ACTEMRA®
tocilizumab

Ami *habló con su médico sobre ACTEMRA para el tratamiento de su artritis reumatoide (AR).*

¿QUÉ PODRÍA HACER ACTEMRA PARA SU AR?

Es posible que ACTEMRA, con o sin metotrexato (MTX), pueda servir para tratar su AR. Vea más información en el interior.

¿QUÉ TRATA ACTEMRA?

ACTEMRA es un medicamento recetado llamado antagonista de los receptores de interleucina 6 (IL-6).

ACTEMRA se usa para tratar a adultos con artritis reumatoide (AR) activa moderada a grave después de haber usado al menos otro medicamento llamado fármaco antirreumático modificador de la enfermedad (FARME) y de que este no haya funcionado bien.

INFORMACIÓN IMPORTANTE SOBRE EFECTOS SECUNDARIOS

ACTEMRA puede provocar efectos secundarios graves

Infecciones graves

ACTEMRA cambia la forma en que funciona el sistema inmunitario. Eso puede aumentar la probabilidad de que sufra infecciones o puede empeorar una infección actual. Algunas personas murieron a causa de esas infecciones. El proveedor de atención médica debe evaluarlo por tuberculosis antes de comenzar el tratamiento y durante el tratamiento con ACTEMRA.

Consulte la Información importante sobre efectos secundarios en las páginas 23-27. Para ver información de seguridad adicional, consulte la Información de prescripción completa y la Guía del medicamento que se adjuntan.

¿PODRÍA SER ACTEMRA ADECUADO PARA USTED?

Manejar la artritis reumatoide (AR) moderada a grave puede ser difícil. Si su último tratamiento no le dio los resultados que usted esperaba, en este folleto encontrará información importante sobre ACTEMRA, un posible siguiente paso que podría servirle.

Es posible que pueda ver resultados con ACTEMRA usándolo con o sin fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME), como MTX.

Consulte las páginas 16-17 para ver información sobre los resultados de los ensayos clínicos con ACTEMRA.

En este folleto, encontrará información sobre lo siguiente:

- **Cómo puede ACTEMRA ayudar a aliviar sus síntomas**
- **Cómo se usa ACTEMRA (infusión o inyección)**
- **Cómo se usa el autoinyector ACTPen®**
- **Resultados de ensayos clínicos**
- **Qué puede esperar del tratamiento**
- **Información importante sobre efectos secundarios**
- **Opciones para ayudarle a pagar ACTEMRA**

Información importante sobre efectos secundarios (continuación)

Infecciones graves

ACTEMRA cambia la forma en que funciona el sistema inmunitario. Eso puede aumentar la probabilidad de que sufra infecciones o puede empeorar una infección actual. Algunas personas murieron a causa de esas infecciones. El proveedor de atención médica debe evaluarlo por tuberculosis antes de comenzar el tratamiento y durante el tratamiento con ACTEMRA.

Si su tratamiento para la AR no está funcionando, **hable con su profesional de atención médica acerca de los riesgos y beneficios de usar ACTEMRA.**

Consulte la Información importante sobre efectos secundarios en las páginas 23-27. Para ver información de seguridad adicional, consulte la Información de prescripción completa y la Guía del medicamento que se adjuntan.

¿CÓMO PODRÍA ACTEMRA AYUDAR A ALIVIAR LOS SÍNTOMAS DE LA AR?

¿Qué tipo de resultados podría ver?

El tratamiento de la AR moderada a grave con ACTEMRA podría ayudarle a:

- **Reducir** los signos y síntomas de la AR
- **Reducir** las articulaciones hinchadas y sensibles
- **Disminuir** la progresión del daño articular cuando se usa con FARME
- **Facilitar** algunas actividades cotidianas en algunas personas con AR

Consulte las páginas 16-17 para ver información sobre los resultados de los ensayos clínicos con ACTEMRA.

"Yo sufría de hinchazón y dolor en las articulaciones, y después de usar ACTEMRA durante un par de meses, realmente noté una reducción de la hinchazón.

"Noté que, mientras que antes no podía flexionar los dedos, ahora podía hacerlo de nuevo... y eso de verdad me alentó, en especial al ver que esos efectos ocurrieron poco después de empezar el tratamiento.

"De veras me dio esperanzas de lo que podría seguir viendo al usar ACTEMRA."

Ami *ha tratado la AR con ACTEMRA.*

Los resultados individuales pueden variar.

Información importante sobre efectos secundarios (continuación)

Antes de comenzar a usar ACTEMRA, informe al proveedor de atención médica si:

- tiene una infección, piensa que podría tener una infección, lo están tratando por una infección o tiene muchas infecciones que reaparecen. Los síntomas de infección, con o sin fiebre, incluyen sudor o escalofríos; falta de aire; piel caliente, enrojecida o adolorida, o llagas en el cuerpo; sensación de mucho cansancio; dolores musculares; sangre en la flema; diarrea o dolor de estómago; tos; pérdida de peso; ardor al orinar u orinar más de lo normal

ACTEMRA® tocilizumab

ACTEMRA ACTÚA SELECTIVAMENTE SOBRE UN RESPONSABLE CLAVE DE LA INFLAMACIÓN

¿Cómo se cree que actúa ACTEMRA?

Para comprender cómo se cree que actúa ACTEMRA, comencemos por aprender qué es la interleucina 6 (IL-6).

La IL-6 es un mensajero que le dice al sistema inmunitario que ataque bacterias y virus perjudiciales. Cuando el cuerpo produce demasiada IL-6, eso hace que el sistema inmunitario ataque células sanas, y puede contribuir a los signos y síntomas de la AR.

ACTEMRA está diseñado para bloquear la IL-6 e impedir que active el sistema inmunitario para que ataque.

ACTEMRA actúa selectivamente sobre una fuente clave de inflamación llamada IL-6.

Información importante sobre efectos secundarios (continuación)

Antes de comenzar a usar ACTEMRA, informe al proveedor de atención médica si (continuación):

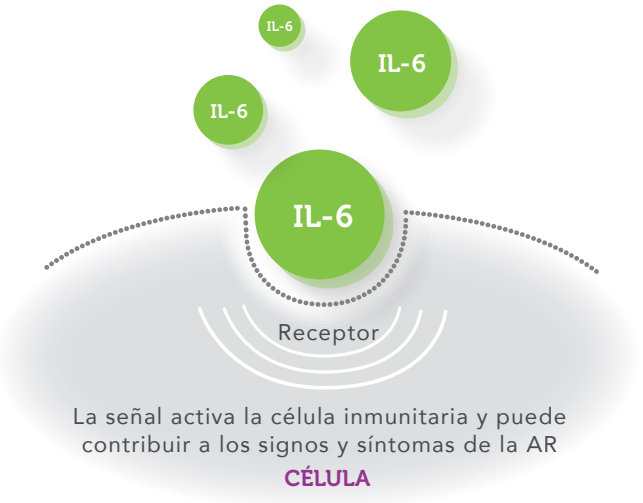
- tiene cualquiera de las siguientes afecciones, que pueden aumentar su probabilidad de contraer infecciones: diabetes, VIH o un sistema inmunitario débil
- tiene tuberculosis (TB) o si tuvo contacto cercano con alguien que tiene TB
- vive o vivió en determinadas partes de los Estados Unidos en las que hay una mayor probabilidad de contraer infecciones causadas por hongos, o si viajó a esos lugares. Esas partes incluyen los valles de los ríos Ohio y Misisipi y el sudoeste
- tiene hepatitis B o si tuvo hepatitis B

Consulte la Información importante sobre efectos secundarios en las páginas 23-27. Para ver información de seguridad adicional, consulte la Información de prescripción completa y la Guía del medicamento que se adjuntan.

ACTEMRA® tocilizumab

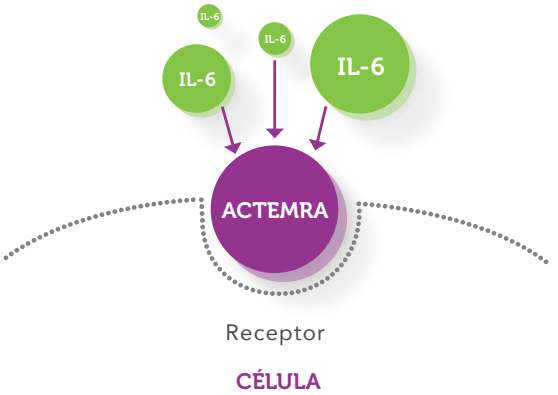
Sin ACTEMRA

La IL-6 se conecta con las células inmunitarias y les indica que se activen. Cuando estas células se activan, esto puede contribuir a los signos y síntomas de la AR.



Con ACTEMRA

ACTEMRA bloquea la IL-6 e impide que se conecte a la célula.



La forma en que se cree que actúa ACTEMRA fue sugerida en las primeras investigaciones. No se sabe con exactitud cómo actúa en el cuerpo.

¿CUÁLES SON LAS DIFERENTES MANERAS DE USAR ACTEMRA?

ACTEMRA ofrece varias opciones para los síntomas de AR moderada a grave. Estas opciones le permiten usar el medicamento de la manera que sea más conveniente para usted.

ACTEMRA está disponible como:

Infusión intravenosa (IV)

Este medicamento es una solución líquida que se introduce en una vena con una aguja. Se administra en el consultorio del profesional de atención médica o en un centro de infusión.

Inyección subcutánea (SC)

Este medicamento se inyecta debajo de la piel. Lo administra usted mismo o se lo administra un cuidador en su hogar. ACTEMRA SC está disponible en una jeringa precargada o en el autoinyector ACTPen® de ACTEMRA.

- La jeringa precargada de ACTEMRA es una aguja de dosis única que se inyecta manualmente
- El autoinyector ACTPen es un autoinyector precargado de dosis única, similar a una pluma, que mantiene la punta de la aguja cubierta antes de la inyección, lo cual le permite inyectar el medicamento presionando un botón

Consulte la Información importante sobre efectos secundarios en las páginas 23-27. Para ver información de seguridad adicional, consulte la Información de prescripción completa y la Guía del medicamento que se adjuntan.

ACTEMRA® tocilizumab

Más allá del dispositivo de inyección SC que prefiera, el ACTEMRA que recibe es el mismo

Jeringa precargada

No es el tamaño real.

Autoinyector ACTPen

No es el tamaño real.

Capuchón (cubre el protector de la aguja)

Área de visualización

Botón de activación

El profesional de atención médica le enseñará a inyectar correctamente ACTEMRA. También puede consultar la guía paso a paso de las Instrucciones de uso sobre cómo usar la jeringa precargada o el autoinyector ACTPen.

Para ver un video paso a paso del autoinyector ACTPen, escanee el código QR.

Para obtener una guía de referencia rápida sobre cómo se usa el autoinyector ACTPen, consulte las páginas 10-13.

Información importante sobre efectos secundarios (continuación)

¿Quiénes no deben usar ACTEMRA?

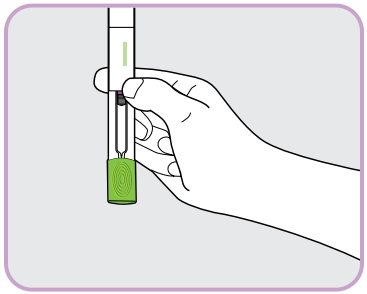
No use ACTEMRA si es alérgico al tocilizumab o a cualquiera de los componentes de ACTEMRA.

AUTOINYECTOR ACTPen®

GUÍA DE REFERENCIA RÁPIDA

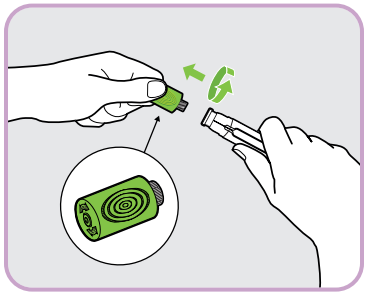
ACTEMRA® tocilizumab

Una vez que se sienta familiarizado con los pasos que se muestran en las Instrucciones de uso, puede consultar este resumen como referencia rápida antes de inyectarse.



1 Prepare la inyección

Retire el autoinyector ACTPen del refrigerador y déjelo durante 45 minutos hasta que alcance la temperatura ambiente. Revise el dispositivo. El líquido debe ser de transparente e incoloro a amarillo pálido. **No** utilice el autoinyector ACTPen si parece dañado o se ha caído accidentalmente.



2 Gire y quite el capuchón

Retire el capuchón cuando esté listo para inyectarse. El autoinyector debe utilizarse dentro de tres minutos o desecharse. La aguja estará oculta hasta que comience su inyección.

Consulte la Información importante sobre efectos secundarios en las páginas 23-27. Para ver información de seguridad adicional, consulte la Información de prescripción completa y la Guía del medicamento que se adjuntan.

Información importante sobre efectos secundarios (continuación)

Asegúrese de hablar con su proveedor de atención médica si nota alguno de los signos de estos efectos secundarios graves:

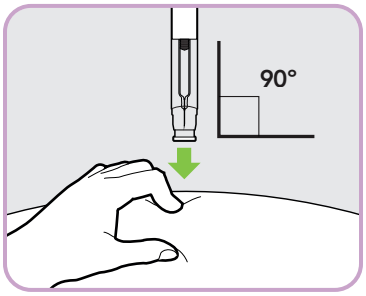
Desgarros (perforación) del estómago o los intestinos

Si tiene diverticulitis (inflamación en partes del intestino grueso), hable con su proveedor de atención médica antes de usar ACTEMRA. A algunas personas tratadas con ACTEMRA les puede aparecer un orificio en la pared del estómago o de los intestinos (llamado también perforación). La mayoría de las veces, esto ocurre en personas que también toman fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), corticosteroides o metotrexato.

Informe a su proveedor de atención médica de inmediato si observa alguno de estos efectos secundarios: fiebre, dolor en la zona del estómago que no desaparece o si nota un cambio en los movimientos intestinales.

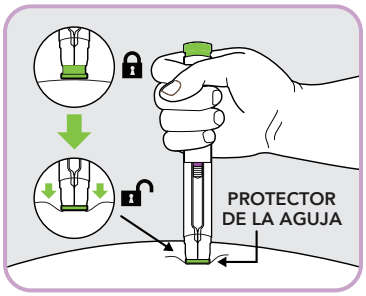
GUÍA DE REFERENCIA RÁPIDA (CONTINUACIÓN)

ACTEMRA® tocilizumab



3 Pellizque la piel

Elija una zona del cuerpo donde inyectará ACTEMRA, la cual se conoce como el lugar de la inyección (consulte el paso 2, figura D de las Instrucciones de uso para lugares de inyección recomendados). Pellizque suavemente la piel de esta zona. Coloque el autoinyector ACTPen contra la piel pellizcada en un ángulo de 90°. No presione el botón de activación hasta que llegue al paso 5.
Cuando esté listo para inyectar, recuerde continuar pellizcando la piel mientras lo hace.



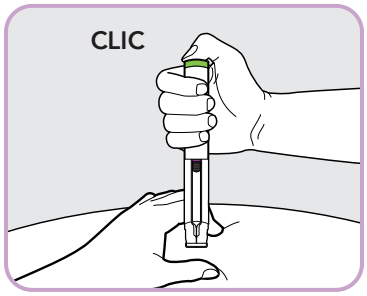
4 Comprima para desbloquear

Sin sostener el botón de activación, presione el autoinyector ACTPen hasta que el protector de la aguja esté completamente comprimido contra la piel pellizcada. Esto desbloqueará el botón de activación. Mantenga el autoinyector ACTPen firmemente en esta posición.

Información importante sobre efectos secundarios (continuación)

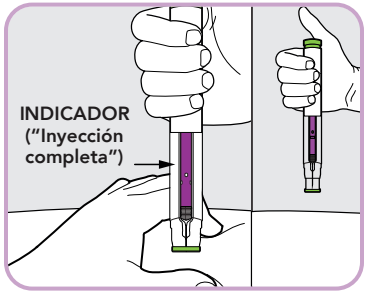
Problemas hepáticos (hepatotoxicidad)

Algunas personas han tenido problemas hepáticos graves potencialmente mortales, que requirieron trasplante de hígado o les provocaron la muerte.



5 Inyecte ACTEMRA SC

Presione el botón de activación. Un sonido de clic indica el comienzo de la inyección. Mantenga el botón presionado durante toda la inyección. La inyección puede tardar hasta 10 segundos en completarse.



6 Mire y suelte

Mantenga el autoinyector ACTPen en el lugar hasta que el indicador del área de visualización haya dejado de moverse, incluso si escucha un segundo "clic". Despegue el dispositivo de su piel en forma recta y suelte el botón de activación. El protector de la aguja se moverá hacia abajo para cubrir la aguja.

7 Deseche

Una vez que haya finalizado, deseche el autoinyector ACTPen en un recipiente para objetos cortopunzantes. No vuelva a colocar el capuchón en el inyector ACTPen.

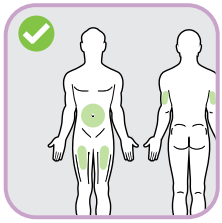
Consulte la Información importante sobre efectos secundarios en las páginas 23-27. Para ver información de seguridad adicional, consulte la Información de prescripción completa y la Guía del medicamento que se adjuntan.

AUTOINYECTOR ACTPen®

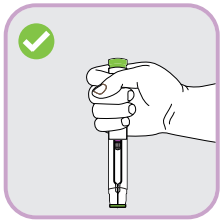
ADMINISTRACIÓN QUÉ HACER Y QUÉ NO

Las sugerencias a continuación ayudarán a esclarecer cómo debería usar el autoinyector ACTPen. Para obtener los detalles completos sobre su administración, consulte las Instrucciones de uso.

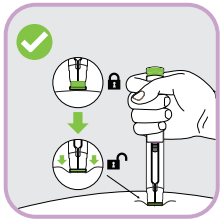
SÍ



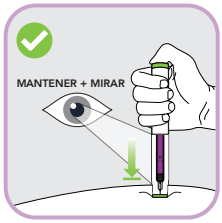
Elija una zona de inyección diferente cada vez que se inyecte. Cada zona nueva debería estar al menos 1 pulgada (2.5 cm) de distancia de la zona en la que se inyectó la última vez.



Sostenga la parte superior del autoinyector cómodamente en una mano, de modo que pueda ver el área de visualización.



Coloque el protector de la aguja del autoinyector ACTPen firmemente contra su piel pellizcada en un ángulo de 90° hasta que protector de la aguja esté completamente adentro. Esto desbloqueará el botón de activación.



Presione el botón de activación una vez que el autoinyector ACTPen esté firmemente sostenido en su lugar contra la piel. Mantenga el dispositivo inmóvil hasta que el indicador deje de moverse.

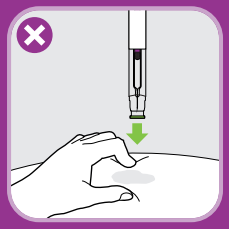
Información importante sobre efectos secundarios (continuación)

Problemas hepáticos (hepatotoxicidad) (continuación)

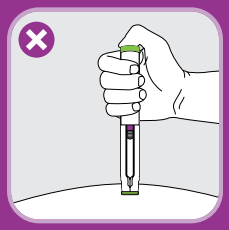
El proveedor de atención médica podría indicarle que deje de usar ACTEMRA si usted presenta problemas hepáticos nuevos o que empeoran durante el tratamiento con ACTEMRA.

ACTEMRA® tocilizumab

NO

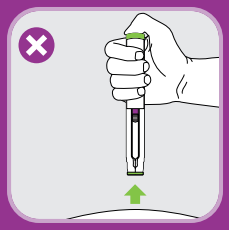


NO inyecte en lunares, cicatrices, hematomas o zonas donde la piel esté sensible, enrojecida, rígida o dañada.



NO presione desde la parte superior del dispositivo o el botón de activación cuando esté posicionando el dispositivo contra la piel.

NO presione el botón de activación hasta que el protector de la aguja esté completamente presionado contra la piel pellizcada.



NO levante el protector de la aguja de la piel antes de inyectar, de lo contrario el botón de activación no funcionará.

Consulte la Información importante sobre efectos secundarios en las páginas 23-27. Para ver información de seguridad adicional, consulte la Información de prescripción completa y la Guía del medicamento que se adjuntan.

¿HAY PRUEBAS DE QUE ACTEMRA PUEDE FUNCIONAR?

En un estudio clínico, personas con AR moderada a grave recibieron ACTEMRA IV **O** MTX (un FARME) para comparar la efectividad de los tratamientos en la reducción de los síntomas.

Se ha demostrado que ACTEMRA IV alivia los síntomas de la AR

7 de cada 10 personas tratadas con **ACTEMRA IV vieron una mejoría de al menos un 20%** en sus síntomas de AR (también se conoce como respuesta ACR20), incluido el número de articulaciones sensibles e hinchadas.

Alrededor de **5 de cada 10 personas** tratadas con **MTX vieron una mejoría de al menos un 20%** en los recuentos de articulaciones sensibles e hinchadas y otros síntomas de AR.

Los resultados individuales pueden variar.

Información importante sobre efectos secundarios (continuación)

Problemas hepáticos (hepatotoxicidad) (continuación)

Informe a su proveedor de atención médica de inmediato si tiene alguno de los siguientes síntomas:

- sensación de cansancio (fatiga)
- falta de apetito durante varios días o más (anorexia)
- coloración amarillenta de la piel o la parte blanca del ojo (ictericia)
- hinchazón abdominal y dolor del lado derecho en la zona del estómago
- heces de color claro
- debilidad
- náuseas y vómitos
- confusión
- orina de color té oscuro

ACTEMRA puede mejorar los síntomas rápidamente

Algunas personas tratadas con ACTEMRA IV comenzaron a ver una mejoría en apenas 2 semanas.

Se ha demostrado que ACTEMRA SC es tan eficaz como ACTEMRA IV

En otro estudio, las personas tratadas con ACTEMRA SC junto con FARME tuvieron una reducción de los síntomas similar a la de las personas que usaron ACTEMRA IV junto con FARME.

- Aproximadamente 7 de cada 10 personas en ambos grupos de estudio tuvieron una mejoría del 20% en los síntomas de AR

También se demostró que ACTEMRA funciona en pacientes que anteriormente recibían biofármacos.

Consulte la Información importante sobre efectos secundarios en las páginas 23-27. Para ver información de seguridad adicional, consulte la Información de prescripción completa y la Guía del medicamento que se adjuntan.

COMPRENDER LA DOSIS

ACTEMRA® tocilizumab

Si usted y su profesional de atención médica deciden probar ACTEMRA, es importante que comprenda qué cantidad de ACTEMRA recibirá y con qué frecuencia.

¿Cuál es la dosis recomendada de ACTEMRA?

Infusiones de ACTEMRA IV

1x mes — La dosis inicial recomendada de ACTEMRA es **4 mg/kg* una vez al mes**

1x mes — Según su respuesta al tratamiento, la dosis podría aumentarse a **8 mg/kg* una vez al mes**

*1 kg=2.2 lb.

La infusión IV durará aproximadamente 1 hora.

Inyecciones de ACTEMRA SC

cada 2 semanas — Si pesa **menos de** 220 lb (100 kg): **1 jeringa precargada o autoinyector ACTPen® de ACTEMRA cada 2 semanas (162 mg)**

1x semana — Si pesa 220 lb (100 kg) **o más: 1 jeringa precargada o autoinyector ACTPen una vez por semana (162 mg)**

Si es un paciente que comienza con 1 jeringa precargada o autoinyector ACTPen cada 2 semanas, usted y el profesional de atención médica pueden decidir un cambio de dosis a 1 jeringa precargada o autoinyector ACTPen por semana si no consiguen los resultados que necesita.

La dosis de ACTEMRA IV se basa en su peso

Su profesional de atención médica determinará cuál es la dosis indicada para usted.

Información importante sobre efectos secundarios (continuación)

Cambios en los resultados de los análisis de sangre

Su proveedor de atención médica debe hacerle análisis de sangre antes de que comience a recibir ACTEMRA. Si usted tiene artritis reumatoide (AR), el proveedor de atención médica debe hacerle análisis de sangre cada 4 a 8 semanas después de que haya empezado a recibir ACTEMRA durante los primeros 6 meses y, luego, cada 3 meses.

¿Qué sucede si mis signos y síntomas persisten?

Si cree que no está recibiendo el nivel de alivio que desea, hable con su profesional de atención médica sobre la posibilidad de ajustar la dosis. El profesional de atención médica controlará sus síntomas y resultados de los análisis de laboratorio para ver cómo está respondiendo al tratamiento. No hay un momento fijo para hacer un ajuste de la dosis. Según los resultados de los análisis de laboratorio, el médico puede cambiar su dosis de ACTEMRA.

