, para preparar un lugar firme para la inyección (**ver Figura G**). La pluma precargada requiere un sitio de inyección firme para ser activada adecuadamente.
- Pellizcar la piel es importante para asegurar que usted inyecta bajo su piel (en el tejido graso) pero no más profundamente (en el músculo). La inyección en el músculo puede causar que la inyección se sienta incómoda.

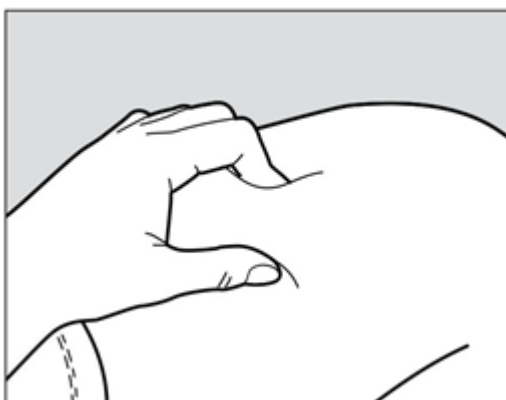


Figura G

- **No** presione aún el botón verde de activación.
- Disponga el protector de la aguja de la pluma precargada en un ángulo de 90° con respecto al pliegue en su piel (**ver Figura H**).

- Es importante elegir el ángulo correcto para asegurarse que el medicamento se libera debajo de la piel (en el tejido graso), de lo contrario la inyección podría ser dolorosa y el medicamento puede no actuar.

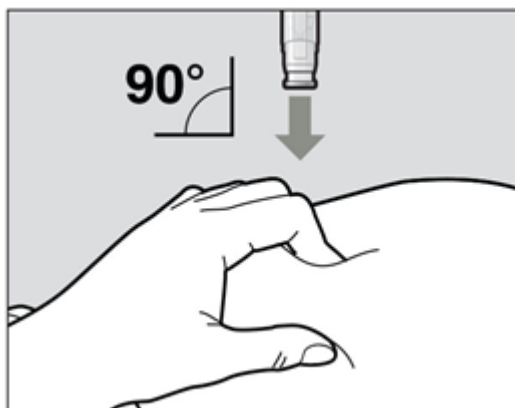


Figura H

- Para usar la pluma precargada, primero debe bloquear el botón verde de activación.
- Para bloquearlo, presione firmemente la pluma precargada contra el pliegue de su piel hasta que el protector de la aguja haya sido empujado completamente (ver **Figura I**).

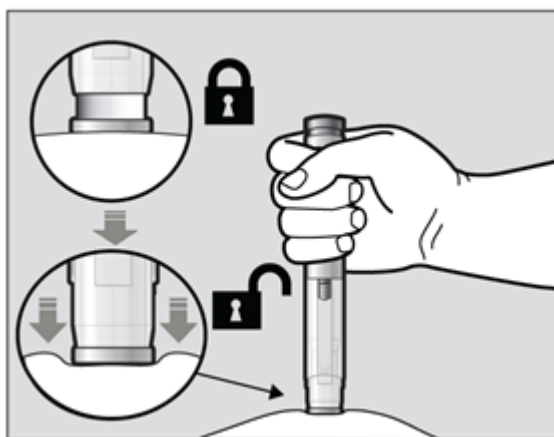


Figura I

- Continúe empujando el protector de la aguja.
- El botón verde de activación no funcionará si no continúa empujando completamente contra la piel el protector de la aguja.
- Continúe pellizcando la piel mientras mantiene la pluma precargada en su sitio.
- Presione el botón verde de activación para comenzar la inyección. Un "clic" indica el inicio de la inyección. Mantenga presionado el botón verde y continúe sosteniendo la pluma precargada presionada firmemente contra su piel (ver **Figura J**). Si no puede comenzar la inyección, debe pedir ayuda a un cuidador o ponerse en contacto con su profesional sanitario.



Figura J

- El indicador morado se moverá a lo largo de la ventana de visibilidad durante la inyección (**ver figura K**).
- Observe el indicador morado hasta que deje de moverse para asegurarse de que se inyecta la dosis completa del medicamento.