Consulte la Información importante sobre efectos secundarios en las páginas 23-27. Para ver información de seguridad adicional, consulte la Información de prescripción completa y la Guía del medicamento que se adjuntan.

QUÉ PUEDE ESPERAR DEL TRATAMIENTO

ACTEMRA® tocilizumab

Si nunca antes recibió terapia con infusiones o inyecciones, tal vez se pregunte qué puede esperar. Estas son algunas cosas que ocurren antes, durante y después del tratamiento.

Análisis de sangre de rutina durante el tratamiento

Para ver si hay cambios en sus pruebas de funcionamiento hepático, el profesional de atención médica le hará análisis de sangre cada 4 a 8 semanas durante los primeros 6 meses tras el inicio del tratamiento y, luego, cada 3 meses. También le hará análisis de sangre entre 4 y 8 semanas tras el inicio del tratamiento y cada 3 meses después para ver si hay cambios en los recuentos de neutrófilos y plaquetas. El profesional de atención médica también debe hacerle análisis de sangre para controlar los niveles de colesterol entre 4 y 8 semanas después de la primera infusión o inyección de ACTEMRA.

Conozca su tratamiento

Antes de comenzar con las infusiones de ACTEMRA IV o las inyecciones de ACTEMRA SC, es importante que conozca todos los datos. Asegúrese de revisar la Guía del medicamento de ACTEMRA, disponible en ACTEMRA.com. Preste especial atención a las secciones "¿Cuál es la información más importante que debo conocer sobre ACTEMRA?" y "Antes de recibir ACTEMRA, informe al profesional de atención médica sobre todas sus afecciones médicas".

Consulte la Información importante sobre efectos secundarios en las páginas 23-27. Para ver información de seguridad adicional, consulte la Información de prescripción completa y la Guía del medicamento que se adjuntan.

Su peso antes de las citas

La dosis de la infusión de ACTEMRA IV se basa en su peso, así que antes de cada infusión, se le pesará. Si usa la inyección SC de ACTEMRA, el profesional de atención médica deberá pesarlo en cada visita al consultorio. Si hay un cambio en su peso, usted y el profesional de atención médica decidirán si se necesita un cambio en la dosis.

Si recibe ACTEMRA IV

Cuando sea el momento de la infusión, se sentará o recostará en una silla cómoda. La infusión durará aproximadamente una hora.

Información importante sobre efectos secundarios (continuación)

Cambios en los resultados de los análisis de sangre (continuación)

Estos análisis de sangre se hacen para controlar los siguientes efectos secundarios de ACTEMRA:

- Recuento bajo de neutrófilos: los neutrófilos son glóbulos blancos que ayudan al cuerpo a combatir infecciones
- Recuento bajo de plaquetas: las plaquetas son células sanguíneas que ayudan con la coagulación, la cual detiene el sangrado
- Aumento en los niveles de las pruebas de funcionamiento hepático
- Aumento en los niveles de colesterol en la sangre: los niveles de colesterol deben controlarse entre 4 y 8 semanas después de que comience a recibir ACTEMRA.

El proveedor de atención médica determinará con qué frecuencia le harán análisis de sangre de seguimiento. Asegúrese de hacerse todos los análisis de sangre de seguimiento como se lo indique el proveedor de atención médica.

QUÉ PUEDE ESPERAR DEL TRATAMIENTO (CONTINUACIÓN)

Si recibe ACTEMRA SC

El profesional de atención médica o de enfermería debe enseñarles a usted o a su cuidador cómo inyectar correctamente ACTEMRA SC con la jeringa precargada o el autoinyector ACTPen®. Durante esta sesión de capacitación, usted o su cuidador deben inyectar ACTEMRA SC por primera vez. Solo los pacientes o cuidadores que hayan recibido la capacitación apropiada deben usar la jeringa precargada de ACTEMRA o el autoinyector ACTPen.

Control de efectos secundarios

Mientras esté recibiendo el tratamiento por infusión, un profesional de atención médica o de enfermería lo supervisará. **Si se inyecta ACTEMRA SC, asegúrese de prestar atención a posibles efectos secundarios.** ACTEMRA puede provocar reacciones alérgicas, incluida la muerte. Esto puede ocurrir con cualquier tratamiento, incluso si no había ocurrido antes. Si tuvo urticaria, erupción o rubor después de una inyección, informe al profesional de atención médica antes de la siguiente dosis. **Informe de inmediato al profesional de atención médica o de enfermería, o llame inmediatamente al 911, si presenta:**

- Falta de aire o dificultad para respirar
- Hinchazón de los labios, la lengua o la cara
- Dolor en el pecho
- Sensación de mareo o desmayo
- Vómitos o dolor abdominal moderado o intenso

Consulte la Información importante sobre efectos secundarios en las páginas 23-27. Para ver información de seguridad adicional, consulte la Información de prescripción completa y la Guía del medicamento que se adjuntan.

INFORMACIÓN IMPORTANTE SOBRE EFECTOS SECUNDARIOS

¿Qué trata ACTEMRA?

ACTEMRA es un medicamento recetado llamado antagonista de los receptores de interleucina 6 (IL-6). ACTEMRA se usa para tratar a adultos con artritis reumatoide (AR) activa moderada a grave después de haber usado al menos otro medicamento llamado fármaco antirreumático modificador de la enfermedad (FARME) y de que este no haya funcionado bien.

ACTEMRA puede provocar efectos secundarios graves

Infecciones graves

ACTEMRA cambia la forma en que funciona el sistema inmunitario. Eso puede aumentar la probabilidad de que sufra infecciones o puede empeorar una infección actual. Algunas personas murieron a causa de esas infecciones. El proveedor de atención médica debe evaluarlo por tuberculosis antes de comenzar el tratamiento y durante el tratamiento con ACTEMRA.

Antes de comenzar a usar ACTEMRA, informe al proveedor de atención médica si:

- tiene una infección, piensa que podría tener una infección, lo están tratando por una infección o tiene muchas infecciones que reaparecen. Los síntomas de infección, con o sin fiebre, incluyen sudor o escalofríos; falta de aire; piel caliente, enrojecida o adolorida, o llagas en el cuerpo; sensación de mucho cansancio; dolores musculares; sangre en la flema; diarrea o dolor de estómago; tos; pérdida de peso; ardor al orinar u orinar más de lo normal
- tiene cualquiera de las siguientes afecciones, que pueden aumentar su probabilidad de contraer infecciones: diabetes, VIH o un sistema inmunitario débil
- tiene tuberculosis (TB) o si tuvo contacto cercano con alguien que tiene TB
- vive o vivió en determinadas partes de los Estados Unidos en las que hay una mayor probabilidad de contraer infecciones causadas por hongos, o si viajó a esos lugares. Esas partes incluyen los valles de los ríos Ohio y Misisipi y el sudoeste
- tiene hepatitis B o si tuvo hepatitis B

INFORMACIÓN IMPORTANTE SOBRE EFECTOS SECUNDARIOS (CONTINUACIÓN)

ACTEMRA® tocilizumab

¿Quiénes no deben usar ACTEMRA?

No use ACTEMRA si es alérgico al tocilizumab o a cualquiera de los componentes de ACTEMRA.

Asegúrese de hablar con su proveedor de atención médica si nota alguno de los signos de estos efectos secundarios graves:

Desgarros (perforación) del estómago o los intestinos

Si tiene diverticulitis (inflamación en partes del intestino grueso), hable con su proveedor de atención médica antes de usar ACTEMRA. A algunas personas tratadas con ACTEMRA les puede aparecer un orificio en la pared del estómago o de los intestinos (llamado también perforación). La mayoría de las veces, esto ocurre en personas que también toman fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), corticosteroides o metotrexato.

Informe a su proveedor de atención médica de inmediato si observa alguno de estos efectos secundarios: fiebre, dolor en la zona del estómago que no desaparece o si nota un cambio en los movimientos intestinales.

Problemas hepáticos (hepatotoxicidad)

Algunas personas han tenido problemas hepáticos graves potencialmente mortales, que requirieron trasplante de hígado o les provocaron la muerte. El proveedor de atención médica podría indicarle que deje de usar ACTEMRA si usted presenta problemas hepáticos nuevos o que empeoran durante el tratamiento con ACTEMRA. Informe a su proveedor de atención médica de inmediato si tiene alguno de los siguientes síntomas:

- sensación de cansancio (fatiga)
- falta de apetito durante varios días o más (anorexia)
- coloración amarillenta de la piel o la parte blanca del ojo (ictericia)
- hinchazón abdominal y dolor del lado derecho en la zona del estómago
- heces de color claro
- debilidad
- náuseas y vómitos
- confusión
- orina de color té oscuro

Cambios en los resultados de los análisis de sangre

Su proveedor de atención médica debe hacerle análisis de sangre antes de que comience a recibir ACTEMRA. Si usted tiene artritis reumatoide (AR), el proveedor de atención médica debe hacerle análisis de sangre cada 4 a 8 semanas después de que haya empezado a recibir ACTEMRA durante los primeros 6 meses y, luego, cada 3 meses. Estos análisis de sangre se hacen para controlar los siguientes efectos secundarios de ACTEMRA:

- Recuento bajo de neutrófilos: los neutrófilos son glóbulos blancos que ayudan al cuerpo a combatir infecciones
- Recuento bajo de plaquetas: las plaquetas son células sanguíneas que ayudan con la coagulación, la cual detiene el sangrado
- Aumento en los niveles de las pruebas de funcionamiento hepático
- Aumento en los niveles de colesterol en la sangre: los niveles de colesterol deben controlarse entre 4 y 8 semanas después de que comience a recibir ACTEMRA.

El proveedor de atención médica determinará con qué frecuencia le harán análisis de sangre de seguimiento. Asegúrese de hacerse todos los análisis de sangre de seguimiento como se lo indique el proveedor de atención médica.

No debe recibir ACTEMRA si sus recuentos de neutrófilos y plaquetas son demasiado bajos o si sus niveles en las pruebas de funcionamiento hepático son demasiado altos. Los cambios en los resultados de los análisis de sangre pueden hacer que su proveedor de atención médica interrumpa su tratamiento con ACTEMRA por un tiempo o que le cambie la dosis.

Cáncer

ACTEMRA puede aumentar su riesgo de tener ciertos tipos de cáncer al modificar la forma en que funciona el sistema inmunitario.

Consulte la Información importante sobre efectos secundarios en las páginas 23-27. Para ver información de seguridad adicional, consulte la Información de prescripción completa y la Guía del medicamento que se adjuntan.

INFORMACIÓN IMPORTANTE SOBRE EFECTOS SECUNDARIOS (CONTINUACIÓN)

ACTEMRA® tocilizumab

Infección por hepatitis B

Si tiene hepatitis B o es portador de este virus (un virus que afecta el hígado), el virus podría activarse mientras usted usa ACTEMRA. Su proveedor de atención médica puede hacerle análisis de sangre antes de que comience el tratamiento con ACTEMRA y mientras recibe ACTEMRA. Informe al proveedor de atención médica si tiene cualquier signo de estos síntomas:

- sensación de mucho cansancio
- coloración amarillenta de la piel o los ojos
- poco o nada de apetito
- vómitos
- movimientos intestinales con heces color arcilla
- fiebre
- escalofríos
- molestia estomacal
- dolores musculares
- orina oscura
- erupción en la piel

Reacciones alérgicas graves

Con el uso de ACTEMRA pueden producirse reacciones alérgicas graves, incluida la muerte. Estas reacciones pueden ocurrir con cualquier infusión o inyección de ACTEMRA, aunque no hayan ocurrido con una infusión o inyección anterior. Informe al proveedor de atención médica antes de la siguiente dosis si tuvo urticaria, erupción o rubor después de la inyección.

Llame al 911 de inmediato y también a su proveedor de atención médica si tiene alguna de estas reacciones:

- falta de aire o dificultad para respirar
- hinchazón de los labios, la lengua o la cara
- dolor en el pecho
- sensación de mareo o desmayo
- vómitos o dolor abdominal moderado o intenso

Problemas del sistema nervioso

Si bien es infrecuente, se ha diagnosticado esclerosis múltiple a personas que usan ACTEMRA.

Los efectos secundarios más frecuentes de ACTEMRA incluyen:

- infecciones de las vías respiratorias superiores (resfriado, infecciones sinusales)
- dolor de cabeza
- aumento de la presión arterial (hipertensión)
- reacciones en el lugar de la inyección

ACTEMRA y embarazo

Informe a su proveedor de atención médica si está planeando quedar embarazada, si está embarazada, si planea amamantar o si está amamantando. Usted y su proveedor deben decidir si usará ACTEMRA o amamantará. No debe hacer las dos cosas. Si está embarazada y usa ACTEMRA, ingrese al registro de embarazos. El objetivo de ese registro es controlar la salud de la embarazada y su bebé. Para más información, llame al 1-877-311-8972 o hable con su proveedor de atención médica para registrarse.

Informe a su proveedor de atención médica si tiene algún efecto secundario. Puede reportar efectos secundarios a la FDA llamando al 1-800-FDA-1088. También puede reportar efectos secundarios a Genentech llamando al 1-888-835-2555.

Para ver más información importante de seguridad, consulte la Información de prescripción completa y la Guía del medicamento, incluidos los efectos secundarios graves.

AYUDA PARA PAGAR ACTEMRA

ACTEMRA tocilizumab

ACTEMRA Access Solutions está para ayudarle a entender la cobertura de seguro y las opciones de asistencia.*† Esto puede ayudarle a obtener el ACTEMRA que le recetó su médico.

1 Programa de copagos de ACTEMRA

Usted paga tan solo

$5 por copago del fármaco‡

con hasta **$15,000 en apoyo para copagos por año** para pacientes elegibles con seguro comercial

‡La suma final que deben pagar los pacientes puede ser de tan solo $5, pero puede variar según el plan de seguro médico del paciente. Los pacientes elegibles con seguro comercial a los que les receten ACTEMRA con un fin aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) pueden recibir hasta $15,000 en apoyo anualmente para cubrir los costos del medicamento. Consulte los términos y condiciones de cada programa, dado que tienen límites.

Consulte la página 30 para ver los términos y condiciones del Programa de copagos de ACTEMRA.

*Usted y su médico son responsables de completar y enviar toda la documentación necesaria a su plan de seguro médico. Genentech y ACTEMRA no pueden garantizar que su plan cubra los tratamientos.

†Genentech brinda servicios de reembolso y cobertura a los pacientes para ayudarles a comprender las prestaciones, la cobertura y los reembolsos. Genentech presta estos servicios a los pacientes únicamente después de que un proveedor de atención médica les haya recetado un producto de Genentech.

Consulte la Información importante sobre efectos secundarios en las páginas 23-27. Para ver información de seguridad adicional, consulte la Información de prescripción completa y la Guía del medicamento que se adjuntan.

Cómo comenzar

Visite **RACopay.com**

Llame al **855-RA-COPAY (855-722-6729)§**

Cómo saber si es elegible

Puede ser elegible si:

- Está usando ACTEMRA para la AR moderada a grave
- **Tiene 18 años o más, o tiene un tutor legal de 18 años o más para administrar el programa**
- Tiene un seguro comercial (privado o no gubernamental)‡
- **No** usa un programa de seguro médico federal o estatal, incluidos, entre otros, **Medicare, Medicaid, Medigap, VA, DoD o TRICARE**
- Actualmente **no** recibe ayuda para obtener ACTEMRA de la Fundación para pacientes de Genentech ni de ninguna otra organización independiente de ayuda para copagos
- Vive y recibe tratamiento en Estados Unidos o en territorios de EE. UU.
- **No** reside en ningún estado en el que el programa esté prohibido por ley

§De lunes a viernes, de 6 a. m. a 5 p. m., hora del Pacífico, excepto los principales días festivos.

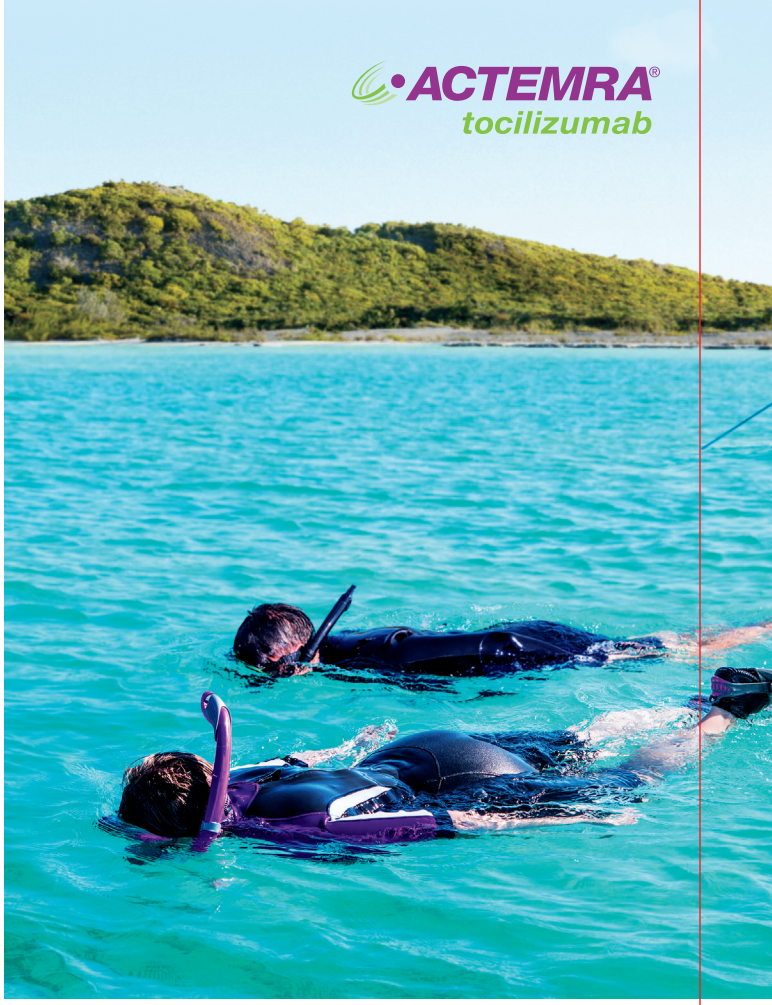
‡"Seguro comercial" significa un plan de seguro que recibe de una compañía de seguros médicos privada. Puede ser el seguro de su trabajo, de un plan que contrató por su cuenta o el de un mercado de seguros médicos (por ejemplo, HealthCare.gov). Medicare y Medicaid no se consideran seguros comerciales.

El programa de copagos de ACTEMRA puede ayudar a pacientes elegibles con seguro comercial con los costos de sus medicamentos. Este programa solo ayuda con el costo de ACTEMRA y no con el costo de otros medicamentos que el paciente tome al mismo tiempo que ACTEMRA ni costos del centro médico.

AYUDA PARA PAGAR ACTEMRA (CONTINUACIÓN)

Términos y condiciones del Programa de copagos de ACTEMRA

- El Programa de copagos SOLO es válido para pacientes con seguro comercial (privado o no gubernamental) que tengan una receta válida para una indicación aprobada por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) de un medicamento de Genentech. Los pacientes que usen Medicare, Medicaid o cualquier otro programa gubernamental federal o estatal (conjuntamente, "Programas gubernamentales") para pagar su medicamento de Genentech no son elegibles.
- Con el programa, el paciente puede pagar un copago. La suma final que debe pagar un paciente puede ser de tan solo $0 para el medicamento de Genentech (consulte los detalles específicos del programa). El costo total que el paciente pagará de su bolsillo depende del plan de seguro médico del paciente. El Programa solo asiste con el costo del medicamento de Genentech. No asiste con el costo de otros medicamentos, procedimientos o visitas al consultorio. Una vez que alcance la prestación máxima anual del programa, el paciente será responsable de pagar todos los gastos restantes de su bolsillo. El importe de la prestación del programa no puede superar los gastos que el paciente deba pagar de su bolsillo por el costo relacionado con el medicamento de Genentech.
- Todos los participantes tienen la responsabilidad de informar la recepción de todas las prestaciones del programa según lo requerido por la aseguradora o por la ley. El programa solo es válido en los Estados Unidos y los territorios estadounidenses. Este programa no es válido donde esté prohibido por la ley y deberá cumplir con las restricciones estatales en relación con los medicamentos genéricos equivalentes con calificación AB (p. ej., MA, CA) donde corresponda. Ninguna de las partes puede solicitar reembolso por la totalidad o parte de la prestación recibida a través de este programa. El programa está destinado al paciente. Solo el paciente que usa el programa puede recibir los fondos disponibles a través del programa. El programa no está destinado a terceros que reducen la suma disponible para el paciente o usan una parte para sus propios fines. Los pacientes con planes de salud que redireccionan la asistencia del programa de Genentech destinada a los costos de bolsillo del paciente puede estar sujetos a estructuras alternativas de las prestaciones del programa. Genentech se reserva el derecho de rescindir, revocar o enmendar el programa sin previo aviso en cualquier momento.
- Se aplican términos y condiciones adicionales. Visite RAcopay.com para conocer la lista completa de términos y condiciones.



Consulte la Información importante sobre efectos secundarios en las páginas 23-27. Para ver información de seguridad adicional, consulte la Información de prescripción completa y la Guía del medicamento que se adjuntan.

AYUDA PARA PAGAR ACTEMRA (CONTINUACIÓN)

2 Fundaciones independientes de asistencia para copagos*

Si necesita ayuda con el copago de ACTEMRA, ACTEMRA Access Solutions puede referirlo a una fundación independiente de asistencia para copagos. Las fundaciones independientes de asistencia para copagos ayudan a los pacientes con seguro de salud público o comercial.

3 Fundación para pacientes de Genentech†

La Fundación para pacientes de Genentech entrega **ACTEMRA en forma gratuita a personas que no tienen cobertura de seguro** o que tienen problemas financieros y cumplen los requisitos de elegibilidad.

Para obtener más información:

Llame al **1-800-ACTEMRA (1-800-228-3672)**

Visite **Genentech-Access.com/ACTEMRA/patients**

*Las fundaciones independientes de asistencia para copagos tienen sus propias reglas de elegibilidad. Genentech no participa ni influye en la toma de decisiones de las fundaciones independientes ni en los criterios de elegibilidad y desconocemos si una fundación podrá ayudarle. Solo podemos referirlo a una fundación que apoya el tipo de enfermedad que usted tiene. No avalamos ni mostramos preferencia por ninguna fundación en particular. Las fundaciones a las que lo referimos no son las únicas que podrían ayudarle.

†Si tiene seguro médico, debe intentar obtener otro tipo de ayuda financiera, si está disponible. También debe cumplir los requisitos de ingresos. Si no tiene seguro, o si su seguro no cubre su medicamento de Genentech, debe cumplir otros requisitos de ingresos diferentes.

Consulte la Información importante sobre efectos secundarios en las páginas 23-27. Para ver información de seguridad adicional, consulte la Información de prescripción completa y la Guía del medicamento que se adjuntan.

RECIBA SU PAQUETE DE VIAJE DE ACTEMRA Y EL RECIPIENTE PARA OBJETOS CORTOPUNZANTES EN FORMA GRATUITA LLAMANDO AL 1-800-ACTEMRA (1-800-228-3672)

El Paquete de viaje incluye una bolsa de hielo congelable y una tarjeta de TSA, que puede serle útil cuando lleve ACTEMRA en un viaje.

ACTEMRA® tocilizumab

Consulte a su médico sobre la opción de tratamiento con más de una década de experiencia

ACTEMRA se ha estudiado durante más de una década en miles de personas que lo usan para múltiples usos aprobados por la FDA.

10+
AÑOS DE ESTUDIOS

20+
ESTUDIOS CLÍNICOS CLAVE*

1,600,000+
PERSONAS TRATADAS EN TODO EL MUNDO†

*Incluye los usos aprobados por la FDA para otras enfermedades aparte de la AR.
†Según el Informe periódico de evaluación de riesgos y beneficios (Periodic Benefit-Risk Evaluation Report, PBRER). La cifra de más de 1,600,000 incluye pacientes tratados durante ensayos clínicos y en entornos de mercado hasta el 10 de abril de 2020. La cantidad de pacientes tratados en entornos de mercado se calcula a partir del volumen de producto vendido.

Consulte la Información importante sobre efectos secundarios en las páginas 23-27. Para ver información de seguridad adicional, consulte la Información de prescripción completa y la Guía del medicamento que se adjuntan.

Pregúntele hoy a su médico si ACTEMRA podría ayudar a aliviar sus síntomas de AR

Para obtener más información sobre ACTEMRA, visite **ACTEMRA.com,** o llame al **1-800-ACTEMRA.**

INFORMACIÓN IMPORTANTE SOBRE EFECTOS SECUNDARIOS

ACTEMRA puede provocar efectos secundarios graves
Infecciones graves
ACTEMRA cambia la forma en que funciona el sistema inmunitario. Eso puede aumentar la probabilidad de que sufra infecciones o puede empeorar una infección actual. Algunas personas murieron a causa de esas infecciones. El proveedor de atención médica debe evaluarlo por tuberculosis antes de comenzar el tratamiento y durante el tratamiento con ACTEMRA.

Consulte la Información importante sobre efectos secundarios en las páginas 23-27. Para ver información de seguridad adicional, consulte la Información de prescripción completa y la Guía del medicamento que se adjuntan.

ACTEMRA y ACTPen son marcas registradas de Chugai Seiyaku Kabushiki Kaisha Corp., miembro del Grupo Roche.

El logotipo de Access Solutions es una marca registrada de Genentech, Inc.

Genentech
A Member of the Roche Group

© 2023 Genentech USA, Inc. Todos los derechos reservados.
M-US-00007635(v4.0) 12/23

ASPECTOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN
Estos aspectos destacados no incluyen toda la información necesaria para usar ACTEMRA de manera segura y eficaz. Consulte la información de prescripción completa de ACTEMRA.

Inyección de ACTEMRA® (tocilizumab) para administración subcutánea o intravenosa
Aprobación inicial en EE. UU.: 2010

ADVERTENCIA: RIESGO DE INFECCIONES GRAVES
Consulte la información de prescripción completa para conocer todas las advertencias de la caja.

- **Entre las infecciones graves que provocan hospitalización o muerte registradas en los pacientes que reciben ACTEMRA, se incluyen la tuberculosis (TB), las infecciones bacterianas, micóticas invasivas, virales, y otras infecciones oportunistas. (5.1)**
- **Si el paciente contrae una infección grave, se debe interrumpir la administración de ACTEMRA hasta que la infección esté controlada. (5.1)**
- **El paciente (excepto si tiene COVID-19) debe someterse a una prueba de detección de TB latente. Si diera positivo, se debe iniciar un tratamiento para la TB antes de comenzar la administración de ACTEMRA. (5.1)**
- **Se debe controlar a todos los pacientes para detectar la TB activa durante el tratamiento, aunque la prueba inicial de TB latente haya dado negativa. (5.1)**

---------- CAMBIOS IMPORTANTES RECIENTES ----------
Advertencias y precauciones (5.6) 09/2024

---------- INDICACIONES Y USO ----------
ACTEMRA® (tocilizumab) es un antagonista del receptor de la interleucina-6 (IL-6) que se indica para el tratamiento de:

Artritis reumatoide (AR) (1.1)
- Pacientes adultos con artritis reumatoide activa de moderada a grave que han tenido una respuesta inadecuada a uno o más fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME).

Arteritis de células gigantes (ACG) (1.2)
- Pacientes adultos con arteritis de células gigantes.

Enfermedad pulmonar intersticial asociada a la esclerosis sistémica (EPI-ES) (1.3)
- Disminución de la tasa de deterioro en la función pulmonar de pacientes adultos con enfermedad pulmonar intersticial asociada a la esclerosis sistémica (EPI-ES)

Artritis idiopática juvenil (AIJ) poliarticular (1.4)
- Pacientes a partir de los 2 años con artritis idiopática juvenil poliarticular activa.

Artritis idiopática juvenil (AIJ) sistémica (1.5)
- Pacientes a partir de los 2 años con artritis idiopática juvenil sistémica activa.

Síndrome de liberación de citocinas (SLC) (1.6)
- Adultos y niños a partir de los 2 años con síndrome de liberación de citocinas grave o potencialmente mortal inducido por linfocitos T con receptores quiméricos para el antígeno (linfocitos T-CAR).

Enfermedad por coronavirus de 2019 (COVID-19) (1.7)
- Adultos hospitalizados con la enfermedad por coronavirus de 2019 (COVID-19) que estén recibiendo corticosteroides sistémicos y necesiten oxígeno suplementario, ventilación mecánica invasiva o no invasiva, u oxigenación por membrana extracorpórea (OMEC).

---------- POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN ----------
Para el tratamiento de la AR, la AIJ poliarticular y la AIJ sistémica, ACTEMRA puede administrarse solo o en combinación con metotrexato. Para el tratamiento de la AR, se pueden administrar otros FARME no biológicos. (2)

Información general sobre la administración y la dosificación (2.1)
- *AR, ACG, EPI-ES, AIJ poliarticular y AIJ sistémica:* no se recomienda iniciar la administración de ACTEMRA en pacientes con un recuento absoluto de neutrófilos (RAN) inferior a 2000 por mm^3, un recuento de trombocitos inferior a 100,000 por mm^3, o niveles de ALT o AST que estén 1.5 veces por encima del límite superior de la normalidad (LSN) *(5.3, 5.4)*.
- *COVID-19:* no se recomienda iniciar la administración de ACTEMRA en pacientes con un recuento absoluto de neutrófilos (RAN) inferior a 1000 por mm^3, un recuento de trombocitos inferior a 50,000 por mm^3, o niveles de ALT o AST que superen 10 veces el LSN *(5.3, 5.4)*.
- En pacientes con *AR, SLC o COVID-19*, no se recomiendan las dosis de ACTEMRA que superen los 800 mg por infusión. (2.2, 2.7, 12.3)
- En pacientes con *ACG*, no se recomiendan las dosis de ACTEMRA que superen los 600 mg por infusión. (2.3, 12.3)

Artritis reumatoide (2.2)
Dosis recomendada para administración intravenosa en adultos:
Cuando se administra en combinación con los FARME no biológicos o como monoterapia, la dosis inicial recomendada es de 4 mg por kg cada 4 semanas seguida por un incremento a 8 mg por kg cada 4 semanas según la respuesta clínica.

Dosis recomendada para administración subcutánea en adultos:

Pacientes que pesan menos de 100 kg	Dosis de 162 mg administrada por vía subcutánea cada dos semanas, seguida por un incremento de frecuencia a una vez por semana según la respuesta clínica
Pacientes que pesan 100 kg o más	Dosis de 162 mg administrada por vía subcutánea una vez por semana

Arteritis de células gigantes (2.3)
Dosis recomendada para administración intravenosa en adultos:
La dosis recomendada es de 6 mg por kg cada 4 semanas en combinación con una reducción gradual de glucocorticoides. ACTEMRA se puede administrar solo una vez que se suspenda la administración de glucocorticoides.

Dosis recomendada para administración subcutánea en adultos:
La dosis recomendada es de 162 mg una vez a la semana como inyección subcutánea, en combinación con una reducción gradual de glucocorticoides.

Según las consideraciones clínicas, se puede indicar una dosis de 162 mg administrada como inyección subcutánea cada dos semanas, en combinación con una reducción gradual de glucocorticoides.

ACTEMRA se puede administrar solo una vez que se suspenda la administración de glucocorticoides.

Enfermedad pulmonar intersticial asociada a la esclerosis sistémica (EPI-ES) (2.4)
Dosis recomendada para administración subcutánea en adultos:
La dosis recomendada de ACTEMRA para pacientes adultos con EPI-ES es de 162 mg administrada como inyección subcutánea una vez por semana.

Artritis idiopática juvenil (AIJ) poliarticular (2.5)

Dosis recomendada para administración intravenosa en pacientes con AIJ poliarticular cada 4 semanas	
Pacientes que pesan menos de 30 kg	10 mg por kg
Pacientes que pesan 30 kg o más	8 mg por kg

Dosis recomendada para administración subcutánea en pacientes con AIJ poliarticular	
Pacientes que pesan menos de 30 kg	162 mg una vez cada tres semanas
Pacientes que pesan 30 kg o más	162 mg una vez cada dos semanas

Artritis idiopática juvenil (AIJ) sistémica (2.6)

Dosis recomendada para administración intravenosa en pacientes con AIJ sistémica cada 2 semanas	
Pacientes que pesan menos de 30 kg	12 mg por kg
Pacientes que pesan 30 kg o más	8 mg por kg

Dosis recomendada para administración subcutánea en pacientes con AIJ sistémica	
Pacientes que pesan menos de 30 kg	162 mg cada dos semanas
Pacientes que pesan 30 kg o más	162 mg una vez por semana

Síndrome de liberación de citocinas (2.7)

Dosis recomendada para administración intravenosa en pacientes con SLC	
Pacientes que pesan menos de 30 kg	12 mg por kg
Pacientes que pesan 30 kg o más	8 mg por kg
Solo o en combinación con corticosteroides.	

Enfermedad por coronavirus de 2019 (2.8)
La dosis recomendada de ACTEMRA para adultos con COVID-19 es de 8 mg por kg, administrada mediante una infusión intravenosa durante 60 minutos.

Administración de la formulación intravenosa (2.9)

- Para pacientes con AR, ACG, COVID-19, SLC, AIJ poliarticular y AIJ sistémica que pesen 30 kg o más, diluya a 100 ml en una solución inyectable de cloruro de sodio al 0.9% o al 0.45% de la USP para infusión intravenosa mediante técnica aséptica.
- Para pacientes con AIJ poliarticular y sistémica y con SLC que pesen menos de 30 kg, diluya a 50 ml en una solución inyectable de cloruro de sodio al 0.9% o al 0.45% de la USP para infusión intravenosa mediante técnica aséptica.
- Administre como infusión intravenosa única durante 1 hora; no debe administrarse como inyección rápida o bolo intravenoso.

Administración de la formulación subcutánea (2.10)

- Siga las instrucciones de uso de la jeringa prellenada y del autoinyector ACTPen® prellenado

Modificaciones de la dosis (2.11)

- Se recomienda realizar modificaciones de la dosis para el control de ciertos cambios en los valores analíticos relacionados con la dosis, incluidos los niveles elevados de enzimas hepáticas, la neutropenia y la trombocitopenia.

--------- FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES ---------

Infusión intravenosa

Inyección: 80 mg/4 ml (20 mg/ml), 200 mg/10 ml (20 mg/ml), 400 mg/20 ml (20 mg/ml) en ampollas de dosis única para una mayor dilución antes de la infusión intravenosa (3)

Inyección subcutánea

Inyección: 162 mg/0.9 ml en una jeringa prellenada de dosis única o en un autoinyector ACTPen® prellenado de dosis única (3)

---------- CONTRAINDICACIONES ----------

Hipersensibilidad conocida a ACTEMRA. (4)

---------- ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ----------

- Infecciones graves: no se debe administrar ACTEMRA durante una infección activa, incluidas las infecciones localizadas. Si el paciente contrae una infección grave, se debe interrumpir la administración de ACTEMRA hasta que se controle la infección. (5.1)
- Perforación gastrointestinal (GI): se debe administrar con precaución en pacientes que puedan presentar un riesgo más alto. (5.2)
- Hepatotoxicidad: se debe controlar a los pacientes para detectar signos y síntomas de lesiones hepáticas. Se debe modificar o suspender la administración de ACTEMRA si se continúan observando anomalías en los resultados del hepatograma del paciente, si estas empeoran o si se desarrollan signos y síntomas de una enfermedad hepática. (2.10, 5.3)
- Control de los valores analíticos: se recomienda realizar un control debido a las posibles consecuencias ocasionadas por los cambios relacionados con el tratamiento en los valores de neutrófilos, trombocitos, lípidos y pruebas de función hepática. (2.10, 5.4)
- Reacciones de hipersensibilidad, incluidas anafilaxia y muerte, y reacciones cutáneas graves, incluidas reacciones a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS, por sus siglas en inglés): se debe suspender la administración de ACTEMRA, tratar inmediatamente y hacer un seguimiento hasta que se resuelva la reacción. (5.6)
- Vacunas elaboradas con microbios vivos: se debe evitar la administración junto con ACTEMRA. (5.9, 7.3)

---------- REACCIONES ADVERSAS ----------

Reacciones adversas más comunes (incidencia de al menos 5%): infecciones de las vías respiratorias superiores, nasofaringitis, cefalea, hipertensión, aumento de ALT, reacciones en el lugar de la inyección. (6)

Para informar SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS, comuníquese con Genentech al 1-888-835-2555 o con la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) al número 1-800-FDA-1088, o visite www.fda.gov/medwatch

----------USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS----------

- **Embarazo:** Según los datos obtenidos a partir de las pruebas en animales, puede causar daño al feto. (8.1)
- **Lactancia:** Se debe suspender la administración del medicamento o la lactancia según la importancia del medicamento para la madre. (8.2)

Consulte la sección 17 para obtener INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE y la Guía del medicamento

Revisado: 09/2024

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA: ÍNDICE*

ADVERTENCIA: RIESGO DE INFECCIONES GRAVES

1 INDICACIONES Y USO
- 1.1 Artritis reumatoide (AR)
- 1.2 Arteritis de células gigantes (ACG)
- 1.3 Enfermedad pulmonar intersticial asociada a la esclerosis sistémica (EPI-ES)
- 1.4 Artritis idiopática juvenil poliarticular (AIJ poliarticular)
- 1.5 Artritis idiopática juvenil sistémica (AIJ sistémica)
- 1.6 Síndrome de liberación de citocinas (SLC)
- 1.7 Enfermedad por coronavirus de 2019 (COVID-19)

2 POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN
- 2.1 Consideraciones generales para la administración
- 2.2 Dosis recomendada para artritis reumatoide
- 2.3 Dosis recomendada para arteritis de células gigantes
- 2.4 Dosis recomendada para enfermedad pulmonar intersticial asociada a la esclerosis sistémica
- 2.5 Dosis recomendada para artritis idiopática juvenil poliarticular
- 2.6 Dosis recomendada para artritis idiopática juvenil sistémica
- 2.7 Dosis recomendada para síndrome de liberación de citocinas
- 2.8 Enfermedad por coronavirus de 2019 (COVID-19)
- 2.9 Instrucciones para la preparación y administración de la infusión intravenosa
- 2.10 Instrucciones para la preparación y administración de la inyección subcutánea
- 2.11 Modificaciones de las dosis debido a infecciones graves o a alteraciones en los valores analíticos

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

4 CONTRAINDICACIONES

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES
- 5.1 Infecciones graves
- 5.2 Perforaciones gastrointestinales
- 5.3 Hepatotoxicidad
- 5.4 Cambios en los parámetros de laboratorio
- 5.5 Inmunosupresión
- 5.6 Reacciones de hipersensibilidad, incluida la anafilaxia
- 5.7 Trastornos desmielinizantes
- 5.8 Enfermedad hepática activa e insuficiencia hepática
- 5.9 Vacunas

6 REACCIONES ADVERSAS
- 6.1 Experiencia en ensayos clínicos con ACTEMRA para administración intravenosa en pacientes con artritis reumatoide (ACTEMRA-IV)
- 6.2 Experiencia en ensayos clínicos con ACTEMRA para administración subcutánea en pacientes con artritis reumatoide (ACTEMRA-SC)
- 6.3 Experiencia en ensayos clínicos con ACTEMRA para administración subcutánea en pacientes con arteritis de células gigantes (ACTEMRA-SC)
- 6.4 Experiencia en ensayos clínicos con ACTEMRA para administración intravenosa en pacientes con arteritis de células gigantes (ACTEMRA-IV)
- 6.5 Experiencia en ensayos clínicos con ACTEMRA para administración subcutánea en pacientes con enfermedad pulmonar intersticial asociada a la esclerosis sistémica (ACTEMRA-SC)
- 6.6 Experiencia en ensayos clínicos con ACTEMRA para administración intravenosa en pacientes con artritis idiopática juvenil poliarticular (ACTEMRA-IV)
- 6.7 Experiencia en ensayos clínicos con ACTEMRA para administración subcutánea en pacientes con artritis idiopática juvenil poliarticular (ACTEMRA-SC)
- 6.8 Experiencia en ensayos clínicos con ACTEMRA para administración intravenosa en pacientes con artritis idiopática juvenil sistémica (ACTEMRA-IV)
- 6.9 Experiencia en ensayos clínicos con ACTEMRA para administración subcutánea en pacientes con artritis idiopática juvenil sistémica (ACTEMRA-SC)
- 6.10 Experiencia en ensayos clínicos con ACTEMRA para administración intravenosa en pacientes con síndrome de liberación de citocinas (ACTEMRA-IV)
- 6.11 Experiencia en ensayos clínicos con ACTEMRA para administración intravenosa en pacientes con COVID-19 (ACTEMRA-IV)
- 6.12 Experiencia posmarketing

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS
- 7.1 Medicamentos concomitantes para el tratamiento de afecciones en adultos
- 7.2 Interacciones con los sustratos de CYP450
- 7.3 Vacunas elaboradas con microbios vivos

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS
- 8.1 Embarazo
- 8.2 Lactancia
- 8.4 Uso pediátrico
- 8.5 Uso geriátrico
- 8.6 Insuficiencia hepática
- 8.7 Insuficiencia renal

9 DROGADICCIÓN Y DROGODEPENDENCIA

10 SOBREDOSIS

11 DESCRIPCIÓN

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA
- 12.1 Mecanismo de acción
- 12.2 Farmacodinámica
- 12.3 Farmacocinética

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA
- 13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, infertilidad

14 ESTUDIOS CLÍNICOS
- 14.1 Artritis reumatoide: administración intravenosa
- 14.2 Artritis reumatoide: administración subcutánea
- 14.3 Arteritis de células gigantes: administración subcutánea
- 14.4 Arteritis de células gigantes: administración intravenosa
- 14.5 Enfermedad pulmonar intersticial asociada a la esclerosis sistémica: administración subcutánea
- 14.6 Artritis idiopática juvenil poliarticular: administración intravenosa
- 14.7 Artritis idiopática juvenil poliarticular: administración subcutánea
- 14.8 Artritis idiopática juvenil sistémica: administración intravenosa
- 14.9 Artritis idiopática juvenil sistémica: administración subcutánea
- 14.10 Síndrome de liberación de citocinas: administración intravenosa
- 14.11 COVID-19: administración intravenosa

16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE

*No se especifican las secciones o subsecciones que se omiten de la información de prescripción completa.

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA

ADVERTENCIA: RIESGO DE INFECCIONES GRAVES

Los pacientes que reciben tratamiento con ACTEMRA corren más riesgo de presentar infecciones graves que podrían provocar hospitalización o muerte *(consulte las secciones Advertencias y precauciones [5.1] y Reacciones adversas [6.1])*. La mayoría de los pacientes que contrajeron estas infecciones tomaban inmunodepresores concomitantes, como metotrexato o corticosteroides.

Si el paciente contrae una infección grave, se debe interrumpir la administración de ACTEMRA hasta que se controle la infección.

Las infecciones registradas incluyen:

- **Tuberculosis activa, que puede presentarse con enfermedad pulmonar o extrapulmonar. Los pacientes, excepto aquellos que tengan COVID-19, deben someterse a una prueba para detectar la presencia de tuberculosis latente antes de comenzar la administración de ACTEMRA y durante el tratamiento. El tratamiento de la infección latente se debe iniciar antes de la administración de ACTEMRA.**
- **Infecciones micóticas invasivas, incluidas la candidosis, la aspergilosis y la neumocistosis. Los pacientes con infecciones micóticas invasivas pueden presentar enfermedad diseminada, en vez de localizada.**
- **Infecciones bacterianas, virales y otras infecciones provocadas por patógenos oportunistas.**

Se deben considerar cuidadosamente los riesgos y beneficios del tratamiento con ACTEMRA antes de iniciar el tratamiento en pacientes con infección crónica o recurrente.

Se debe realizar un seguimiento riguroso de los pacientes para detectar la presencia de signos y síntomas de infección durante y después del tratamiento con ACTEMRA, incluida la presencia posible de tuberculosis en pacientes que dieron negativo en la prueba de la tuberculosis latente antes de iniciar el tratamiento *(consulte la sección Advertencias y precauciones [5.1])*.

1 INDICACIONES Y USO

1.1 Artritis reumatoide (AR)

ACTEMRA® (tocilizumab) se indica para el tratamiento de pacientes adultos con artritis reumatoide activa de moderada a grave que han tenido una respuesta inadecuada a uno o más fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME).

1.2 Arteritis de células gigantes (ACG)

ACTEMRA® (tocilizumab) se indica para el tratamiento de la arteritis de células gigantes (ACG) en pacientes adultos.

1.3 Enfermedad pulmonar intersticial asociada a la esclerosis sistémica (EPI-ES)

ACTEMRA® (tocilizumab) está indicado para disminuir la tasa de deterioro en la función pulmonar de pacientes adultos con enfermedad pulmonar intersticial asociada a la esclerosis sistémica.

1.4 Artritis idiopática juvenil poliarticular (AIJ poliarticular)

ACTEMRA® (tocilizumab) se indica para el tratamiento de la artritis idiopática juvenil poliarticular activa en pacientes a partir de los 2 años.

1.5 Artritis idiopática juvenil sistémica (AIJ sistémica)

ACTEMRA® (tocilizumab) se indica para el tratamiento de la artritis idiopática juvenil sistémica activa en pacientes a partir de los 2 años.

1.6 Síndrome de liberación de citocinas (SLC)

ACTEMRA® (tocilizumab) se indica para el tratamiento del síndrome de liberación de citocinas grave o potencialmente mortal inducido por linfocitos T con receptores quiméricos para el antígeno (linfocitos T-CAR) en adultos y niños a partir de los 2 años.

1.7 Enfermedad por coronavirus de 2019 (COVID-19)

ACTEMRA® (tocilizumab) se indica para el tratamiento de la enfermedad por coronavirus de 2019 (COVID-19) en adultos hospitalizados que estén recibiendo corticosteroides sistémicos y necesiten oxígeno suplementario, ventilación mecánica invasiva o no invasiva, u oxigenación por membrana extracorpórea (OMEC).

2 POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

2.1 Consideraciones generales para la administración

No se recomienda su uso concomitante con FARME biológicos

No se realizaron estudios sobre la administración de ACTEMRA en combinación con FARME biológicos, como los antagonistas del factor de necrosis tumoral, los antagonistas del receptor de la IL-1, los anticuerpos monoclonales anti-CD20 y los moduladores selectivos de la coestimulación debido a la posibilidad de aumento de la inmunodepresión y aumento del riesgo de infección. Se debe evitar la administración de ACTEMRA con FARME biológicos.

Evaluación de los valores analíticos iniciales previa al tratamiento

Se debe obtener y evaluar un hemograma completo (CBC) y pruebas de la función hepática iniciales antes de comenzar el tratamiento.

- *AR, ACG, EPI-ES, AIJ poliarticular y AIJ sistémica:* no se recomienda iniciar la administración de ACTEMRA en pacientes con un recuento absoluto de neutrófilos (RAN) inferior a 2000 por mm^3, un recuento de trombocitos inferior a 100,000 por mm^3, o niveles de ALT o AST que estén 1.5 veces por encima del límite superior de la normalidad (LSN) *(consulte la sección Advertencias y precauciones [5.3, 5.4]).*
- *SLC:* los pacientes con SLC grave o potencialmente mortal generalmente presentan citopenias o niveles elevados de ALT o AST debido a la quimioterapia con reducción de linfocitos o al SLC. La decisión de administrar ACTEMRA debe tomarse teniendo en cuenta el posible beneficio de tratar el SLC en comparación con los riesgos del tratamiento a corto plazo con ACTEMRA.
- *COVID-19:* no se recomienda iniciar la administración de ACTEMRA en pacientes con un recuento absoluto de neutrófilos (RAN) inferior a 1000 por mm^3, un recuento de trombocitos inferior a 50,000 mm^3, o niveles de ALT o AST que superen 10 veces el LSN *(consulte la sección Advertencias y precauciones [5.3, 5.4]).*

2.2 Dosis recomendada para artritis reumatoide

ACTEMRA se puede administrar como monoterapia o en combinación con metotrexato u otros FARME no biológicos como infusión intravenosa o como inyección subcutánea.

Pauta posológica recomendada para administración intravenosa:

La dosis recomendada de ACTEMRA para pacientes adultos administrada como infusión intravenosa única durante 60 minutos es de 4 mg por kg cada 4 semanas, seguida por un incremento a 8 mg por kg cada 4 semanas según la respuesta clínica.