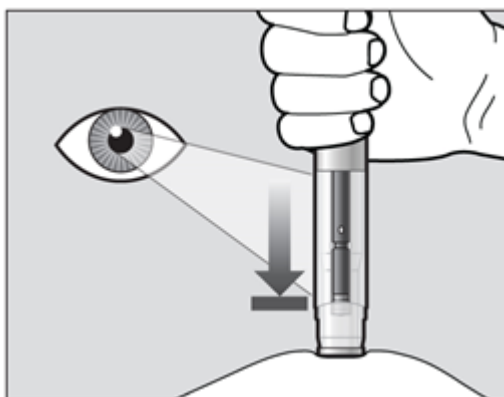


Figura K

- La inyección debe durar unos **10 segundos**.
- Es posible que escuche un segundo "clic" durante la inyección, pero debe continuar sosteniendo la pluma precargada firmemente contra su piel hasta que el indicador morado se deje de mover.
- Cuando el indicador morado se haya detenido, suelte el botón verde. Levante la pluma precargada directamente del lugar de la inyección en un ángulo de 90 ° para retirar la aguja de la piel. El protector de la aguja se moverá y volverá a su lugar cubriendo la aguja (**ver Figura L**).

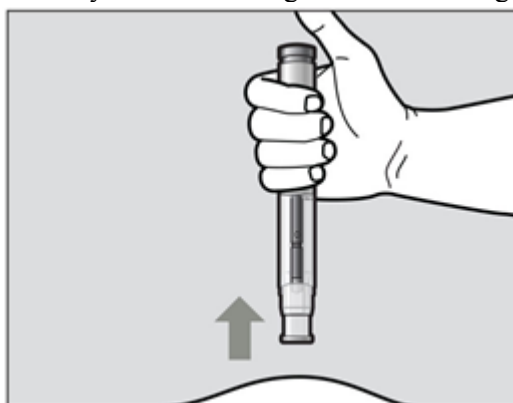


Figura L

- Compruebe la ventana de visibilidad con el indicador morado para ver si está llena (**ver Figura L**).

- Si la ventana de visibilidad no se llena con el indicador morado, entonces:
 - Es posible que el protector de aguja no se haya bloqueado. **No** toque el protector de aguja de la pluma precargada, ya que se puede pinchar con la aguja. Si la aguja no está tapada, coloque cuidadosamente la pluma precargada en el contenedor de objetos punzantes para evitar cualquier lesión con la aguja.
 - Es posible que no haya recibido su dosis completa de RoActemra. **No** intente reutilizar la pluma precargada. No repita la inyección con otra pluma precargada. Llame a su profesional sanitario para obtener ayuda.

Después de la inyección

- Puede haber un poco de sangrado en el lugar de la inyección. Puede presionar un algodón o gasa sobre el lugar de la inyección.
- **No** frote el sitio de inyección.
- Si es necesario, puede cubrir el sitio de la inyección con un vendaje pequeño.

Paso 4. Deseche la pluma precargada

- No debe reutilizar la pluma precargada de RoActemra.
- Coloque la pluma precargada usada en su contenedor de objetos punzantes (ver "**¿Cómo debe eliminar las plumas precargadas usadas?**").
- **No** vuelva a colocar la tapa en la pluma precargada.
- **Si otra persona le administra la inyección, esta persona también debe tener cuidado al retirar la pluma precargada y desecharla para evitar lesiones por pinchazos accidentales e infecciones.**

¿Cómo debe eliminar las plumas precargadas usadas?

- Ponga su pluma precargada de RoActemra usada y el tapón verde en un contenedor de objetos punzantes inmediatamente después de su uso (ver **Figura M**).
- **No deseche (elimine) la pluma precargada y el tapón verde en la basura doméstica y no la recicle.**



Figura M

- Elimine el recipiente lleno según le indique su médico o farmacéutico.
- Mantenga siempre el contenedor para objetos punzantes fuera de la vista y del alcance de los niños.

Mantenga la pluma precargada de RoActemra y el contenedor para objetos punzantes fuera de la vista y el alcance de los niños.

Apunte su inyección

- Escriba la fecha, hora y el lugar específico de su cuerpo donde usted mismo se inyectó la inyección. También puede ser útil escribir cualquier pregunta o preocupación sobre la inyección para que pueda consultar a su profesional sanitario.

Si tiene alguna pregunta o preocupación sobre su pluma precargada de RoActemra, consulte con su profesional sanitario familiarizado con RoActemra.