- Se recomienda reducir la dosis de 8 mg por kg a 4 mg por kg para el control de ciertos cambios en los valores analíticos relacionados con la dosis, incluidos los niveles elevados de enzimas hepáticas, la neutropenia y la trombocitopenia *(consulte las secciones Posología y administración [2.11], Advertencias y precauciones [5.3, 5.4] y Reacciones adversas [6.1]).*
- No se recomienda la administración de dosis que superen los 800 mg por infusión en pacientes con AR *(consulte la sección Farmacología clínica [12.3]).*

Pauta posológica recomendada para administración subcutánea:

Pacientes que pesan menos de 100 kg	Dosis de 162 mg administrada por vía subcutánea cada dos semanas, seguida por un incremento de frecuencia a una vez por semana según la respuesta clínica
Pacientes que pesan 100 kg o más	Dosis de 162 mg administrada por vía subcutánea cada semana

Al hacer la transición del tratamiento intravenoso con ACTEMRA a la administración subcutánea, administre la primera dosis subcutánea en lugar de la siguiente dosis intravenosa programada.

Se recomienda interrumpir la administración de la dosis o reducir la frecuencia de administración de la dosis subcutánea de una vez por semana a cada dos semanas para el control de ciertos cambios en los valores analíticos relacionados con la dosis, incluidos los niveles elevados de enzimas hepáticas, la neutropenia y la trombocitopenia *(consulte las secciones Posología y administración [2.11], Advertencias y precauciones [5.3, 5.4] y Reacciones adversas [6.2]).*

2.3 Dosis recomendada para arteritis de células gigantes

Pauta posológica recomendada para administración intravenosa:

La dosis recomendada de ACTEMRA para pacientes adultos administrada como infusión intravenosa única de 60 minutos es de 6 mg por kg cada 4 semanas en combinación con una reducción gradual de glucocorticoides.

ACTEMRA se puede administrar solo una vez que se suspenda la administración de glucocorticoides.

- Es posible que se deba interrumpir la administración de la dosis para el control de ciertas alteraciones en los valores analíticos relacionadas con la dosis, incluidos los niveles elevados de enzimas hepáticas, la neutropenia y la trombocitopenia *(consulte la sección Posología y administración [2.11]).*
- No se recomienda la administración de dosis que superen los 600 mg por infusión para pacientes con ACG *(consulte la sección Farmacología clínica [12.3]).*

Pauta posológica recomendada para administración subcutánea:

La dosis recomendada de ACTEMRA para pacientes adultos con ACG es de 162 mg administrada como inyección subcutánea una vez por semana, en combinación con una reducción gradual de glucocorticoides.

Según las consideraciones clínicas, se puede indicar una dosis de 162 mg administrada como inyección subcutánea cada dos semanas, en combinación con una reducción gradual de glucocorticoides.

ACTEMRA se puede administrar solo una vez que se suspenda la administración de glucocorticoides.

Al hacer la transición del tratamiento intravenoso con ACTEMRA a la administración subcutánea, administre la primera dosis subcutánea en lugar de la siguiente dosis intravenosa programada.

Es posible que se deba interrumpir la administración de la dosis o reducir la frecuencia de administración de la dosis subcutánea de una vez por semana a cada dos semanas para el control de ciertas alteraciones en los valores analíticos relacionadas con la dosis, incluidos los niveles elevados de enzimas hepáticas, la neutropenia y la trombocitopenia *(consulte la sección Posología y administración [2.11]).*

2.4 Dosis recomendada para enfermedad pulmonar intersticial asociada a la esclerosis sistémica

La dosis recomendada de ACTEMRA para pacientes adultos con EPI-ES es de 162 mg administrada como inyección subcutánea una vez por semana.

- Es posible que se deba interrumpir la administración de la dosis para el control de ciertas alteraciones en los valores analíticos relacionadas con la dosis, incluidos los niveles elevados de enzimas hepáticas, la neutropenia y la trombocitopenia *(consulte la sección Posología y administración [2.11]).*

- La administración subcutánea con el autoinyector prellenado ACTPen® no se ha estudiado en la EPI-ES.
- La administración intravenosa no está aprobada para la EPI-ES.

2.5 Dosis recomendada para artritis idiopática juvenil poliarticular

ACTEMRA se puede administrar como una infusión intravenosa o como una inyección subcutánea, solo o en combinación con metotrexato. No se debe modificar la dosis únicamente según la medición del peso corporal de una sola consulta, ya que el peso puede variar.

Pauta posológica recomendada para administración intravenosa:

La dosis recomendada de ACTEMRA para pacientes con AIJ poliarticular administrada una vez cada 4 semanas como infusión intravenosa única durante 60 minutos es la siguiente:

Dosis recomendada para administración intravenosa en pacientes con AIJ poliarticular cada 4 semanas	
Pacientes que pesan menos de 30 kg	10 mg por kg
Pacientes que pesan 30 kg o más	8 mg por kg

Pauta posológica recomendada para administración subcutánea:

Dosis recomendada para administración subcutánea en pacientes con AIJ poliarticular	
Pacientes que pesan menos de 30 kg	162 mg una vez cada 3 semanas
Pacientes que pesan 30 kg o más	162 mg una vez cada 2 semanas

Al hacer la transición del tratamiento intravenoso con ACTEMRA a la administración subcutánea, administre la primera dosis subcutánea en lugar de la siguiente dosis intravenosa programada.

Es posible que se deba interrumpir la administración de la dosis para el control de ciertas alteraciones en los valores analíticos relacionadas con la dosis, incluidos los niveles elevados de enzimas hepáticas, la neutropenia y la trombocitopenia *(consulte la sección Posología y administración [2.11]).*

2.6 Dosis recomendada para artritis idiopática juvenil sistémica

ACTEMRA se puede administrar como infusión intravenosa o como inyección subcutánea, solo o en combinación con metotrexato. No se debe modificar la dosis únicamente según la medición del peso corporal de una sola consulta, ya que el peso puede variar.

Pauta posológica recomendada para administración intravenosa:

La dosis recomendada de ACTEMRA para pacientes con AIJ sistémica administrada una vez cada 2 semanas como infusión intravenosa única durante 60 minutos es la siguiente:

Dosis recomendada para administración intravenosa en pacientes con AIJ sistémica cada 2 semanas	
Pacientes que pesan menos de 30 kg	12 mg por kg
Pacientes que pesan 30 kg o más	8 mg por kg

Pauta posológica recomendada para administración subcutánea:

Dosis recomendada para administración subcutánea en pacientes con AIJ sistémica	
Pacientes que pesan menos de 30 kg	162 mg una vez cada dos semanas
Pacientes que pesan 30 kg o más	162 mg una vez cada semana

Al hacer la transición del tratamiento intravenoso con ACTEMRA a la administración subcutánea, administre la primera dosis subcutánea cuando corresponda administrar la siguiente dosis intravenosa programada.

Es posible que se deba interrumpir la administración de la dosis para el control de ciertas alteraciones en los valores analíticos relacionadas con la dosis, incluidos los niveles elevados de enzimas hepáticas, la neutropenia y la trombocitopenia *(consulte la sección Posología y administración [2.11]).*

2.7 Dosis recomendada para síndrome de liberación de citocinas (SLC)

Para el tratamiento del SLC, solo se debe utilizar la vía intravenosa. La dosis recomendada de ACTEMRA para el tratamiento del SLC administrada como infusión intravenosa durante 60 minutos es la siguiente:

Dosis recomendada para administración intravenosa en pacientes con SLC	
Pacientes que pesan menos de 30 kg	12 mg por kg
Pacientes que pesan 30 kg o más	8 mg por kg
Solo o en combinación con corticosteroides	

- Si no se observan mejorías clínicas en los signos y síntomas del SLC después de la primera dosis, se pueden administrar hasta 3 dosis adicionales de ACTEMRA. El intervalo de administración consecutiva de las dosis debe ser de al menos 8 horas.
- No se recomienda la administración de dosis que superen los 800 mg por infusión en pacientes con SLC.
- La administración subcutánea no está aprobada para el SLC.

2.8 Enfermedad por coronavirus de 2019 (COVID-19)

Se recomienda administrar ACTEMRA solo mediante infusión intravenosa.

La dosis recomendada de ACTEMRA para el tratamiento de adultos con COVID-19 es de 8 mg por kg, administrada como infusión intravenosa única durante 60 minutos. Si los signos o síntomas clínicos empeoran o no mejoran después de la primera dosis, se puede administrar una infusión adicional de ACTEMRA al menos 8 horas después de la primera infusión.

- No se recomienda la administración de dosis que superen los 800 mg por infusión en pacientes con COVID-19.
- La administración subcutánea no está aprobada para pacientes con COVID-19.

2.9 Instrucciones para la preparación y administración de la infusión intravenosa

Un profesional de la salud debe llevar a cabo la dilución de ACTEMRA para infusión intravenosa mediante una técnica aséptica de la siguiente manera:

- Utilice una jeringa y aguja estériles para preparar ACTEMRA.
- Pacientes que pesan **menos de 30 kg**: utilice una bolsa o un frasco de infusión de **50 ml** de una solución inyectable de cloruro de sodio al 0.9% o 0.45% de la USP y luego siga los pasos 1 y 2 que figuran a continuación.
- Pacientes que pesan **30 kg o más**: utilice una bolsa o un frasco de infusión de **100 ml** y luego siga los pasos 1 y 2 que figuran a continuación.
- Paso 1. Extraiga un volumen de solución inyectable de cloruro de sodio al 0.9% o 0.45% de la USP equivalente al volumen de la inyección de ACTEMRA necesario para la dosis del paciente de la bolsa o el frasco de infusión *(consulte la sección Posología y administración [2.2, 2.5, 2.6, 2.7]).*

Para la administración intravenosa: volumen de inyección de ACTEMRA por kg de peso corporal		
Dosis	**Indicación**	**Volumen de inyección de ACTEMRA por kg de peso corporal**
4 mg/kg	Adulto con AR	0.2 ml/kg
6 mg/kg	Adulto con ACG	0.3 ml/kg
8 mg/kg	Adulto con AR Adulto con COVID-19 AIJ sistémica, AIJ poliarticular y SLC (mayor o igual a 30 kg de peso corporal)	0.4 ml/kg
10 mg/kg	AIJ poliarticular (menos de 30 kg de peso corporal)	0.5 ml/kg
12 mg/kg	AIJ sistémica y SLC (menos de 30 kg de peso corporal)	0.6 ml/kg

- Paso 2. Extraiga la cantidad de ACTEMRA para infusión intravenosa necesaria de la(s) ampolla(s) y añádala lentamente a la bolsa o el frasco de infusión de solución inyectable de cloruro de sodio al 0.9% o 0.45% de la USP. Para mezclar la solución, dé vuelta la bolsa con cuidado para evitar la formación de espuma.
- Las soluciones para infusión de ACTEMRA completamente diluidas con una solución inyectable de cloruro de sodio al 0.9% de la USP se pueden almacenar a una temperatura de entre 36 °F y 46 °F (de 2 °C a 8 °C) o a temperatura ambiente hasta 24 horas y deben protegerse de la luz.
- Las soluciones para infusión de ACTEMRA completamente diluidas con una solución inyectable de cloruro de sodio al 0.45% de la USP se pueden almacenar a una temperatura de entre 36 °F y 46 °F (de 2 °C a 8 °C) hasta 24 horas o a temperatura ambiente hasta 4 horas y deben protegerse de la luz.
- Las soluciones de ACTEMRA no contienen conservantes; por lo tanto, no debe utilizarse el producto restante que quede en las ampollas.
- Permita que la solución de ACTEMRA completamente diluida alcance la temperatura ambiente antes de la infusión.
- La infusión se debe administrar durante 60 minutos con un equipo de infusión. No se debe administrar como inyección rápida o bolo intravenoso.
- Las soluciones de ACTEMRA no se deben infundir de manera simultánea con otros medicamentos en la misma vía intravenosa. No se han realizado estudios de compatibilidad física o bioquímica para evaluar la administración conjunta de ACTEMRA con otros medicamentos.
- Los medicamentos parenterales se deben inspeccionar visualmente para detectar la presencia de partículas y cambios de color antes de la administración, siempre que la solución y el envase lo permitan. Si se detectan partículas y cambios de color, no se debe utilizar el producto.
- Las soluciones de ACTEMRA completamente diluidas son compatibles con las bolsas de infusión de polipropileno, polietileno y cloruro de polivinilo, y con los frascos de infusión de polipropileno, polietileno y vidrio.

2.10 Instrucciones para la preparación y administración de la inyección subcutánea

- No se debe administrar ACTEMRA para inyección subcutánea como infusión intravenosa.
- Se debe evaluar la idoneidad del paciente para la administración subcutánea doméstica e indicar al paciente que debe informar a un profesional de la salud antes de la administración de la siguiente dosis si manifiesta algún síntoma de reacción alérgica. Los pacientes deben solicitar atención médica de inmediato si manifiestan síntomas de reacciones alérgicas graves. ACTEMRA para inyección subcutánea se ha elaborado para utilizarse bajo la supervisión de un profesional de la salud. Una vez que reciba la capacitación adecuada sobre la técnica de inyección subcutánea, el paciente puede autoinyectarse ACTEMRA o el cuidador del paciente puede administrarlo si el profesional de la salud determina que corresponde. Los pacientes con AIJ poliarticular y sistémica pueden autoinyectarse con la jeringa ACTEMRA prellenada o el autoinyector ACTPen®, o el cuidador del paciente puede administrar ACTEMRA si tanto el profesional de la salud como uno de los padres/el tutor del paciente lo considera apropiado *(consulte la sección Uso en poblaciones específicas [8.4])*. Para que los pacientes o sus cuidadores obtengan más detalles sobre la administración del medicamento, se les debe indicar que sigan las indicaciones que se proporcionan en las instrucciones de uso.

- Los medicamentos parenterales se deben inspeccionar visualmente para detectar la presencia de partículas y cambios de color antes de la administración. No se deben utilizar las jeringas ACTEMRA prellenadas o los autoinyectores ACTPen® prellenados que presenten partículas, turbidez o cambios de color. ACTEMRA para administración subcutánea debe ser transparente, de incoloro a amarillo claro. No se debe utilizar el medicamento si alguna parte de la jeringa prellenada o el autoinyector ACTPen® prellenado parece estar dañada.
- Se les debe indicar a los pacientes que utilizan ACTEMRA para administración subcutánea que deben inyectarse la cantidad total de la jeringa (0.9 ml) o del autoinyector ACTPen® (0.9 ml), la cual proporciona 162 mg de ACTEMRA, según las indicaciones que se proporcionan en las instrucciones de uso.
- Se deben alternar los sitios de inyección en cada aplicación, y las inyecciones nunca deben aplicarse en lunares, cicatrices o zonas donde la piel esté sensible, amoratada, enrojecida, dura o no esté sana.

2.11 Modificaciones de las dosis debido a infecciones graves o a alteraciones en los valores analíticos

Infecciones graves

Si el paciente contrae una infección grave, se debe interrumpir el tratamiento con ACTEMRA hasta que se controle la infección.

Alteraciones en los valores analíticos

Artritis reumatoide, arteritis de células gigantes y enfermedad pulmonar intersticial asociada a la esclerosis sistémica

Alteraciones en los niveles de enzimas hepáticas *(consulte la sección Advertencias y precauciones [5.3, 5.4])*		
Valor analítico	**Recomendación para AR y EPI-ES**	**Recomendación para ACG**
1 a 3 veces por encima del LSN	Se debe modificar la dosis de los FARME si corresponde Para incrementos constantes en este intervalo: • En el caso de los pacientes que reciben ACTEMRA para administración intravenosa, se debe reducir la dosis a 4 mg por kg o interrumpir la administración de ACTEMRA hasta que el nivel de ALT o AST se haya normalizado • En el caso de los pacientes que reciben ACTEMRA para administración subcutánea, se debe reducir la frecuencia de administración a dos veces por semana o interrumpir la administración hasta que el nivel de ALT o AST se haya normalizado. Se debe reanudar la administración de ACTEMRA con una frecuencia de una vez cada dos semanas e incrementar la frecuencia a una vez por semana según sea clínicamente adecuado.	Se debe modificar la dosis de los agentes inmunomoduladores si corresponde Para incrementos constantes en este intervalo: • En el caso de los pacientes que reciben ACTEMRA para administración intravenosa, se debe interrumpir la administración de ACTEMRA hasta que el nivel de ALT o AST se haya normalizado • En el caso de los pacientes que reciben ACTEMRA para administración subcutánea, se debe reducir la frecuencia de la administración a dos veces por semana o interrumpir la administración hasta que el nivel de ALT o AST se haya normalizado. Se debe reanudar la administración de ACTEMRA con una frecuencia de una vez cada dos semanas e incrementar la frecuencia a una vez por semana según sea clínicamente adecuado
3 a 5 veces por encima del LSN (confirmado mediante repetición de análisis)	Se debe interrumpir la administración de ACTEMRA hasta que el valor sea inferior a 3 veces el LSN y se deben seguir las recomendaciones anteriores para valores de 1 a 3 veces por encima del LSN En el caso de incrementos constantes por encima de 3 veces el LSN, se debe suspender la administración de ACTEMRA	Se debe interrumpir la administración de ACTEMRA hasta que el valor sea inferior a 3 veces el LSN y se deben seguir las recomendaciones anteriores para valores de 1 a 3 veces por encima del LSN En el caso de incrementos constantes por encima de 3 veces el LSN, se debe suspender la administración de ACTEMRA
5 veces por encima del LSN	Se debe suspender la administración de ACTEMRA	Se debe suspender la administración de ACTEMRA

Recuento absoluto de neutrófilos (RAN) bajo *(consulte la sección Advertencias y precauciones [5.4])*		
Valor analítico (células por mm^3)	**Recomendación para AR y EPI-ES**	**Recomendación para ACG**
RAN superior a 1000	Se debe mantener la dosis	Se debe mantener la dosis
RAN de 500 a 1000	Se debe interrumpir la administración de ACTEMRA Cuando el RAN sea superior a 1000 células por mm^3: • En el caso de los pacientes que reciben ACTEMRA para administración intravenosa, se debe reanudar la administración de ACTEMRA con una dosis de 4 mg por kg e incrementar a 8 mg por kg según sea clínicamente adecuado • En el caso de los pacientes que reciben ACTEMRA para administración subcutánea, se debe reanudar la administración de ACTEMRA con una frecuencia de una vez cada dos semanas e incrementar la frecuencia a una vez por semana según sea clínicamente adecuado	Se debe interrumpir la administración de ACTEMRA Cuando el RAN sea superior a 1000 células por mm^3: • En el caso de los pacientes que reciben ACTEMRA para administración intravenosa, se debe reanudar la administración de ACTEMRA con una dosis de 6 mg por kg • En el caso de los pacientes que reciben ACTEMRA para administración subcutánea, se debe reanudar la administración de ACTEMRA con una frecuencia de una vez cada dos semanas e incrementar la frecuencia a una vez por semana según sea clínicamente adecuado
RAN inferior a 500	Se debe suspender la administración de ACTEMRA	Se debe suspender la administración de ACTEMRA

Recuento de trombocitos bajo *(consulte la sección Advertencias y precauciones [5.4])*		
Valor analítico (células por mm^3)	**Recomendación para AR y EPI-ES**	**Recomendación para ACG**
De 50,000 a 100,000	Se debe interrumpir la administración de ACTEMRA Cuando el recuento de trombocitos sea superior a 100,000 células por mm^3: • En el caso de los pacientes que reciben ACTEMRA para administración intravenosa, se debe reanudar la administración de ACTEMRA con una dosis de 4 mg por kg e incrementar a 8 mg por kg según sea clínicamente adecuado • En el caso de los pacientes que reciben ACTEMRA para administración subcutánea, se debe reanudar la administración de ACTEMRA con una frecuencia de semana de por medio e incrementar la frecuencia a cada semana según sea clínicamente adecuado	Se debe interrumpir la administración de ACTEMRA Cuando el recuento de trombocitos sea superior a 100,000 células por mm^3: • En el caso de los pacientes que reciben ACTEMRA para administración intravenosa, se debe reanudar la administración de ACTEMRA con una dosis de 6 mg por kg • En el caso de los pacientes que reciben ACTEMRA para administración subcutánea, se debe reanudar la administración de ACTEMRA con una frecuencia de una vez cada dos semanas e incrementar la frecuencia a una vez por semana según sea clínicamente adecuado
Inferior a 50,000	Se debe suspender la administración de ACTEMRA	Se debe suspender la administración de ACTEMRA

Artritis idiopática juvenil poliarticular y sistémica

No se realizaron estudios sobre la reducción de la dosis de ACTEMRA en poblaciones con AIJ poliarticular y sistémica. Se recomienda interrumpir la dosis de ACTEMRA en caso de alteraciones en el nivel de enzimas hepáticas, recuentos de neutrófilos bajos y recuentos de trombocitos bajos en pacientes con AIJ poliarticular y sistémica a niveles similares a los que se especificaron anteriormente para pacientes con AR y ACG. Si corresponde, se debe modificar la dosis o detener la administración de metotrexato u otros medicamentos concomitantes e interrumpir la administración de ACTEMRA hasta que se haya evaluado la situación clínica. En los casos de pacientes con AIJ poliarticular y sistémica, la decisión de suspender la administración de ACTEMRA debido a alteraciones en los valores analíticos debe basarse en la evaluación médica del paciente específico.

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

Infusión intravenosa

Inyección: 80 mg/4 ml, 200 mg/10 ml, 400 mg/20 ml como solución transparente, de incolora a amarilla clara, en ampollas de dosis única de 20 mg/ml para una mayor dilución antes de la infusión intravenosa.

Inyección subcutánea

Inyección: 162 mg/0.9 ml como solución transparente, de incolora a ligeramente amarillenta, en una jeringa prellenada de dosis única o un autoinyector ACTPen® prellenado de dosis única.

4 CONTRAINDICACIONES

ACTEMRA está contraindicado para pacientes con hipersensibilidad conocida a ACTEMRA *(consulte la sección Advertencias y precauciones [5.6])*.

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Infecciones graves

Se registraron casos de infecciones graves y a veces mortales debido a patógenos bacterianos, micobacterianos, micóticos invasivos, virales, protozoicos u otros patógenos oportunistas en pacientes que recibían inmunodepresores, incluido ACTEMRA. Entre las infecciones graves más comunes se incluyeron neumonía, infecciones urinarias, celulitis, herpes zóster, gastroenteritis, diverticulitis, sepsis y artritis bacteriana *(consulte la sección Reacciones adversas [6.1]).* Entre las infecciones oportunistas, se registraron casos de tuberculosis, criptococo, aspergilosis, candidosis y neumocistosis con la administración de ACTEMRA. También podrían presentarse otras infecciones graves, que no se registraron en los estudios clínicos (p. ej., histoplasmosis, coccidioidomicosis, listeriosis). Los pacientes presentaron una enfermedad diseminada en lugar de localizada y con frecuencia estaban tomando inmunodepresores concomitantes, como metotrexato o corticosteroides, lo que, además de la artritis reumatoide, podría predisponerlos a contraer infecciones.

No se debe administrar ACTEMRA a los pacientes con una infección activa, incluidas las infecciones localizadas. Se deben considerar los riesgos y beneficios del tratamiento antes de iniciar la administración de ACTEMRA en pacientes:

- con infecciones crónicas o recurrentes;
- que han estado expuestos a la tuberculosis;
- con antecedentes de infección grave u oportunista;
- que han viajado o residido en zonas endémicas de tuberculosis o micosis; o
- con afecciones subyacentes que podrían predisponerlos a contraer infecciones.

Se debe hacer un seguimiento riguroso de los pacientes para detectar la presencia de signos y síntomas de infección durante y después del tratamiento con ACTEMRA, ya que los signos y síntomas de inflamación aguda podrían verse atenuados debido a la inhibición de los reactantes de fase aguda *(consulte las secciones Posología y administración [2.8], Reacciones adversas [6.1] e Información de asesoramiento para el paciente [17]).*

Se debe interrumpir la administración de ACTEMRA si el paciente contrae una infección grave, una infección oportunista o sepsis. El paciente que contrae una infección nueva durante el tratamiento con ACTEMRA debe someterse inmediatamente a un estudio completo de diagnóstico adecuado para un paciente inmunodeprimido, iniciar un tratamiento adecuado con antibióticos y estar bajo seguimiento riguroso.

COVID-19

En pacientes con COVID-19, se debe controlar la aparición de signos y síntomas de nuevas infecciones durante y después del tratamiento con ACTEMRA. Hay poca información sobre el uso de ACTEMRA en pacientes que presentan COVID-19 e infecciones graves concomitantes activas. Se deben considerar los riesgos y los beneficios del tratamiento con ACTEMRA en pacientes con COVID-19 y otras infecciones simultáneas.

Tuberculosis

Se debe examinar a los pacientes para detectar factores de riesgo de tuberculosis e infecciones latentes antes de iniciar la administración de ACTEMRA. En pacientes con COVID-19, no es necesario realizar pruebas para detectar infecciones latentes antes de iniciar el tratamiento con ACTEMRA.

Se debe considerar la administración de un tratamiento antituberculoso antes de iniciar la administración de ACTEMRA en pacientes con antecedentes de tuberculosis latente o activa en quienes no se puede confirmar un tratamiento adecuado y en pacientes que dieron negativo en la prueba de tuberculosis latente, pero que presentan factores de riesgo de infección por tuberculosis. Se recomienda consultar con un médico con experiencia en el tratamiento de la tuberculosis para que brinde asesoramiento a la hora de decidir si corresponde iniciar un tratamiento antituberculoso para un paciente específico.

Se debe realizar un seguimiento riguroso de los pacientes para detectar la presencia de signos y síntomas de tuberculosis, incluidos los pacientes que han dado negativo en la prueba de tuberculosis latente antes de iniciar el tratamiento.

La incidencia de la tuberculosis en los programas de desarrollo clínico a nivel mundial es del 0.1%. Los pacientes con tuberculosis latente deben recibir un tratamiento antimicobacteriano estándar antes de iniciar la administración de ACTEMRA.

Reactivación viral

Se registraron casos de reactivación viral con tratamientos biológicos con inmunodepresores y se observaron casos de agravamiento del herpes zóster en estudios clínicos con ACTEMRA. No se observaron casos de reactivación de la hepatitis B en los ensayos; sin embargo, se excluyeron aquellos pacientes que dieron positivo en las pruebas de detección de la hepatitis.

5.2 Perforaciones gastrointestinales

Se registraron casos de perforación gastrointestinal en los ensayos clínicos, principalmente como complicaciones de diverticulitis en pacientes que recibieron tratamiento con ACTEMRA. Se debe hacer un uso cuidadoso de ACTEMRA en aquellos pacientes que presentan mayor riesgo de perforación gastrointestinal. Se debe evaluar inmediatamente a los pacientes que presenten fiebre, síntomas abdominales de reciente aparición y cambios en los hábitos de evacuación intestinal a fin de detectar de manera temprana una perforación gastrointestinal *(consulte la sección Reacciones adversas [6.1]).*

5.3 Hepatotoxicidad

Se han observado casos graves de lesión hepática en pacientes que recibieron ACTEMRA para administración intravenosa o subcutánea. Algunos de estos casos requirieron un trasplante hepático o produjeron la muerte. El tiempo transcurrido hasta la aparición de la lesión osciló entre meses y años después del tratamiento inicial con tocilizumab. Mientras que la mayoría de los casos presentaron considerables aumentos de transaminasas (>5 veces el LSN), algunos casos presentaron signos o síntomas de disfunción hepática y solo un aumento leve de transaminasas.

En ensayos clínicos aleatorizados, el tratamiento con ACTEMRA se asoció con una mayor incidencia de niveles elevados de transaminasas *(consulte la sección Reacciones adversas [6.1, 6.2, 6.6, 6.8]).* Se observó una mayor frecuencia y magnitud de estos niveles elevados cuando se administraron medicamentos potencialmente hepatotóxicos (p. ej., metotrexato) en combinación con ACTEMRA.

Para los pacientes con artritis reumatoide (AR), arteritis de células gigantes (ACG) y enfermedad pulmonar intersticial asociada a la esclerosis sistémica (EPI-ES), se debe obtener un hepatograma (alanina aminotransferasa [ALT], aspartato aminotransferasa [AST], fosfatasa alcalina y bilirrubina total) antes de iniciar el tratamiento con ACTEMRA, cada 4 a 8 semanas después del inicio del tratamiento durante los primeros 6 meses y cada 3 meses a partir de entonces. No se recomienda iniciar el tratamiento con ACTEMRA en pacientes con AR, ACG o EPI-ES con niveles elevados de transaminasas ALT o AST superiores a 1.5 veces el LSN. Se debe suspender la administración de ACTEMRA en pacientes que presentan niveles elevados de ALT o AST superiores a 5 veces el LSN. Para obtener información sobre las modificaciones recomendadas según los aumentos de los niveles de transaminasas, *consulte la sección Posología y administración (2.11).*

Los pacientes hospitalizados con COVID-19 pueden tener niveles elevados de ALT o AST. La insuficiencia multiorgánica con afectación hepática se reconoce como una complicación de COVID-19 grave. La decisión de administrar ACTEMRA debe buscar un equilibrio entre los posibles beneficios de tratar la COVID-19 y los posibles riesgos de un tratamiento agudo con ACTEMRA. No se recomienda iniciar el tratamiento con ACTEMRA en pacientes con COVID-19 que tengan niveles elevados de ALT o AST que superen 10 veces el LSN. Se deben controlar los niveles de ALT y AST durante el tratamiento.

Se debe realizar un hepatograma de inmediato si el paciente presenta síntomas que pueden indicar lesión hepática, como fatiga, anorexia, molestias en la región abdominal superior derecha, orina turbia o ictericia. En este contexto clínico, si se observan anomalías en los resultados del hepatograma del paciente (p. ej., ALT superior a tres veces el límite superior del intervalo de referencia, bilirrubina total sérica superior a dos veces el límite superior del intervalo de referencia), se debe interrumpir el tratamiento con ACTEMRA e investigar la causa probable. Solo se debe reiniciar la administración de ACTEMRA en pacientes con otras causas que expliquen las anomalías en el hepatograma, una vez que se normalicen los valores.

Se observa una tendencia similar de niveles elevados de enzimas hepáticas con ACTEMRA en las poblaciones con AIJ poliarticular y sistémica. Se debe realizar un hepatograma de control al momento de la segunda administración y, a partir de entonces, cada 4 a 8 semanas en pacientes con AIJ poliarticular y cada 2 a 4 semanas en pacientes con AIJ sistémica.

5.4 Cambios en los parámetros de laboratorio

Pacientes con artritis reumatoide, arteritis de células gigantes, enfermedad pulmonar intersticial asociada a la esclerosis sistémica y enfermedad por coronavirus de 2019

Neutropenia

El tratamiento con ACTEMRA estuvo asociado a una mayor incidencia de neutropenia. Rara vez se registraron infecciones asociadas a una neutropenia relacionada con el tratamiento en los estudios de extensión a largo plazo y en la experiencia clínica posmarketing.

- No se recomienda iniciar el tratamiento con ACTEMRA en pacientes con AR, ACG y EPI-ES que tengan un recuento de neutrófilos bajo; es decir, un recuento absoluto de neutrófilos (RAN) inferior a 2000 por mm^3. No se recomienda realizar el tratamiento en pacientes que presenten un recuento absoluto de neutrófilos inferior a 500 por mm^3.
- Se deben controlar los neutrófilos entre las 4 y las 8 semanas posteriores al inicio del tratamiento y cada 3 meses a partir de entonces *(consulte la sección Farmacología clínica [12.2]).* Para obtener información sobre las modificaciones recomendadas según el RAN, *consulte la sección Posología y administración (2.11).*
- No se recomienda iniciar el tratamiento con ACTEMRA en pacientes con COVID-19 que tengan un RAN inferior a 1000 por mm^3. Se deben controlar los neutrófilos.

Trombocitopenia

El tratamiento con ACTEMRA estuvo asociado a una reducción en el recuento de trombocitos. La disminución de los trombocitos relacionada con el tratamiento no estuvo asociada a hemorragias graves en los ensayos clínicos *(consulte la sección Reacciones adversas [6.1, 6.2]).*

- No se recomienda iniciar el tratamiento con ACTEMRA en pacientes con AR, ACG y EPI-ES que tengan un recuento de trombocitos inferior a 100,000 por mm^3. No se recomienda realizar el tratamiento en pacientes que presenten una cifra de trombocitos inferior a 50,000 por mm^3.
- Se deben controlar los trombocitos entre las 4 y las 8 semanas posteriores al inicio del tratamiento y cada 3 meses a partir de entonces. Para obtener información sobre las modificaciones recomendadas según los recuentos de trombocitos, *consulte la sección Posología y administración (2.11).*
- No se recomienda el tratamiento en pacientes con COVID-19 que tengan un recuento de trombocitos inferior a 50,000 por mm^3. Se deben controlar los trombocitos.

Niveles elevados de enzimas hepáticas

Consulte la sección 5.3, Hepatotoxicidad. Para obtener información sobre las modificaciones recomendadas, *consulte la sección Posología y administración (2.11)*

Alteraciones en los niveles de lípidos

El tratamiento con ACTEMRA estuvo asociado a incrementos en los parámetros de los lípidos, como colesterol total, triglicéridos, colesterol LDL o colesterol HDL *(consulte la sección Reacciones adversas [6.1, 6.2]).*

- Se deben evaluar los parámetros de los lípidos aproximadamente entre las 4 y las 8 semanas posteriores al inicio del tratamiento con ACTEMRA.
- Posteriormente, se debe hacer un seguimiento de los pacientes según las pautas clínicas (p. ej., el Programa Nacional de Educación sobre el Colesterol [NCEP]) para el tratamiento de la hiperlipidemia.

Pacientes con artritis idiopática juvenil poliarticular y sistémica

Se observa una tendencia similar de niveles elevados de enzimas hepáticas, recuento de neutrófilos bajo, recuento de trombocitos bajo y niveles elevados de lípidos con el tratamiento con ACTEMRA en las poblaciones con AIJ poliarticular y sistémica. Se deben controlar los valores de neutrófilos, trombocitos, ALT y AST al momento de la segunda administración y, a partir de entonces, cada 4 a 8 semanas en los pacientes con AIJ poliarticular y cada 2 a 4 semanas en los pacientes con AIJ sistémica. Se deben controlar los niveles de lípidos como se menciona anteriormente para seguir las indicaciones aprobadas para la administración en adultos *(consulte la sección Posología y administración [2.11]).*

5.5 Inmunodepresión

Se desconoce el efecto del tratamiento con ACTEMRA en la formación de neoplasias, pero se observaron casos de neoplasia en los estudios clínicos *(consulte la sección Reacciones adversas [6.1]).* ACTEMRA es un inmunodepresor y el tratamiento con inmunodepresores podría incrementar el riesgo de neoplasias.

5.6 Reacciones de hipersensibilidad, incluida la anafilaxia

Se registraron casos de reacciones de hipersensibilidad, incluida la anafilaxia, en relación con la administración de ACTEMRA y reacciones anafilácticas con desenlace mortal con la administración de ACTEMRA como infusión intravenosa. Se registraron casos de anafilaxia y otras reacciones de hipersensibilidad que requirieron la suspensión del tratamiento en un 0.1% de los pacientes (3 de 2644) en ensayos controlados de 6 meses de duración con ACTEMRA para administración intravenosa, en un 0.2% de los pacientes (8 de 4009) en la población de AR con exposición total a la administración intravenosa, en un 0.7% de los pacientes (8 de 1068) en ensayos de AR controlados de 6 meses de duración con administración subcutánea y en un 0.7% de los pacientes (10 de 1465) en la población con exposición total a la administración subcutánea. En el ensayo controlado con pacientes con AIJ sistémica que recibieron ACTEMRA para administración intravenosa, 1 de 112 pacientes (0.9%) presentó reacciones de hipersensibilidad que requirieron la suspensión del tratamiento. En el ensayo controlado con pacientes con AIJ poliarticular que recibieron ACTEMRA para administración intravenosa, 0 de 188 pacientes (0%) de la población con exposición total a ACTEMRA presentó reacciones de hipersensibilidad que requirieron la suspensión del tratamiento. Entre las reacciones que requirieron la suspensión del tratamiento, se incluyeron el eritema generalizado, la erupción cutánea y la urticaria. Las reacciones que se presentaron en los sitios de la inyección se clasificaron por separado *(consulte la sección Reacciones adversas [6]).*

En el contexto posmarketing, se registraron reacciones de hipersensibilidad, incluidas la anafilaxia y la muerte, en pacientes que recibieron tratamiento con una variedad de dosis de ACTEMRA para administración intravenosa, con o sin tratamientos concomitantes. Las reacciones adversas se registraron en pacientes que recibían medicación previa. Los eventos de hipersensibilidad, incluida la anafilaxia, han ocurrido con o sin reacciones de hipersensibilidad anteriores y tan pronto como en la primera infusión de ACTEMRA *(consulte la sección Reacciones adversas [6.12]).* Asimismo, se registraron casos de reacciones cutáneas graves, incluidas reacciones a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS, por sus siglas en inglés), en pacientes con afecciones autoinflamatorias tratados con ACTEMRA.

Solo un profesional de la salud con el apoyo médico adecuado para controlar la anafilaxia debe infundir ACTEMRA para administración intravenosa. En el caso de la inyección subcutánea de ACTEMRA, se debe recomendar a los pacientes que busquen atención médica inmediata si manifiestan cualquier síntoma de una reacción de hipersensibilidad. Si se produce una reacción de hipersensibilidad, se debe suspender la administración de ACTEMRA, tratar inmediatamente y hacer un seguimiento hasta que los signos y síntomas se resuelvan.

5.7 Trastornos desmielinizantes

Se desconoce el impacto del tratamiento con ACTEMRA en los trastornos desmielinizantes, pero se registraron casos aislados de esclerosis múltiple y polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica en estudios clínicos de AR. Se debe controlar a los pacientes para detectar signos y síntomas que podrían sugerir la presencia de trastornos desmielinizantes. El médico prescriptor debe ser cauto al considerar el uso de ACTEMRA en pacientes con trastornos desmielinizantes preexistentes o de reciente aparición.

5.8 Enfermedad hepática activa e insuficiencia hepática

No se recomienda el tratamiento con ACTEMRA en los pacientes con enfermedad hepática activa o insuficiencia hepática *(consulte las secciones Reacciones adversas [6.1] y Uso en poblaciones específicas [8.6]).*

5.9 Vacunas

Se debe evitar el uso de vacunas elaboradas con microbios vivos de manera simultánea con ACTEMRA, ya que no se ha determinado la seguridad clínica. No se dispone de datos sobre la trasmisión secundaria de infección de personas que reciben vacunas elaboradas con microbios vivos a pacientes que reciben ACTEMRA.

No se dispone de datos sobre la eficacia de las vacunas en los pacientes que reciben ACTEMRA. Debido a que la inhibición de IL-6 puede interferir en la respuesta inmunitaria normal a nuevos antígenos, se recomienda que todos los pacientes, especialmente los niños o adultos mayores, si fuera posible, estén al día con todas las vacunas de acuerdo con las pautas de vacunación vigentes antes de iniciar el tratamiento con ACTEMRA. El intervalo entre la aplicación de vacunas elaboradas con microbios vivos y el inicio del tratamiento con ACTEMRA debe ser acorde con las pautas de vacunación vigentes con respecto a inmunodepresores.

6 REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas graves se describen en otra parte en la etiqueta:

- Infecciones graves *(consulte la sección Advertencias y precauciones [5.1])*
- Perforaciones gastrointestinales *(consulte la sección Advertencias y precauciones [5.2])*
- Parámetros de laboratorio *(consulte la sección Advertencias y precauciones [5.4])*
- Inmunodepresión *(consulte la sección Advertencias y precauciones [5.5])*
- Reacciones de hipersensibilidad, incluida la anafilaxia *(consulte la sección Advertencias y precauciones [5.6])*
- Trastornos desmielinizantes *(consulte la sección Advertencias y precauciones [5.7])*
- Enfermedad hepática activa e insuficiencia hepática *(consulte la sección Advertencias y precauciones [5.8])*

Debido a que los estudios clínicos se realizan bajo una gran variedad de condiciones diferentes, las tasas de reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de un medicamento no se pueden comparar directamente con las tasas en los estudios clínicos de otro medicamento, y podrían no predecir las tasas observadas en una población más amplia de pacientes en la práctica clínica.

6.1 Experiencia en ensayos clínicos con ACTEMRA para administración intravenosa en pacientes con artritis reumatoide (ACTEMRA-IV)

Los datos de ACTEMRA-IV en pacientes con artritis reumatoide (AR) incluyen 5 estudios doble ciego, controlados y multicéntricos. En estos estudios, los pacientes recibieron dosis de 8 mg por kg de ACTEMRA-IV como monoterapia (288 pacientes), 8 mg por kg de ACTEMRA-IV en combinación con medicamentos FARME (incluido el metotrexato) (1582 pacientes) o 4 mg por kg de ACTEMRA-IV en combinación con metotrexato (774 pacientes).

La población con exposición total incluye a todos los pacientes en los estudios de registro que recibieron al menos una dosis de ACTEMRA-IV. De los 4009 pacientes en esta población, 3577 recibieron tratamiento durante al menos 6 meses, 3309 durante al menos un año, 2954 durante al menos 2 años y 2189 durante 3 años.

Todos los pacientes en estos estudios tenían artritis reumatoide activa de moderada a grave. La población del estudio tenía una edad promedio de 52 años, de la cual el 82% eran mujeres y el 74% era de raza blanca.

Las reacciones adversas graves más comunes fueron infecciones graves *(consulte la sección Advertencias y precauciones [5.1])*. Las reacciones adversas que se registraron con más frecuencia en los estudios controlados hasta las 24 semanas (que se observaron en al menos el 5% de los pacientes que recibieron tratamiento con ACTEMRA-IV como monoterapia o en combinación con FARME) fueron infecciones de las vías respiratorias superiores, nasofaringitis, cefalea, hipertensión y aumento de ALT.

La proporción de los pacientes que suspendieron el tratamiento como consecuencia de las reacciones adversas durante los estudios con enmascaramiento doble y controlados con placebo fue del 5% para los pacientes que recibían ACTEMRA-IV y del 3% para los pacientes que recibían tratamiento con placebo. Las reacciones adversas más comunes que requirieron que se suspendiera la administración de ACTEMRA-IV fueron el aumento de los valores de las transaminasas hepáticas (según los requisitos del protocolo) y las infecciones graves.

Infecciones generales

En los estudios clínicos controlados de 24 semanas, la tasa de infecciones en el grupo de ACTEMRA-IV como monoterapia fue de 119 eventos cada 100 años-paciente y fue similar en el grupo de monoterapia con metotrexato. La tasa de infecciones en el grupo de 4 mg por kg y 8 mg por kg de ACTEMRA-IV más FARME fue de 133 y 127 eventos cada 100 años-paciente, respectivamente, en comparación con 112 eventos cada 100 años-paciente en el grupo de placebo más FARME. Las infecciones que se registraron con más frecuencia (en un 5% al 8% de pacientes) fueron las infecciones de las vías respiratorias superiores y la nasofaringitis.

La tasa general de infecciones con ACTEMRA-IV en la población con exposición total siguió siendo coherente con las tasas en los períodos controlados de los estudios.

Infecciones graves

En los estudios clínicos controlados de 24 semanas, la tasa de infecciones graves en el grupo de ACTEMRA-IV como monoterapia fue de 3.6 cada 100 años-paciente, en comparación con 1.5 cada 100 años-paciente en el grupo de metotrexato. La tasa de infecciones graves en el grupo de 4 mg por kg y 8 mg por kg de ACTEMRA-IV más FARME fue de 4.4 y 5.3 eventos cada 100 años-paciente, respectivamente, en comparación con 3.9 eventos cada 100 años-paciente en el grupo de placebo más FARME.

En la población con exposición total, la tasa general de infecciones graves siguió siendo coherente con las tasas observadas en los períodos controlados de los estudios. Las infecciones graves más comunes incluyeron neumonía, infecciones urinarias, celulitis, herpes zóster, gastroenteritis, diverticulitis, sepsis y artritis bacteriana. Se registraron casos de infecciones oportunistas *(consulte la sección Advertencias y precauciones [5.1])*.

En el estudio de investigación de resultados cardiovasculares WA25204, la proporción de infecciones graves en el grupo que recibía 8 mg/kg de ACTEMRA por vía intravenosa cada 4 semanas, con o sin FARME, fue de 4.5 cada 100 años-paciente, y la proporción en el grupo que recibía 50 mg de etanercept semanalmente por vía subcutánea, con o sin FARME, fue de 3.2 cada 100 años-paciente *(consulte la sección Estudios clínicos [14.1]).*

Perforaciones gastrointestinales

En los estudios clínicos controlados de 24 semanas, la tasa general de perforación gastrointestinal fue de 0.26 eventos cada 100 años-paciente con el tratamiento con ACTEMRA-IV.

En la población con exposición total, la tasa general de perforación gastrointestinal siguió siendo coherente con las tasas en los períodos controlados de los estudios. Los casos de perforación gastrointestinal se registraron principalmente como complicaciones de diverticulitis, incluidas la peritonitis purulenta generalizada, la perforación gastrointestinal baja, la fístula y el absceso. La mayoría de los pacientes que presentaron perforaciones gastrointestinales tomaban antinflamatorios no esteroideos (AINE), corticosteroides o metotrexato simultáneamente *(consulte la sección Advertencias y precauciones [5.2]).* Se desconoce la contribución relativa de estos medicamentos concomitantes en comparación con ACTEMRA-IV en el desarrollo de perforaciones gastrointestinales.

Reacciones a la infusión

En los estudios clínicos controlados de 24 semanas, se registraron reacciones adversas asociadas con la infusión (que se manifestaron durante la infusión o en un plazo de 24 horas desde el inicio de la infusión) en el 8% y el 7% de los pacientes en el grupo de 4 mg por kg y 8 mg por kg de ACTEMRA-IV más FARME, respectivamente, en comparación con el 5% de los pacientes en el grupo de placebo más FARME. El evento que se registró con más frecuencia con las dosis de 4 mg por kg y de 8 mg por kg durante la infusión fue hipertensión (1% para ambas dosis), mientras que los eventos que se registraron con más frecuencia en un plazo de 24 horas luego de finalizar la infusión fueron cefalea (1% para ambas dosis) y reacciones cutáneas (1% para ambas dosis), incluidas erupción, prurito y urticaria. Estos eventos no limitaron el tratamiento.

Anafilaxia

Se registraron reacciones de hipersensibilidad que requirieron que se suspendiera el tratamiento, incluida la anafilaxia, asociadas con la administración de ACTEMRA-IV en el 0.1% (3 de 2644) de la población de los ensayos controlados de 24 semanas y en el 0.2% (8 de 4009) de la población con exposición total. Generalmente, estas reacciones se observaron durante la segunda a cuarta infusión de ACTEMRA-IV. Debe disponerse de tratamiento médico adecuado para su uso inmediato en caso de una reacción de hipersensibilidad grave *(consulte la sección Advertencias y precauciones [5.6]).*

Alteraciones en los valores analíticos

Neutropenia

En los estudios clínicos controlados de 24 semanas, se observaron disminuciones en los recuentos de neutrófilos por debajo de 1000 por mm^3 en el 1.8% y el 3.4% de los pacientes en el grupo de 4 mg por kg y 8 mg por kg de ACTEMRA-IV más FARME, respectivamente, en comparación con el 0.1% de los pacientes en el grupo de placebo más FARME. Aproximadamente la mitad de los casos con un RAN inferior a 1000 por mm^3 se manifestaron en un plazo de 8 semanas desde el inicio del tratamiento. Se observaron disminuciones en los recuentos de neutrófilos por debajo de 500 por mm^3 en el 0.4% y el 0.3% de los pacientes en el grupo de 4 mg por kg y 8 mg por kg de ACTEMRA-IV más FARME, respectivamente, en comparación con el 0.1% de los pacientes en el grupo de placebo más FARME. No hubo una relación clara entre las disminuciones de los neutrófilos por debajo de 1000 por mm^3 y la manifestación de infecciones graves.

En la población con exposición total, el patrón y la incidencia de las disminuciones en los recuentos de neutrófilos siguieron siendo coherentes con lo que se observó en los estudios clínicos controlados de 24 semanas *(consulte la sección Advertencias y precauciones [5.4]).*

Trombocitopenia

En los estudios clínicos controlados de 24 semanas, se observaron disminuciones en los recuentos de trombocitos por debajo de 100,000 por mm^3 en el 1.3% y el 1.7% de los pacientes en el grupo de 4 mg por kg y 8 mg por kg de ACTEMRA-IV más FARME, respectivamente, en comparación con el 0.5% de los pacientes en el grupo de placebo más FARME, sin hemorragias asociadas.

En la población con exposición total, el patrón y la incidencia de las disminuciones en los recuentos de trombocitos siguieron siendo coherentes con lo que se observó en los estudios clínicos controlados de 24 semanas *(consulte la sección Advertencias y precauciones [5.4]).*

Niveles elevados de enzimas hepáticas

En la **Tabla 1**, se resumen las alteraciones en los niveles de enzimas hepáticas. En los pacientes que presentaron niveles elevados de enzimas hepáticas, la modificación de la pauta posológica del tratamiento, tal como la reducción de la dosis de los FARME concomitantes, la interrupción de ACTEMRA-IV o la reducción de la dosis de ACTEMRA-IV, dio como resultado una disminución o normalización de los niveles de enzimas hepáticas *(consulte la sección Posología y administración [2.11])*. Estos niveles elevados no estuvieron asociados a aumentos en la bilirrubina directa de trascendencia clínica ni estuvieron asociados a evidencia clínica de hepatitis o insuficiencia hepática *(consulte la sección Advertencias y precauciones [5.3, 5.4]).*

Tabla 1 Incidencia de las alteraciones en los niveles de enzimas hepáticas en el período controlado de 24 semanas de los estudios I a V*

	8 mg por kg de ACTEMRA COMO MONOTERAPIA **N = 288 (%)**	**Metotrexato** **N = 284 (%)**	**4 mg por kg de ACTEMRA + FARME** **N = 774 (%)**	**8 mg por kg de ACTEMRA + FARME** **N = 1582 (%)**	**Placebo + FARME** **N = 1170 (%)**
AST (U/L)					
> LSN hasta 3 veces el LSN	22	26	34	41	17
> 3 veces el LSN hasta 5 veces el LSN	0.3	2	1	2	0.3
> 5 veces el LSN	0.7	0.4	0.1	0.2	< 0.1
ALT (U/L)					
> LSN hasta 3 veces el LSN	36	33	45	48	23
> 3 veces el LSN hasta 5 veces el LSN	1	4	5	5	1
> 5 veces el LSN	0.7	1	1.3	1.5	0.3

LSN = Límite superior de la normalidad

*Para obtener una descripción de estos estudios, consulte la sección 14, Estudios clínicos.

En la población con exposición total, los niveles elevados de ALT y AST siguieron siendo coherentes con lo que se observó en los estudios clínicos controlados de 24 semanas.

En el estudio WA25204, de los 1538 pacientes con AR de moderada a grave *(consulte la sección Estudios clínicos [14.1])* que recibieron tratamiento con tocilizumab, se produjeron niveles elevados de ALT o AST > 3 veces el LSN en el 5.3% y el 2.2% de los pacientes, respectivamente. Se registró un evento grave de hepatitis medicamentosa con hiperbilirrubinemia en relación con tocilizumab.

Lípidos

Los niveles elevados de lípidos (colesterol total, LDL, HDL, triglicéridos) se evaluaron por primera vez a las 6 semanas después del inicio de la administración de ACTEMRA-IV en los ensayos clínicos controlados de 24 semanas. Se observaron aumentos en este momento que permanecieron estables a partir de entonces. En pocos casos, se observaron aumentos en los niveles de triglicéridos que superaron los 500 mg por dl. Se evaluaron los cambios en otros parámetros de los lípidos desde el inicio hasta la semana 24, los cuales se resumen a continuación:

- El nivel promedio de LDL aumentó 13 mg por dl en el grupo de 4 mg por kg de ACTEMRA más FARME, 20 mg por dl en el grupo de 8 mg por kg de ACTEMRA más FARME y 25 mg por dl en el grupo de 8 mg por kg de ACTEMRA como monoterapia.
- El nivel promedio de HDL aumentó 3 mg por dl en el grupo de 4 mg por kg de ACTEMRA más FARME, 5 mg por dl en el grupo de 8 mg por kg de ACTEMRA más FARME y 4 mg por dl en el grupo de 8 mg por kg de ACTEMRA como monoterapia.
- El cociente medio de LDL/HDL aumentó una media de 0.14 en el grupo de 4 mg por kg de ACTEMRA más FARME, 0.15 en el grupo de 8 mg por kg de ACTEMRA más FARME y 0.26 en el grupo de 8 mg por kg de ACTEMRA como monoterapia.
- Los cocientes de ApoB/ApoA1 se mantuvieron básicamente inalterados en los pacientes que recibieron tratamiento con ACTEMRA.

Los niveles de lípidos se elevaron en respuesta a los hipolipidemiantes.

En la población con exposición total, los niveles elevados en los parámetros de los lípidos siguieron siendo coherentes con lo que se observó en los ensayos clínicos controlados de 24 semanas.

Inmunogenicidad

Como ocurre con todas las proteínas terapéuticas, existe la posibilidad de inmunogenicidad. La detección de la producción de anticuerpos depende en gran medida de la sensibilidad y la especificidad del ensayo. Además, la incidencia observada de positividad en los anticuerpos (incluidos los anticuerpos neutralizantes) en un ensayo puede verse influenciada por varios factores, incluidos la metodología del ensayo, la manipulación de las muestras, el momento de recolección de las muestras, los medicamentos concomitantes y la enfermedad subyacente. Por estos motivos, la comparación de la incidencia de los anticuerpos de tocilizumab en los estudios descritos a continuación con la incidencia de los anticuerpos en otros estudios o con otros productos podría llevar a conclusiones erróneas.

En los estudios clínicos controlados de 24 semanas, se hicieron pruebas en un total de 2876 pacientes para detectar la presencia de anticuerpos contra el tocilizumab. Cuarenta y seis pacientes (2%) produjeron anticuerpos positivos contra el tocilizumab, de los cuales 5 manifestaron una reacción de hipersensibilidad asociada y significativa desde el punto de vista médico que hizo que tuvieran que retirarse del estudio. Treinta pacientes (1%) produjeron anticuerpos neutralizantes.

Neoplasias

Durante el período controlado de los estudios de 24 semanas, se diagnosticaron 15 neoplasias en pacientes que recibieron ACTEMRA-IV, en comparación con 8 neoplasias en pacientes de los grupos de control. La incidencia ajustada a la exposición fue similar en los grupos de ACTEMRA-IV (1.32 eventos cada 100 años-paciente) y en el grupo de placebo más FARME (1.37 eventos cada 100 años-paciente).

En la población con exposición total, la tasa de neoplasias siguió siendo coherente con la tasa observada en el período controlado de 24 semanas *(consulte la sección Advertencias y precauciones [5.5]).*

Otras reacciones adversas

En la **Tabla 2,** se resumen las reacciones adversas que se observaron en el 2% o más de los pacientes del grupo de 4 u 8 mg por kg de ACTEMRA-IV más FARME y al menos en el 1% más que aquellas observadas en los pacientes del grupo de placebo más FARME.

Tabla 2 Reacciones adversas que se observaron en al menos el 2% o más de los pacientes del grupo de 4 u 8 mg por kg de ACTEMRA más FARME y al menos en el 1% más que aquellas observadas en los pacientes del grupo de placebo más FARME

Población del estudio controlado de fase 3 de 24 semanas					
Término preferido	**8 mg por kg de ACTEMRA COMO MONOTERAPIA N = 288 (%)**	**Metotrexato N = 284 (%)**	**4 mg por kg de ACTEMRA + FARME N = 774 (%)**	**8 mg por kg de ACTEMRA + FARME N = 1582 (%)**	**Placebo + FARME N = 1170 (%)**
Infección de las vías respiratorias superiores	7	5	6	8	6
Nasofaringitis	7	6	4	6	4
Cefalea	7	2	6	5	3
Hipertensión	6	2	4	4	3
Aumento de ALT	6	4	3	3	1
Mareos	3	1	2	3	2
Bronquitis	3	2	4	3	3
Erupción	2	1	4	3	1
Úlcera bucal	2	2	1	2	1
Dolor abdominal superior	2	2	3	3	2
Gastritis	1	2	1	2	1
Aumento de transaminasa	1	5	2	2	1

Otras reacciones adversas infrecuentes y médicamente relevantes que se observaron con una incidencia inferior al 2% en los pacientes con artritis reumatoide que recibieron tratamiento con ACTEMRA-IV en los ensayos controlados fueron las siguientes:

Infecciones e infestaciones: herpes bucal simple
Trastornos gastrointestinales: estomatitis, úlcera gástrica
Pruebas complementarias: aumento de peso, aumento de la bilirrubina total
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático: leucopenia
Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración: edema periférico
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: disnea, tos
Trastornos oculares: conjuntivitis
Trastornos renales: nefrolitiasis
Trastornos endocrinos: hipotiroidismo

6.2 Experiencia en ensayos clínicos con ACTEMRA para administración subcutánea en pacientes con artritis reumatoide (ACTEMRA-SC)

Los datos de ACTEMRA-SC en pacientes con artritis reumatoide (AR) incluyen 2 estudios multicéntricos, controlados, con enmascaramiento doble. El estudio SC-I fue un estudio de ausencia de inferioridad que comparó la eficacia y seguridad de una dosis de 162 mg de tocilizumab administrada cada semana por vía subcutánea y una dosis de 8 mg/kg administrada por vía intravenosa cada cuatro semanas en 1262 participantes adultos con artritis reumatoide. El estudio SC-II fue un estudio de superioridad controlado con placebo que evaluó la seguridad y eficacia de una dosis de 162 mg de tocilizumab administrada cada dos semanas por vía subcutánea o de placebo en 656 pacientes. Todos los pacientes en ambos estudios recibieron FARME no biológicos de base.

La seguridad observada de ACTEMRA-SC para administración subcutánea fue coherente con el perfil de seguridad conocido de ACTEMRA para administración intravenosa, con la excepción de las reacciones en el sitio de la inyección, que fueron más comunes con ACTEMRA-SC en comparación con las inyecciones de placebo por vía subcutánea (grupo IV).

Reacciones en el sitio de la inyección
En el período de control de 6 meses, en el estudio SC-I, la frecuencia de las reacciones en el sitio de la inyección fue del 10.1% (64/631) y del 2.4% (15/631) para los grupos de ACTEMRA-SC administrado cada semana y de placebo administrado por vía subcutánea (grupo IV), respectivamente. En el estudio SC-II, la frecuencia de las reacciones en el sitio de la inyección fue del 7.1% (31/437) y del 4.1% (9/218) para los grupos de ACTEMRA-SC administrado cada dos semanas y de placebo, respectivamente. Estas reacciones en el sitio de la inyección (que incluyen eritema, prurito, dolor y hematoma) fueron de gravedad leve a moderada. La mayoría desaparecieron sin ningún tratamiento y no se tuvo que suspender la administración del medicamento por ninguna de ellas.

Inmunogenicidad
En el período de control de 6 meses en el estudio SC-I, el 0.8% (5/625) en el grupo de ACTEMRA-SC y el 0.8% (5/627) en el grupo de administración por vía intravenosa produjeron anticuerpos contra el tocilizumab; de estos, todos produjeron anticuerpos neutralizantes. En el estudio SC-II, el 1.6% (7/434) en el grupo de ACTEMRA-SC y el 1.4% (3/217) en el grupo de placebo produjeron anticuerpos contra el tocilizumab; de estos, el 1.4% (6/434) en el grupo de ACTEMRA-SC y el 0.5% (1/217) en el grupo de placebo también produjeron anticuerpos neutralizantes.

Se hicieron pruebas en un total de 1454 (>99%) pacientes que recibieron ACTEMRA-SC en el grupo de exposición total para detectar la presencia de anticuerpos contra el tocilizumab. Trece pacientes (0.9%) produjeron anticuerpos contra el tocilizumab y, de estos, 12 pacientes (0.8%) produjeron anticuerpos neutralizantes.

La tasa es coherente con la de la administración intravenosa previa. No se observó ninguna correlación entre la producción de anticuerpos y las reacciones adversas o la disminución de respuesta clínica.

Alteraciones en los valores analíticos

Neutropenia
En las pruebas de laboratorio de rutina para los ensayos clínicos controlados de 6 meses, se observó una disminución en el recuento de neutrófilos por debajo de 1×10^9/l en el 2.9% y el 3.7% de los pacientes que recibieron ACTEMRA-SC cada semana y cada dos semanas, respectivamente.

No hubo una relación clara entre las disminuciones de neutrófilos por debajo de 1×10^9/l y la manifestación de infecciones graves.

Trombocitopenia
En las pruebas de laboratorio de rutina para los ensayos clínicos controlados de 6 meses de ACTEMRA-SC, ninguno de los pacientes manifestó una disminución en el recuento de trombocitos a $\leq$ 50,000/mm^3.

Niveles elevados de enzimas hepáticas
En las pruebas de laboratorio de rutina para los ensayos clínicos controlados de 6 meses, se observaron niveles elevados de la ALT o AST $\geq$ 3 veces el LSN en el 6.5% y el 1.4% de los pacientes, respectivamente, que recibieron ACTEMRA-SC cada semana y en el 3.4% y el 0.7% de los pacientes que recibieron ACTEMRA-SC cada dos semanas.

Niveles elevados en los parámetros de los lípidos
En las pruebas de laboratorio de rutina para los ensayos clínicos de 6 meses de ACTEMRA-SC, el 19% de los pacientes con dosis semanales, el 19.6% de los pacientes con dosis administradas cada dos semanas y el 10.2% de los pacientes que recibieron placebo manifestaron niveles elevados continuos de colesterol total > 6.2 mmol/l (240 mg/dl), y el 9%, el 10.4% y el 5.1% de los pacientes que recibieron ACTEMRA-SC cada semana, cada dos semanas y placebo, respectivamente, manifestaron un aumento continuo en el nivel de LDL a 4.1 mmol/l (160 mg/dl).

6.3 Experiencia en ensayos clínicos con ACTEMRA para administración subcutánea en pacientes con arteritis de células gigantes (ACTEMRA-SC)

La seguridad de ACTEMRA (tocilizumab) para administración subcutánea se evaluó en un estudio (WA28119) de fase III con 251 pacientes con ACG. La duración total de años-paciente en la población de exposición total a ACTEMRA-SC con ACG fue de 138.5 años-paciente durante la fase del estudio controlada con placebo, doble ciego, de 12 meses. El perfil general de seguridad observado en los grupos de tratamiento con ACTEMRA-SC, por lo general, fue coherente con el perfil de seguridad conocido de ACTEMRA. Hubo una incidencia general más alta de infecciones en los pacientes con ACG en relación con los pacientes con AR. La tasa de eventos de infección/infección grave fue de 200.2/9.7 cada 100 años-paciente en el grupo de ACTEMRA-SC con dosis semanales y de 160.2/4.4 cada 100 años-paciente en el grupo de ACTEMRA-SC con dosis administradas cada dos semanas en comparación con 156.0/4.2 eventos cada 100 años-paciente en el grupo de placebo + reducción gradual de la dosis de prednisona hasta las 26 semanas y 210.2/12.5 eventos cada 100 años-paciente en el grupo de placebo + reducción gradual de la dosis hasta las 52 semanas.

6.4 Experiencia en ensayos clínicos con ACTEMRA para administración intravenosa en pacientes con arteritis de células gigantes (ACTEMRA-IV)

La seguridad de ACTEMRA-IV se evaluó en un estudio abierto de seguridad y farmacocinética/farmacodinámica en 24 pacientes con ACG que estaban en remisión recibiendo ACTEMRA-IV al momento de su inclusión. Los pacientes recibieron dosis de 7 mg/kg de ACTEMRA cada 4 semanas por 20 semanas, seguidas de dosis de 6 mg/kg cada 4 semanas por 20 semanas. La exposición total al tratamiento fue de 17.5 años-paciente. El perfil general de seguridad observado para la administración intravenosa de ACTEMRA en pacientes con ACG fue coherente con el perfil de seguridad conocido de ACTEMRA.

6.5 Experiencia en ensayos clínicos con ACTEMRA para administración subcutánea en pacientes con enfermedad pulmonar intersticial asociada a la esclerosis sistémica (ACTEMRA-SC)

Se evaluó la seguridad de ACTEMRA para administración subcutánea en dos estudios multicéntricos, doble ciego y controlados con placebo (WA29767 y WA27788). En el estudio de fase 3 WA29767, se asignó aleatoriamente a 212 pacientes con esclerosis sistémica (ES) para que recibieran 162 mg de tocilizumab administrado cada semana por vía subcutánea o bien un placebo durante 48 semanas, seguido de una administración abierta de 162 mg de tocilizumab por vía subcutánea cada semana durante otras 48 semanas. En el estudio de fase 2/3 WA27788, se asignó aleatoriamente a 87 pacientes para que recibieran 162 mg de tocilizumab administrado cada semana por vía subcutánea o bien un placebo durante 48 semanas, seguido de una administración abierta de 162 mg de tocilizumab por vía subcutánea cada semana durante otras 48 semanas.

El perfil de seguridad de ACTEMRA hasta la semana 48 en el estudio WA29767 fue comparable para los pacientes con EPI-ES y ES en general, y en ambos estudios fue coherente con el perfil de seguridad conocido de ACTEMRA.

Inmunogenicidad

En ambos estudios clínicos, WA29767 y WA27788, la incidencia de anticuerpos contra TCZ producidos por el tratamiento en la semana 96 fue baja (3 de 169 pacientes, o el 1.8%). Estos anticuerpos contra el medicamento fueron de potencial neutralizante y ninguno de los pacientes manifestó reacciones de hipersensibilidad.

6.6 Experiencia en ensayos clínicos con ACTEMRA para administración intravenosa en pacientes con artritis idiopática juvenil poliarticular (ACTEMRA-IV)

Se estudió la seguridad de ACTEMRA-IV en 188 niños de 2 a 17 años con AIJ poliarticular que tuvieron una respuesta clínica inadecuada o intolerancia al metotrexato. La exposición total de los pacientes en la población de exposición total a ACTEMRA-IV (definida como aquellos pacientes que recibieron al menos una dosis de ACTEMRA-IV) fue de 184.4 años-paciente. Al inicio, aproximadamente la mitad de los pacientes tomaban corticosteroides orales y casi el 80% tomaban metotrexato. En general, los tipos de reacciones farmacológicas adversas en los pacientes con AIJ poliarticular fueron coherentes con aquellos que se observaron en los pacientes con AR y AIJ sistémica *(consulte la sección Reacciones adversas [6.1 y 6.8]).*

Infecciones

La tasa de infecciones en la población de exposición total a ACTEMRA-IV fue de 163.7 cada 100 años-paciente. Los eventos que se observaron con más frecuencia fueron la nasofaringitis y las infecciones de las vías respiratorias superiores. La tasa de infecciones graves fue numéricamente superior en los pacientes que pesaban menos de 30 kg y recibieron tratamiento con 10 mg/kg de tocilizumab (12.2 cada 100 años-paciente) en comparación con los pacientes que pesaban 30 kg o más y recibieron tratamiento con 8 mg/kg de tocilizumab (4.0 cada 100 años-paciente). La incidencia de infecciones que llevaron a interrupciones de la dosis también fue numéricamente superior en los pacientes que pesaban menos de 30 kg y recibieron tratamiento con 10 mg/kg de tocilizumab (21%) en comparación con los pacientes que pesaban 30 kg o más y recibieron tratamiento con 8 mg/kg de tocilizumab (8%).

Reacciones a la infusión

En los pacientes con AIJ poliarticular, las reacciones relacionadas con la infusión se definen como todos los eventos que ocurrieron durante una infusión o dentro de las 24 horas posteriores a una infusión. En la población de exposición total a ACTEMRA-IV, 11 pacientes (6%) manifestaron una reacción adversa durante la infusión y 38 pacientes (20.2%) manifestaron una reacción adversa dentro de las 24 horas posteriores a una infusión. Los eventos más comunes que se manifestaron durante una infusión fueron cefalea, náuseas e hipotensión, y los que se manifestaron dentro de las 24 horas posteriores a una infusión fueron mareos e hipotensión. En general, las reacciones farmacológicas adversas observadas durante una infusión o dentro de las 24 horas posteriores a una infusión fueron de naturaleza similar a aquellas que se observaron en los pacientes con AR y AIJ sistémica *(consulte la sección Reacciones adversas [6.1 y 6.8])*.

No se registraron reacciones de hipersensibilidad de importancia clínica asociadas al tocilizumab que requirieron suspender el tratamiento.

Inmunogenicidad

Un paciente, en el grupo de 10 mg/kg y menos de 30 kg de peso corporal, produjo anticuerpos positivos contra el tocilizumab sin manifestar una reacción de hipersensibilidad y posteriormente se retiró del estudio.

Alteraciones en los valores analíticos

Neutropenia

En las pruebas de laboratorio de rutina para el control de la población de exposición total a ACTEMRA-IV, se observó una disminución en el recuento de neutrófilos por debajo de 1×10^9 por l en el 3.7% de los pacientes.

No hubo una relación clara entre las disminuciones de neutrófilos por debajo de 1×10^9 por l y la manifestación de infecciones graves.

Trombocitopenia

En las pruebas de laboratorio de rutina para el control de la población de exposición total a ACTEMRA-IV, el 1% de los pacientes manifestó una disminución en el recuento de trombocitos de 50,000 por mm^3 o inferior a ese valor, sin hemorragias asociadas.

Niveles elevados de enzimas hepáticas

En las pruebas de laboratorio de rutina para el control de la población de exposición total a ACTEMRA-IV, se observaron niveles elevados de la ALT o AST de 3 veces el LSN o más en el 4% y en menos del 1% de los pacientes, respectivamente.

Lípidos

En las pruebas de laboratorio de rutina para el control de la población de exposición total a tocilizumab, se observaron niveles elevados de colesterol total por encima de 1.5 a 2 veces el LSN en un paciente (0.5%) y niveles elevados de LDL por encima de 1.5 a 2 veces el LSN en un paciente (0.5%).

6.7 Experiencia en ensayos clínicos con ACTEMRA para administración subcutánea en pacientes con artritis idiopática juvenil poliarticular (ACTEMRA-SC)

Se estudió la seguridad de ACTEMRA-SC en 52 pacientes pediátricos de 1 a 17 años con AIJ poliarticular que tuvieron una respuesta clínica inadecuada o intolerancia al metotrexato. La exposición total de los pacientes en la población de ACTEMRA-SC con AIJ poliarticular (definida como aquellos pacientes que recibieron al menos una dosis de ACTEMRA-SC y teniendo en cuenta la suspensión del tratamiento) fue de 49.5 años-paciente. En general, la seguridad observada de ACTEMRA para administración subcutánea fue coherente con el perfil de seguridad conocido de ACTEMRA para administración intravenosa, con la excepción de las reacciones en el sitio de la inyección y la neutropenia.

Reacciones en el sitio de la inyección

Durante el estudio de 1 año, se observó una frecuencia de reacciones en el sitio de la inyección de un 28.8% (15/52) en los pacientes con AIJ poliarticular que recibieron tratamiento con ACTEMRA-SC. Estas reacciones en el sitio de la inyección se manifestaron en mayor proporción en los pacientes que pesaban 30 kg o más (44.0%) en comparación con los pacientes que pesaban menos de 30 kg (14.8%). Todas las reacciones en el sitio de la inyección fueron de gravedad leve y no se tuvo que suspender el tratamiento ni interrumpir la administración de la dosis por ninguna de ellas. Se observó una mayor frecuencia de reacciones en el sitio de la inyección en aquellos pacientes con AIJ poliarticular que recibieron tratamiento con ACTEMRA-SC en comparación con aquellas observadas en los pacientes adultos con AR o ACG *(consulte la sección Reacciones adversas [6.2 y 6.3]).*

Inmunogenicidad

Tres pacientes, 1 que pesaba menos de 30 kg y 2 que pesaban 30 kg o más, produjeron anticuerpos contra el tocilizumab con potencial neutralizante sin manifestar una reacción de hipersensibilidad grave o clínicamente significativa. Posteriormente, un paciente se retiró del estudio.

Neutropenia

En las pruebas de laboratorio de rutina para el control de la población de exposición total a ACTEMRA-SC, se produjo una disminución en los recuentos de neutrófilos por debajo de 1×10^9 por l en el 15.4% de los pacientes y se observó con mayor frecuencia en los pacientes que pesaban menos de 30 kg (25.9%) que en los pacientes que pesaban 30 kg o más (4.0%). No hubo una relación clara entre las disminuciones de neutrófilos por debajo de 1×10^9 por l y la manifestación de infecciones graves.

6.8 Experiencia en ensayos clínicos con ACTEMRA para administración intravenosa en pacientes con artritis idiopática juvenil sistémica (ACTEMRA-IV)

Los datos descritos a continuación reflejan la exposición a ACTEMRA-IV en un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, realizado en 112 niños con AIJ sistémica de 2 a 17 años que tuvieron una respuesta clínica inadecuada a los antinflamatorios no esteroideos (AINE) o corticosteroides debido a la toxicidad o falta de eficacia. Al inicio, aproximadamente la mitad de los pacientes tomaban 0.3 mg/kg/día de corticosteroides y casi el 70% tomaban metotrexato. El ensayo incluyó una fase controlada de 12 semanas seguida por una extensión abierta del estudio. En la parte controlada, doble ciego, de 12 semanas del estudio clínico, 75 pacientes recibieron tratamiento con ACTEMRA-IV (8 o 12 mg por kg según el peso corporal). Después de 12 semanas o en el momento del abandono, debido al empeoramiento de la enfermedad, los pacientes recibieron tratamiento con ACTEMRA-IV en la fase de extensión abierta del estudio.

Las reacciones adversas más comunes (al menos un 5%) que se observaron en los pacientes que recibieron tratamiento con ACTEMRA-IV en la parte controlada de 12 semanas del estudio fueron infecciones de las vías respiratorias superiores, cefalea, nasofaringitis y diarrea.

Infecciones

En la fase controlada de 12 semanas, la tasa de todas las infecciones en el grupo de ACTEMRA-IV fue de 345 cada 100 años-paciente y de 287 cada 100 años-paciente en el grupo de placebo. En la extensión abierta del estudio que duró un promedio de 73 semanas de tratamiento, la tasa general de infecciones fue de 304 cada 100 años-paciente.

En la fase controlada de 12 semanas, la tasa de infecciones graves en el grupo de ACTEMRA-IV fue de 11.5 cada 100 años-paciente. En la extensión abierta del estudio que duró un promedio de 73 semanas de tratamiento, la tasa general de infecciones graves fue de 11.4 cada 100 años-paciente. Las infecciones graves que se registraron con más frecuencia incluyeron neumonía, gastroenteritis, varicela y otitis media.

Síndrome de activación macrofágica

En el estudio controlado de 12 semanas, ningún paciente en ningún grupo de tratamiento manifestó síndrome de activación macrofágica (SAM) mientras recibía el tratamiento asignado; 3 de 112 (3%) pacientes manifestaron SAM durante el tratamiento del estudio abierto con ACTEMRA-IV. Un paciente en el grupo de placebo escapó al tratamiento con 12 mg por kg de ACTEMRA-IV en la semana 2 debido a la actividad grave de la enfermedad y finalmente manifestó SAM el día 70. Dos pacientes adicionales manifestaron SAM durante la extensión a largo plazo. En los 3 pacientes, se interrumpió de forma pasajera la administración de la dosis de ACTEMRA-IV (2 pacientes) o se suspendió definitivamente (1 paciente) por el SAM, se los sometió a tratamiento, y el SAM se resolvió sin secuelas. Según una cantidad limitada de casos, la incidencia del SAM no parece ser elevada en la experiencia de manifestación clínica en los pacientes con AIJ sistémica que recibieron tratamiento con ACTEMRA-IV; sin embargo, no se pueden sacar conclusiones definitivas.

Reacciones a la infusión

Los pacientes no recibieron premedicación; sin embargo, la mayoría de los pacientes tomaban corticosteroides concomitantes como parte de su tratamiento de base de la AIJ sistémica. Las reacciones relacionadas con la infusión se definieron como todos aquellos eventos que se manifestaron durante la infusión o dentro de las 24 horas posteriores a la infusión. En la fase controlada de 12 semanas, el 4% de los pacientes que recibieron tratamiento con ACTEMRA-IV y el 0% de los pacientes que recibieron tratamiento con placebo manifestaron reacciones adversas durante la infusión. Un evento (angioedema) se consideró grave y potencialmente mortal, por lo que se suspendió el tratamiento del estudio en el paciente.

Dentro de las 24 horas posteriores a la infusión, el 16% de los pacientes en el grupo de tratamiento con ACTEMRA-IV y el 5% de los pacientes en el grupo de placebo manifestaron una reacción adversa. En el grupo de ACTEMRA-IV, los eventos incluyeron erupción, urticaria, diarrea, malestar epigástrico, artralgia y cefalea. Uno de estos eventos, la urticaria, se consideró grave.

Anafilaxia

Se registró 1 caso de anafilaxia en los 112 pacientes (menos del 1%) que recibieron tratamiento con ACTEMRA-IV durante el estudio controlado y el estudio abierto *(consulte la sección Advertencias y precauciones [5.6]).*

Inmunogenicidad

Los 112 pacientes fueron sometidos a pruebas para detectar la presencia de anticuerpos contra el tocilizumab al inicio. Dos pacientes produjeron anticuerpos positivos contra el tocilizumab: uno de esos pacientes manifestó reacciones adversas graves de urticaria y angioedema acordes con una reacción anafiláctica que hizo que se retirara del estudio; el otro paciente manifestó síndrome de activación macrofágica durante el escape bajo tratamiento, por lo que se suspendió su participación en el estudio.

Alteraciones en los valores analíticos

Neutropenia

En el control de rutina para la fase controlada de 12 semanas, se observó una disminución en los neutrófilos por debajo de 1 × 109 por l en el 7% de los pacientes del grupo de ACTEMRA-IV y en ningún paciente del grupo de placebo. En la extensión abierta del estudio que duró un promedio de 73 semanas de tratamiento, se observó una disminución en el recuento de neutrófilos en el 17% de los pacientes del grupo de ACTEMRA-IV. No hubo una relación clara entre la disminución en los neutrófilos por debajo de 1 x 109 por l y la manifestación de infecciones graves.

Trombocitopenia
En el control de rutina para la fase controlada de 12 semanas, el 1% de los pacientes del grupo de ACTEMRA-IV y el 3% del grupo de placebo manifestaron una disminución en el recuento de trombocitos a no más de 100,000 por mm^3.

En la extensión abierta del estudio que duró un promedio de 73 semanas de tratamiento, se observó una disminución en el recuento de trombocitos en el 4% de los pacientes del grupo de ACTEMRA-IV, sin hemorragias asociadas.

Niveles elevados de enzimas hepáticas
En las pruebas de laboratorio de rutina para la fase controlada de 12 semanas, se observaron niveles elevados de la ALT o AST (3 veces o más el LSN) en el 5% y el 3% de los pacientes, respectivamente, en el grupo de ACTEMRA-IV y en el 0% de los pacientes en el grupo de placebo.

En la extensión abierta del estudio que duró un promedio de 73 semanas de tratamiento, se observaron niveles elevados de la ALT o AST (3 veces o más el LSN) en el 13% y el 5% de los pacientes que recibieron tratamiento con ACTEMRA-IV, respectivamente.

Lípidos
En las pruebas de laboratorio de rutina para la fase controlada de 12 semanas, se observaron niveles elevados de colesterol total entre 1.5 y 2 veces el LSN en el 1.5% de los pacientes del grupo de ACTEMRA-IV y en el 0% de los pacientes del grupo de placebo. Se observaron niveles elevados de LDL entre 1.5 y 2 veces el LSN en el 1.9% de los pacientes del grupo de ACTEMRA-IV y en el 0% de los pacientes del grupo de placebo.

En la extensión abierta del estudio que duró un promedio de 73 semanas de tratamiento, el patrón y la incidencia de los niveles elevados en los parámetros de los lípidos siguieron siendo coherentes con los datos del estudio controlado de 12 semanas.

6.9 Experiencia en ensayos clínicos con ACTEMRA para administración subcutánea en pacientes con artritis idiopática juvenil sistémica (ACTEMRA-SC)

El perfil de seguridad de ACTEMRA-SC se estudió en 51 pacientes pediátricos de 1 a 17 años con AIJ sistémica que tuvieron una respuesta clínica inadecuada a los antinflamatorios no esteroideos (AINE) y a los corticosteroides. En general, la seguridad observada de ACTEMRA para administración subcutánea fue coherente con el perfil de seguridad conocido de ACTEMRA para administración intravenosa, con la excepción de las reacciones en el sitio de la inyección, que fueron más comunes en pacientes con AIJ sistémica tratados con ACTEMRA-SC en comparación con los pacientes con AIJ poliarticular y los pacientes adultos con AR o ACG *(consulte la sección Reacciones adversas [6.2, 6.3 y 6.7])*.

<u>*Reacciones en el sitio de la inyección*</u>
Un total del 41.2% (21/51) pacientes con AIJ sistémica presentaron reacciones en el sitio de la inyección con ACTEMRA-SC. Las reacciones en el sitio de la inyección más comunes fueron eritema, prurito, dolor e inflamación. La mayoría de las reacciones en el sitio de la inyección registradas fueron eventos de grado 1; todas las reacciones en el sitio de la inyección registradas fueron no graves y no se tuvo que suspender el tratamiento ni interrumpir la administración de la dosis por ninguna de ellas.

<u>*Inmunogenicidad*</u>
Cuarenta y seis de los 51 (90.2%) pacientes que fueron sometidos a pruebas para detectar la presencia de anticuerpos contra el tocilizumab al inicio presentaron al menos un resultado en el análisis de detección posterior al inicio. Ninguno de los pacientes produjo anticuerpos positivos contra el tocilizumab después del inicio.

6.10 Experiencia en ensayos clínicos con ACTEMRA para administración intravenosa en pacientes con síndrome de liberación de citocinas (ACTEMRA-IV)

En un análisis retrospectivo de los datos de resultados combinados de varios ensayos clínicos, 45 pacientes recibieron tratamiento con 8 mg/kg de tocilizumab (12 mg/kg para pacientes que pesaban menos de 30 kg) con o

sin dosis alta de corticosteroides adicionales para el tratamiento del SLC grave o potencialmente mortal inducido por linfocitos T-CAR. Se administró una mediana de 1 dosis de tocilizumab (intervalo de 1 a 4 dosis). No se registraron reacciones adversas relacionadas con la administración de tocilizumab *(consulte la sección Estudios clínicos [14.10]).*

6.11 Experiencia en ensayos clínicos con ACTEMRA para administración intravenosa en pacientes con COVID-19 (ACTEMRA-IV)

La seguridad de ACTEMRA en pacientes hospitalizados con COVID-19 se evaluó en una población de seguridad combinada que incluye a pacientes inscritos en EMPACTA, COVACTA Y REMDACTA. El análisis de las reacciones adversas incluyó a un total de 974 pacientes que fueron expuestos a ACTEMRA. Los pacientes recibieron una única infusión de ACTEMRA para administración intravenosa de 8 mg/kg durante 60 minutos (dosis máxima de 800 mg). Si los signos o síntomas clínicos empeoraban o no mejoraban, se podía administrar una dosis adicional de ACTEMRA de 8 mg/kg entre 8 y 24 horas después de la primera dosis.

Las reacciones adversas indicadas en la **Tabla 3** se observaron en al menos el 3% de los pacientes tratados con ACTEMRA y fueron más frecuentes en estos pacientes que en los pacientes del grupo de seguridad combinado que recibieron placebo.

Tabla 3 Reacciones adversas[1] identificadas en la población de seguridad combinada de COVID-19

Reacción adversa	ACTEMRA 8 mg por kg N = 974 (%)	Placebo N = 483 (%)
Aumento de las transaminasas hepáticas	10%	8%
Estreñimiento	9%	8%
Infección urinaria	5%	4%
Hipertensión	4%	1%
Hipocalemia	4%	3%
Ansiedad	4%	2%
Diarrea	4%	2%
Insomnio	4%	3%
Náuseas	3%	2%

[1] Los pacientes se cuentan una vez para cada categoría, sin importar la cantidad de reacciones

En la población de seguridad combinada, las tasas de infección/eventos de infección grave fueron del 30%/19% en los pacientes que recibieron ACTEMRA en comparación con las tasas del 32%/23% en los pacientes que recibieron placebo.

Alteraciones en los valores analíticos

En la población de seguridad combinada de EMPACTA, COVACTA y REMDACTA, se registraron recuentos de neutrófilos <1000 células/mcl en el 3.4% de los pacientes que recibieron ACTEMRA y en el 0.5% de los pacientes que recibieron placebo. Se observaron recuentos de trombocitos <50,000 células/mcl en el 3.2% de los pacientes que recibieron ACTEMRA y en el 1.5% de los pacientes que recibieron placebo. Se registraron niveles de ALT o AST 5 veces el LSN o más altos en el 11.7% de los pacientes que recibieron ACTEMRA y en el 9.9% de los pacientes que recibieron placebo.

6.12 Experiencia posmarketing

Las siguientes reacciones adversas se identificaron durante el uso posterior a la aprobación de ACTEMRA. Debido a que estas reacciones se informan de manera voluntaria y provienen de una población de tamaño incierto, no siempre es posible calcular eficazmente su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al medicamento.

- Reacciones de hipersensibilidad: anafilaxia mortal, síndrome de Stevens-Johnson, reacciones a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS, por sus siglas en inglés) *(consulte la sección Advertencias y precauciones [5.6])*
- Pancreatitis
- Lesión hepática, hepatitis, insuficiencia hepática, ictericia medicamentosas *(consulte la sección Advertencias y precauciones [5.3])*

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

7.1 Medicamentos concomitantes para el tratamiento de afecciones en adultos

En pacientes con AR, los análisis farmacocinéticos de la población no detectaron ningún efecto del metotrexato (MTX), los antinflamatorios no esteroideos o los corticosteroides en la depuración de tocilizumab. La administración concomitante de una única dosis intravenosa de 10 mg/kg de ACTEMRA con 10 a 25 mg de MTX una vez por semana no provocó ningún efecto significativo desde el punto de vista clínico en la exposición al MTX. No se realizaron estudios de ACTEMRA en combinación con FARME biológicos, como los antagonistas del FNT *(consulte la sección Posología y administración [2.2]).*

En pacientes con ACG, no se observaron efectos de los corticosteroides concomitantes en la exposición al tocilizumab.

7.2 Interacciones con los sustratos de CYP450

Los citocromos P450 que se encuentran en el hígado descienden por los estímulos de infección e inflamación, incluidas las citocinas, como la IL-6. La inhibición de la señalización de la IL-6 en pacientes con AR que reciben tratamiento con tocilizumab puede restablecer las actividades de CYP450 a niveles más elevados que aquellos que se observan sin el tocilizumab, lo que provoca el aumento del metabolismo de los medicamentos que son sustratos de CYP450. Los estudios in vitro demostraron que el tocilizumab puede afectar la expresión de varias enzimas CYP, incluidas las CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 y CYP3A4. Se desconoce el efecto que tiene en CYP2C8 y sus transportadores. Los estudios in vivo con omeprazol, metabolizado por CYP2C19 y CYP3A4, y con simvastatina, metabolizado por CYP3A4, demostraron una disminución de hasta un 28% y un 57% en la exposición una semana después de la administración de una única dosis de ACTEMRA, respectivamente. El efecto del tocilizumab en las enzimas CYP puede ser relevante desde el punto de vista clínico para los sustratos de CYP450 con un índice terapéutico estrecho, ya que en estos casos, la dosis se ajusta individualmente. Después del inicio o la suspensión de la administración de ACTEMRA, en pacientes que reciben tratamiento con estos tipos de productos medicinales, se debe realizar un control terapéutico del efecto (p. ej., la warfarina) o de la concentración del medicamento (p. ej., ciclosporina o teofilina) y la dosis individual del producto medicinal debe ajustarse según sea necesario. Es necesario tener precaución a la hora de administrar ACTEMRA en combinación con medicamentos para el sustrato de CYP3A4, ya que en estos casos, la disminución de la eficacia es indeseable, p. ej. anticonceptivos orales, lovastatina, atorvastatina, etc. El efecto del tocilizumab en la actividad de la enzima CYP450 puede perdurar durante varias semanas después de detener el tratamiento *(consulte la sección Farmacología clínica [12.3]).*

7.3 Vacunas elaboradas con microbios vivos

Se debe evitar el uso de vacunas elaboradas con microbios vivos de manera concomitante con ACTEMRA *(consulte la sección Advertencias y precauciones [5.9]).*

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Resumen de los riesgos

Los datos disponibles sobre ACTEMRA provenientes de un registro de exposición durante el embarazo, un estudio retrospectivo del cohorte, la farmacovigilancia y la bibliografía publicada no es suficiente para determinar si existe algún riesgo de anomalías congénitas significativas, abortos espontáneos u otros resultados adversos para la madre o el feto que estén relacionados con el medicamento. Estos estudios presentaron limitaciones metodológicas, incluido el tamaño pequeño de la muestra en los grupos expuestos al tocilizumab, información faltante sobre la exposición y los resultados y la falta de ajuste de los cofundadores. Los anticuerpos monoclonales, como el tocilizumab, se transportan por la placenta durante el tercer trimestre de embarazo y pueden afectar la respuesta inmunitaria del bebé expuesto *en el útero (consulte la sección Consideraciones clínicas)*. En los estudios de reproducción animal, la administración intravenosa de tocilizumab a macacos cangrejeros durante la organogénesis provocó abortos/muerte embriofetal con dosis 1.25 veces o superiores a la dosis máxima recomendada para seres humanos por vía intravenosa de 8 mg por kg cada 2 a 4 semanas. La bibliografía que existe sobre datos de estudios en animales sugiere que la inhibición de la señalización de IL-6 puede interferir en la dilatación y maduración del cuello del útero y en la actividad de contracción miometrial, lo que produce posibles retrasos en los partos *(consulte la sección Datos)*. De acuerdo con los datos de los estudios en animales, es posible que existan riesgos para el feto.

Se desconoce el riesgo de fondo estimado de anomalías congénitas significativas y abortos espontáneos para la población indicada. Todos los embarazos conllevan un riesgo de fondo de anomalías congénitas, pérdida u otros desenlaces adversos. En la población general de EE. UU., el riesgo de fondo estimado de anomalías congénitas significativas y abortos espontáneos en embarazos clínicamente reconocidos es de 2% a 4% y de 15% a 20%, respectivamente.

Consideraciones clínicas

Reacciones adversas para el feto/neonato
Los anticuerpos monoclonales se transportan en cantidades cada vez más grandes por la placenta a medida que avanza el embarazo, y la cantidad más grande se transfiere durante el tercer trimestre. Se deben considerar los riesgos y beneficios antes de administrar vacunas elaboradas con microbios vivos o vacunas elaboradas con microbios vivos atenuados a bebés expuestos a ACTEMRA *en el útero (consulte la sección Advertencias y precauciones [5.9])*.

Riesgo materno asociado a enfermedades

Los datos publicados sugieren que el riesgo de resultados adversos durante el embarazo en mujeres con artritis reumatoide está relacionado con un aumento en la actividad de la enfermedad. Los resultados adversos en el embarazo incluyen un parto prematuro (antes de las 37 semanas de gestación), bebés con un bajo peso al nacer (menos de 2500 g) y un tamaño pequeño para la edad gestacional al nacer.

Datos

Datos de estudios en animales

Se realizó un estudio de toxicidad en el desarrollo embriofetal en el que hembras preñadas de macacos cangrejeros recibieron tratamiento intravenoso con tocilizumab con dosis diarias de 2 mg/kg, 10 mg/kg o 50 mg/kg durante la organogénesis desde los días de gestación 20 a 50. Si bien no se registró evidencia de efectos teratogénicos/dismorfogénicos con ninguna dosis, el tocilizumab produjo un incremento en la incidencia de abortos/muerte embriofetal con dosis 1.25 veces o superiores a la dosis máxima recomendada para seres humanos por vía intravenosa con dosis intravenosas de 10 mg/kg y 50 mg/kg administradas a la madre. Las pruebas en un análogo murino de tocilizumab en ratones no arrojaron evidencia de daños producidos a las crías durante la fase de desarrollo pre y posnatal con dosis de 50 mg/kg administradas por vía intravenosa cada tres días desde la implantación (día de

gestación 6) hasta el día 21 posterior al parto (destete). No hubo evidencia de disfunción en el desarrollo, comportamiento, capacidad de aprendizaje, inmunocompetencia y fertilidad de las crías.

El parto está asociado a incrementos significativos de IL-6 en el cuello del útero y en el miometrio. La bibliografía que existe sugiere que la inhibición de la señalización de IL-6 puede interferir en la dilatación y maduración del cuello del útero y en la actividad de contracción miometrial, lo que produce posibles retrasos en los partos. En el caso de los ratones que presentaban deficiencia de IL-6 (ratones sin $116^{-/-}$), el parto se retrasó con respecto a los ratones salvajes ($116^{+/+}$). La administración de IL-6 recombinada a los ratones sin $116^{-/-}$ restableció el tiempo normal del parto.

8.2 Lactancia

Resumen de los riesgos

No existe información disponible sobre la presencia de tocilizumab en la leche materna, los efectos del medicamento en el lactante ni los efectos del medicamento en la producción de leche. La inmunoglobulina G (IgG) materna se encuentra presente en la leche materna. Se desconoce si el tocilizumab pasa a la leche materna, los efectos de la exposición local en el tubo digestivo y la posible exposición sistémica limitada en el bebé a tocilizumab. La falta de datos clínicos durante la lactancia no permite realizar una determinación inequívoca de los riesgos de ACTEMRA para el bebé durante el período de lactancia. Por lo tanto, se deben considerar no solo los beneficios de la lactancia para la salud y el desarrollo, sino también la necesidad clínica de recibir ACTEMRA de la madre y los posibles efectos adversos que la administración de tocilizumab o la afección materna subyacente pueden provocarle al lactante.

8.4 Uso pediátrico

ACTEMRA para administración intravenosa se indica para el tratamiento de pacientes pediátricos que padecen lo siguiente:

- artritis idiopática juvenil sistémica activa, en pacientes a partir de los 2 años;
- artritis idiopática juvenil poliarticular activa, en pacientes a partir de los 2 años;
- síndrome de liberación de citocinas (SLC) grave o posiblemente mortal inducido por linfocitos T-CAR, en pacientes a partir de los 2 años.

ACTEMRA para administración subcutánea se indica para el tratamiento de pacientes pediátricos que padecen lo siguiente:

- artritis idiopática juvenil poliarticular activa, en pacientes a partir de los 2 años;
- artritis idiopática juvenil sistémica activa, en pacientes a partir de los 2 años

No se ha determinado la seguridad y eficacia de ACTEMRA en pacientes pediátricos con afecciones que no sean AIJ poliarticular, AIJ sistémica o SLC. No se ha determinado la seguridad y eficacia en pacientes pediátricos menores de 2 años con AIJ poliarticular, AIJ sistémica o SLC.

Artritis idiopática juvenil sistémica: administración intravenosa

Se realizó un estudio abierto, multicéntrico, de grupo único para evaluar la farmacocinética, la seguridad, la farmacodinámica exploratoria y la eficacia de ACTEMRA durante 12 semanas en pacientes con AIJ sistémica (N=11) menores de 2 años. Los pacientes recibieron 12 mg/kg de ACTEMRA para administración intravenosa cada dos semanas. Se permitió la administración simultánea de un tratamiento de base estable con corticosteroides, MTX o antinflamatorios no esteroideos. Los pacientes que completaron el período de 12 semanas pudieron continuar con el período de extensión opcional (un total de 52 semanas o hasta cumplir los 2 años, el período que fuera más extenso).

Los criterios de valoración principales de farmacocinética ($C_{máx}$, $C_{mín}$ y $ABC_{2\ semanas}$) de ACTEMRA en equilibrio dinámico en este estudio se encontraron dentro de los límites de estos parámetros observados en pacientes de 2 a 17 años con AIJ sistémica.

La seguridad y la inmunogenicidad de ACTEMRA para pacientes menores de 2 años con AIJ sistémica se evaluaron de manera descriptiva. Se registraron reacciones adversas graves, reacciones adversas que provocaron la suspensión del tratamiento y reacciones adversas infecciosas en un 27.3%, 36.4% y 81.8% de los pacientes. Seis pacientes (54.5%) manifestaron reacciones de hipersensibilidad, las cuales se definieron como todas las reacciones adversas que ocurrieron durante una infusión o dentro de las 24 horas posteriores a una infusión y que se consideraron que estaban relacionadas con ACTEMRA. Tres de estos pacientes manifestaron reacciones de hipersensibilidad graves, por lo que tuvieron que retirarse del estudio. Tres pacientes con reacciones de hipersensibilidad (dos con reacciones de hipersensibilidad graves) produjeron anticuerpos contra el tocilizumab inducidos por el tratamiento después de la manifestación de la reacción adversa. No se registraron casos de síndrome de activación masofágica según los criterios especificados en el protocolo, pero sí se registraron 2 casos de sospecha de SAM según los criterios propuestos por Ravelli[1].

Síndrome de liberación de citocinas: administración intravenosa

En el análisis retrospectivo de los datos de resultados combinados para pacientes que recibieron tratamiento con ACTEMRA para el SLC inducido por linfocitos T-CAR, 25 pacientes eran niños (de 2 a 12 años) y 17 pacientes eran adolescentes (de 12 a 18 años). No se registraron diferencias con respecto a la seguridad o eficacia entre los pacientes pediátricos y los adultos.

8.5 Uso geriátrico

De los 2644 pacientes que recibieron ACTEMRA en los estudios I a V *(consulte la sección Estudios clínicos [14]),* un total de 435 pacientes con artritis reumatoide tenían 65 años o más, incluidos 50 pacientes de 75 años o más. De los 1069 pacientes que recibieron ACTEMRA-SC en los estudios SC-I y SC-II, 295 pacientes tenían 65 años o más, incluidos 41 pacientes de 75 años o más. La frecuencia de infecciones graves entre los pacientes de 65 años o más que recibieron tratamiento con ACTEMRA fue mayor que la frecuencia entre los pacientes menores de 65 años. Debido a que existe una mayor incidencia de infecciones en la población de adultos mayores en general, se debe tener precaución a la hora de decidir el tratamiento en adultos mayores.

En los estudios clínicos que incluyeron la administración de ACTEMRA para el SLC, no participaron suficientes pacientes de 65 años o más como para determinar si responden de manera diferente que los pacientes más jóvenes.

En los estudios EMPACTA, COVACTA y REMDACTA, de los 974 pacientes con COVID-19 del grupo de ACTEMRA, 375 (39%) tenían 65 años o más. En estos estudios, no se observaron diferencias generales en la seguridad o la eficacia de ACTEMRA entre los pacientes de 65 años o más y aquellos menores de 65 años *(consulte las secciones Reacciones adversas [6.1] y Estudios clínicos [14.11])*.

En el estudio RECOVERY, de los 2022 pacientes con COVID-19 del grupo de ACTEMRA, 930 (46%) tenían 65 años o más. En este estudio, no se observaron diferencias generales en la eficacia de ACTEMRA entre los pacientes de 65 años o más y aquellos menores de 65 años *(consulte la sección Estudios clínicos [14.11])*.

[1] Ravelli A, Minoia F, Davì S on behalf of the Paediatric Rheumatology International Trials Organisation, the Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance, the Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group, and the Histiocyte Society, *et al.* 2016 Classification Criteria for Macrophage Activation Syndrome Complicating Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. Annals of the Rheumatic Diseases 2016;75:481-489.

8.6 Insuficiencia hepática

No se estudió la seguridad y eficacia de ACTEMRA en pacientes con insuficiencia hepática, incluidos los pacientes con resultados positivos en las pruebas serológicas para detectar el virus de la hepatitis B (VHB) y el virus de la hepatitis C (VHC) *(consulte la sección Advertencias y precauciones [5.8]).*

8.7 Insuficiencia renal

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada. No se realizaron estudios de ACTEMRA en pacientes con insuficiencia renal grave *(consulte la sección Farmacología clínica [12.3]).*

9 DROGADICCIÓN Y DROGODEPENDENCIA

No se realizaron estudios para determinar el potencial de ACTEMRA para provocar dependencia. Sin embargo, no se puede demostrar a partir de los datos disponibles que el tratamiento con ACTEMRA cause dependencia.

10 SOBREDOSIS

Existe una cantidad limitada de datos sobre la sobredosis con ACTEMRA. Se registró un caso de sobredosis accidental con ACTEMRA para administración intravenosa en el que un paciente con mieloma múltiple recibió una dosis de 40 mg por kg. No se observaron reacciones adversas al medicamento. No se observaron reacciones adversas graves al medicamento en voluntarios sanos que recibieron dosis únicas de hasta 28 mg por kg, excepto que los 5 pacientes que recibieron la dosis más alta de 28 mg por kg presentaron neutropenia limitante de la dosis.

En caso de sobredosis, se recomienda controlar al paciente para detectar signos y síntomas de reacciones adversas. Los pacientes que manifiestan reacciones adversas deben recibir el tratamiento sintomático correspondiente.

11 DESCRIPCIÓN

El tocilizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado recombinado contra el receptor de la interleucina 6 (IL-6) humana de la subclase de inmunoglobulina IgG1κ (gamma 1, kappa) con una estructura polipeptídica H_2L_2 típica. Cada cadena ligera y cadena pesada cuenta con 214 y 448 aminoácidos, respectivamente. Las cuatro cadenas polipeptídicas están ligadas intra e intermolecularmente con enlaces disulfuro. ACTEMRA tiene un peso molecular de aproximadamente 148 kDa. El anticuerpo se produce en células mamíferas (del ovario de hámsteres chinos).

<u>Infusión intravenosa</u>

ACTEMRA (tocilizumab) inyectable es una solución estéril, transparente, de incolora a amarilla clara, sin conservantes, para diluir antes de la infusión intravenosa, con un pH de aproximadamente 6.5. Cada ampolla de dosis única, formulada con una solución amortiguada de sodio dihidrogenofosfato dihidrato/fosfato disódico dodecahidratado, se presenta en una concentración de 20 mg/ml que contiene 80 mg/4 ml, 200 mg/10 ml o 400 mg/20 ml de ACTEMRA. Cada ml de solución contiene polisorbato 80 (0.5 mg), sacarosa (50 mg) y agua para inyección, USP.

<u>Inyección subcutánea</u>

ACTEMRA (tocilizumab) inyectable es una solución amortiguada de histidina estéril, transparente, de incolora a ligeramente amarillenta, sin conservantes, para administración subcutánea, con un pH de aproximadamente 6.0.

Se comercializa en una jeringa prellenada de 0.9 ml, de dosis única, lista para usar, con un dispositivo de seguridad para la aguja, o en un autoinyector de 0.9 ml, de dosis única, listo para usar, que administra 162 mg de tocilizumab, clorhidrato de L-arginina (19 mg), L-histidina (1.52 mg), L-histidina clorhidrato monohidrato (1.74 mg), L-metionina (4.03 mg), polisorbato 80 (0.18 mg) y agua para inyección, USP.

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de acción

El tocilizumab se une a los receptores de la IL-6 solubles y ligados a la membrana (sIL-6R y mIL-6R), y se demostró que inhibe la señalización mediada por la IL-6 a través de estos receptores. La IL-6 es una citocina proinflamatoria pleiotrópica producida por una gran variedad de tipos de células, incluidas las células B y T, los linfocitos, los monocitos y los fibroblastos. Se ha demostrado que la IL-6 participa en diversos procesos fisiológicos, como la activación de los linfocitos T, la inducción de la secreción de la inmunoglobulina, el inicio de la síntesis de proteínas de fase aguda hepática y la estimulación de la proliferación y diferenciación de la células precursoras hematopoyéticas. La IL-6 también es producida por las células endoteliales y sinoviales que producen a nivel local la IL-6 en las articulaciones afectadas por procesos inflamatorios, como la artritis reumatoide.

12.2 Farmacodinámica

En los estudios clínicos realizados en pacientes con AR con las dosis de ACTEMRA para administración intravenosa de 4 mg por kg y 8 mg por kg o las dosis de ACTEMRA para administración subcutánea de 162 mg cada semana y cada dos semanas, se observó una disminución de los niveles de proteína C-reactiva (PCR) a los límites normales ya en la semana 2. Se observaron cambios en los parámetros farmacodinámicos (es decir, disminuciones en el factor reumatoide, la tasa de sedimentación eritrocítica (ESR, por sus siglas en inglés), la proteína amiloide A sérica, el fibrinógeno y los incrementos de hemoglobina) como resultado de la administración de las dosis. Sin embargo, las mejorías más importantes se observaron con la administración de 8 mg por kg de ACTEMRA. También se observaron cambios farmacodinámicos después de la administración de ACTEMRA en pacientes con ACG, EPI-ES, AIJ poliarticular y AIJ sistémica (disminuciones en la proteína C-reactiva [PCR] y la tasa de sedimentación eritrocítica [ESR], y aumentos en la hemoglobina). Se desconoce la relación entre estos hallazgos farmacodinámicos y la eficacia clínica.

En el caso de los pacientes sanos a los que se les administró ACTEMRA en dosis de 2 a 28 mg por kg por vía intravenosa y dosis de 81 a 162 mg por vía subcutánea, el recuento absoluto de neutrófilos disminuyó al valor más bajo entre los 3 y los 5 días posteriores a la administración de ACTEMRA. A partir de entonces, se produjo una recuperación del recuento de neutrófilos con respecto al valor inicial según la dosis administrada. Los pacientes con ACG y artritis reumatoide demostraron un patrón similar en cuanto a los recuentos absolutos de neutrófilos después de la administración de ACTEMRA *(consulte la sección Advertencias y precauciones [5.4]).*

12.3 Farmacocinética

La farmacocinética del tocilizumab se caracteriza por la eliminación no lineal, que es una combinación de depuración lineal y eliminación de Michaelis-Menten. La parte no lineal de la eliminación del tocilizumab da lugar a un aumento en la exposición que es más que proporcional a la dosis. Los parámetros farmacocinéticos del tocilizumab no cambian con el tiempo. Debido a la dependencia de la depuración total de concentraciones séricas de tocilizumab, la semivida del tocilizumab también depende de la concentración y varía según el nivel de concentración sérica. Los análisis farmacocinéticos poblacionales en cualquier población de pacientes evaluada hasta el momento no indican una relación entre la depuración aparente y la presencia de anticuerpos contra el medicamento.

Artritis reumatoide: administración intravenosa y subcutánea

La farmacocinética en sujetos sanos y en pacientes con AR parece ser similar entre las dos poblaciones.

El modelo farmacocinético poblacional se desarrolló a partir de un conjunto de datos analíticos compuesto por un conjunto de datos de 1793 pacientes que recibieron administración intravenosa de los estudios I, III, IV y V, y de un conjunto de datos de 1759 pacientes que recibieron administración intravenosa y subcutánea de los estudios SC-I y SC-II. La C_{media} se incluye en lugar del ABC_{tau}, ya que, para pautas posológicas con diferentes intervalos entre dosis, la concentración media sobre el período de administración caracteriza la exposición comparativa mejor que el ABC_{tau}.

En concentraciones séricas altas, cuando la depuración total del tocilizumab se ve dominada por la depuración lineal, se obtuvo una semivida terminal de aproximadamente 21.5 días de los parámetros de población calculados.

Para las dosis de 4 mg/kg de tocilizumab administradas cada 4 semanas por vía intravenosa, las medianas calculadas (intervalo) de $C_{máx}$, $C_{mín}$ y C_{media} de tocilizumab en equilibrio dinámico fueron de 86.1 (44.8–202) mcg/ml, 0.1 (0.0–14.6) mcg/ml y 18.0 (8.9–50.7) mcg/ml, respectivamente. Para las dosis de 8 mg/kg de tocilizumab administradas cada 4 semanas por vía intravenosa, las medianas calculadas (intervalo) de $C_{máx}$, $C_{mín}$ y C_{media} de tocilizumab fueron de 176 (75.4–557) mcg/ml, 13.4 (0.1–154) mcg/ml y 54.0 (17–260) mcg/ml, respectivamente. La $C_{máx}$ aumentó de manera proporcional a la dosis entre las dosis de 4 mg/kg y 8 mg/kg por vía intravenosa cada 4 semanas, y se observó un aumento mayor que el proporcional a la dosis en la C_{media} y la $C_{mín}$. En equilibrio dinámico, la C_{media} y la $C_{mín}$ fueron 3.0 y 134 veces mayores con la dosis de 8 mg/kg en comparación con la de 4 mg/kg, respectivamente.

Las proporciones de acumulación para el ABC y la $C_{máx}$ tras varias dosis de 4 mg/kg y 8 mg/kg administradas por vía intravenosa cada 4 semanas son bajas, mientras que las proporciones de acumulación para la $C_{mín}$ son más altas (2.62 y 2.47, respectivamente). Para la $C_{máx}$, se alcanzó más del 90% del valor en equilibrio dinámico después de la 1.ª infusión intravenosa. Para el ABC_{tau} y la C_{media}, se alcanzó el 90% del valor en equilibrio dinámico después de la 1.ª y la 3.ª infusión con las dosis intravenosas de 4 mg/kg y 8 mg/kg, mientras que para la $C_{mín}$, se alcanzó aproximadamente el 90% del valor en equilibrio dinámico después de la 4.ª infusión intravenosa después de ambas dosis.

Para las dosis de 162 mg administradas cada dos semanas por vía subcutánea, las medianas calculadas (intervalo) de $C_{máx}$, $C_{mín}$ y C_{media} en equilibrio dinámico de tocilizumab fueron de 12.1 (0.4–49.3) mcg/ml, 4.1 (0.0–34.2) mcg/ml y 9.2 (0.2–43.6) mcg/ml, respectivamente.

Para las dosis de 162 mg administradas cada semana por vía subcutánea, las medianas calculadas (intervalo) de $C_{máx}$, $C_{mín}$ y C_{media} en equilibrio dinámico de tocilizumab fueron de 49.8 (3–150) mcg/ml, 42.9 (1.3–144) mcg/ml y 47.3 (2.4–147) mcg/ml, respectivamente. Las exposiciones después de la administración de 162 mg por vía subcutánea cada semana fueron entre 5.1 (C_{media}) y 10.5 ($C_{mín}$) veces mayores en comparación con la administración de 162 mg por vía subcutánea cada dos semanas.

Las proporciones de acumulación tras varias dosis de cualquiera de las administraciones subcutáneas fueron más altas que las posteriores a la administración intravenosa, y las proporciones más altas fueron para la $C_{mín}$ (6.02 para 162 mg por vía subcutánea cada dos semanas y 6.30 para 162 mg por vía subcutánea cada semana). La acumulación más alta para la $C_{mín}$ se esperó en función de la contribución de depuración no lineal a concentraciones más bajas. Para la $C_{máx}$, se alcanzó más del 90% del valor en equilibrio dinámico después de la 5.ª y la 12.ª inyección subcutánea administrada cada dos semanas y cada semana, respectivamente. Para el ABC_{tau} y la C_{media}, se alcanzó el 90% del valor en equilibrio dinámico después de la 6.ª y la 12.ª inyección para la administración de 162 mg por vía subcutánea cada dos semanas y cada semana, respectivamente. Para la $C_{mín}$, se alcanzó aproximadamente el 90% del valor en equilibrio dinámico después de la 6.ª y la 12.ª inyección para la administración de 162 mg por vía subcutánea cada dos semanas y cada semana, respectivamente.

El análisis farmacocinético de la población identificó el peso corporal como una covariable importante que tuvo impacto en la farmacocinética de tocilizumab. En la administración intravenosa según el peso corporal, se predice que las personas con un peso corporal ≥ 100 kg presentarán exposiciones en equilibrio dinámico medias más altas que los valores medios para la población de pacientes. Por lo tanto, no se recomienda la administración de dosis de tocilizumab que superen los 800 mg por infusión en pacientes con AR *(consulte la sección Posología y administración [2.2])*. Debido a que se empleó la misma dosis para la administración subcutánea de tocilizumab, no es necesario realizar modificaciones con esta vía de administración.

Arteritis de células gigantes: administración subcutánea e intravenosa

La farmacocinética del tocilizumab subcutáneo en pacientes con ACG se determinó mediante el análisis farmacocinético poblacional de un conjunto de datos compuesto por 149 pacientes con ACG que recibieron

tratamiento con dosis de 162 mg administradas por vía subcutánea cada semana o dosis de 162 mg administradas por vía subcutánea cada dos semanas.

Para la dosis de 162 mg cada semana, las medianas calculadas (intervalo) de $C_{máx}$, $C_{mín}$ y C_{media} en equilibrio dinámico de tocilizumab subcutáneo fueron de 72.1 (12.2–151) mcg/ml, 67.2 (10.7–145) mcg/ml y 70.6 (11.7–149) mcg/ml, respectivamente. Las proporciones de acumulación para la C_{media} o el ABC_{tau}, la $C_{mín}$ y la $C_{máx}$ fueron de 10.9, 9.6 y 8.9, respectivamente. El equilibrio dinámico se alcanzó después de 17 semanas. Para la dosis de 162 mg cada dos semanas, las medianas calculadas (intervalo) de $C_{máx}$, $C_{mín}$ y C_{media} en equilibrio dinámico de tocilizumab fueron de 17.2 (1.1–56.2) mcg/ml, 7.7 (0.1–37.3) mcg/ml y 13.7 (0.5–49) mcg/ml, respectivamente. Las proporciones de acumulación para la C_{media} o el ABC_{tau}, la $C_{mín}$ y la $C_{máx}$ fueron de 2.8, 5.6 y 2.3, respectivamente. El equilibrio dinámico se alcanzó después de las 14 semanas.

La farmacocinética de tocilizumab IV en pacientes con ACG se caracterizó por un análisis farmacocinético no compartimental que incluyó a 22 pacientes tratados con una dosis intravenosa de 6 mg/kg cada 4 semanas por 20 semanas. Las medianas (intervalo) de $C_{máx}$, $C_{mín}$ y C_{media} de tocilizumab en equilibrio dinámico fueron de 178 (115-320) mcg/ml, 22.7 (3.38-54.5) mcg/ml y 57.5 (32.9-110) mcg/ml, respectivamente. El equilibrio dinámico en concentraciones promedio se encontró dentro de los límites observados en los pacientes con ACG a quienes se administró una dosis de 162 mg de TCZ SC una vez por semana o una vez cada dos semanas.

En función de la exposición y la extrapolación farmacocinética entre los pacientes con AR y ACG, en la administración intravenosa según el peso corporal, no se recomiendan las dosis de tocilizumab que superen los 600 mg por infusión en pacientes con ACG *(consulte la sección Posología y Administración [2.3]).*

Enfermedad pulmonar intersticial asociada a la esclerosis sistémica: administración subcutánea

La farmacocinética del tocilizumab en pacientes con EPI-ES se determinó mediante el análisis farmacocinético poblacional de un conjunto de datos compuesto por 66 pacientes con EPI-ES que recibieron tratamiento con dosis de 162 mg de tocilizumab administradas por vía subcutánea cada semana.

Las medianas calculadas (intervalo) de $C_{máx}$, $C_{mín}$ y C_{media} en equilibrio dinámico de tocilizumab fueron de 52.5 (14.8-121) mcg/ml, 47.2 (10.8-114) mcg/ml y 50.4 (13.4-119) mcg/ml, respectivamente. Las proporciones de acumulación para la C_{media} o el ABC_{tau}, la $C_{mín}$ y la $C_{máx}$ fueron de 7.11, 6.56 y 5.89, respectivamente. El equilibrio dinámico se alcanzó después de 13 semanas.

Artritis idiopática juvenil poliarticular: administración intravenosa y subcutánea

La farmacocinética del tocilizumab (TCZ) en pacientes con AIJ poliarticular se caracterizó mediante el análisis farmacocinético de una población que incluyó a 188 pacientes que recibieron tratamiento con TCZ administrado por vía intravenosa o a 52 pacientes que recibieron tratamiento con TCZ administrado por vía subcutánea.

Para las dosis de 8 mg/kg de tocilizumab (pacientes con un peso corporal de 30 kg o más) administradas cada 4 semanas por vía intravenosa, las medianas calculadas (intervalo) de $C_{máx}$, $C_{mín}$ y C_{media} de tocilizumab en equilibrio dinámico fueron de 181 (114–331) mcg/ml, 3.28 (0.02–35.4) mcg/ml y 38.6 (22.2–83.8) mcg/ml, respectivamente. Para las dosis de 10 mg/kg de tocilizumab (pacientes con un peso corporal de menos de 30 kg) administradas cada 4 semanas por vía intravenosa, las medianas calculadas (intervalo) de $C_{máx}$, $C_{mín}$ y C_{media} de tocilizumab fueron de 167 (125–220) mcg/ml, 0.35 (0–11.8) mcg/ml y 30.8 (16.0–48.0) mcg/ml, respectivamente.

Las proporciones de acumulación fueron de 1.05 y 1.16 para el $ABC_{4semanas}$, y de 1.43 y 2.22 para la $C_{mín}$ para las dosis intravenosas de 10 mg/kg (peso corporal de menos de 30 kg) y de 8 mg/kg (peso corporal de 30 kg o más), respectivamente. No se observó acumulación para la $C_{máx}$. Después de la administración de las dosis de 10 mg/kg y 8 mg/kg de TCZ por vía intravenosa cada 4 semanas en pacientes con AIJ poliarticular (de 2 a 17 años), las concentraciones en equilibrio dinámico (mínima y promedio) se encontraron dentro del intervalo de exposiciones en pacientes adultos con AR después de 4 mg/kg y 8 mg/kg cada 4 semanas, y las concentraciones máximas en equilibrio dinámico en pacientes con AIJ poliarticular fueron comparables con las concentraciones en pacientes adultos con AR después de la administración de la dosis de 8 mg/kg por vía intravenosa cada 4 semanas.

Para las dosis de 162 mg de tocilizumab (pacientes con un peso corporal de 30 kg o más) administradas cada 2 semanas por vía subcutánea, las medianas calculadas (intervalo) de $C_{máx}$, $C_{mín}$ y C_{media} de tocilizumab fueron de 29.7 (7.56–50.3) mcg/ml, 12.7 (0.19–23.8) mcg/ml y 23.0 (3.86–36.9) mcg/ml, respectivamente. Para las dosis de 162 mg de tocilizumab (pacientes con un peso corporal de menos de 30 kg) administradas cada 3 semanas por vía subcutánea, las medianas calculadas (intervalo) de $C_{máx}$, $C_{mín}$ y C_{media} de tocilizumab fueron de 62.4 (39.4–121) mcg/ml, 13.4 (0.21–52.3) mcg/ml y 35.7 (17.4–91.8) mcg/ml, respectivamente.

Las proporciones de acumulación fueron de 1.46 y 2.04 para el $ABC_{4semanas}$, 2.08 y 3.58 para la $C_{mín}$, y 1.32 y 1.72 para la $C_{máx}$ para la dosis de 162 mg administrada cada 3 semanas (peso corporal de menos de 30 kg) y de 162 mg administrada cada 2 semanas (peso corporal de 30 kg o más) por vía subcutánea, respectivamente. Después de la administración subcutánea, la $C_{mín}$ en equilibrio dinámico fue comparable para los pacientes en los dos grupos de peso corporal, mientras que la $C_{máx}$ y la C_{media} en equilibrio dinámico fueron más altas para los pacientes en el grupo de menos de 30 kg en comparación con el grupo de 30 kg o más. Todos los pacientes que recibieron tratamiento con TCZ por vía subcutánea tuvieron una $C_{mín}$ en equilibrio dinámico igual o superior a la concentración que se alcanzó con el TCZ por vía intravenosa en los grupos de pesos corporales diferentes. Las concentraciones promedio y mínima en los pacientes después de la administración por vía subcutánea se encontraron dentro de los límites de las concentraciones que se alcanzaron en pacientes adultos con AR después de la administración subcutánea de las pautas posológicas recomendadas.

Artritis idiopática juvenil sistémica: administración intravenosa y subcutánea

La farmacocinética del tocilizumab (TCZ) en pacientes con AIJ sistémica se caracterizó mediante el análisis farmacocinético de una población que incluyó a 89 pacientes que recibieron tratamiento con TCZ administrado por vía intravenosa o a 51 pacientes que recibieron tratamiento con TCZ administrado por vía subcutánea.

Para las dosis de 8 mg/kg de tocilizumab (pacientes con un peso corporal de 30 kg o más) administradas cada 2 semanas por vía intravenosa, las medianas calculadas (intervalo) de $C_{máx}$, $C_{mín}$ y C_{media} de tocilizumab fueron de 253 (120–404) mcg/ml, 70.7 (5.26–127) mcg/ml y 117 (37.6–199) mcg/ml, respectivamente. Para las dosis de 12 mg/kg de tocilizumab (pacientes con un peso corporal de menos de 30 kg) administradas cada 2 semanas por vía intravenosa, las medianas calculadas (intervalo) de $C_{máx}$, $C_{mín}$ y C_{media} de tocilizumab fueron de 274 (149–444) mcg/ml, 65.9 (19.0–135) mcg/ml y 124 (60–194) mcg/ml, respectivamente.

Las proporciones de acumulación fueron de 1.95 y 2.01 para el $ABC_{4\ semanas}$ y 3.41 y 3.20 para la $C_{mín}$ para las dosis de 12 mg/kg (peso corporal de menos de 30 kg) y 8 mg/kg (peso corporal de 30 kg o más) administradas por vía intravenosa, respectivamente. Los datos de acumulación para la $C_{máx}$ fueron de 1.37 y 1.42 para las dosis intravenosas de 12 mg/kg (peso corporal de menos de 30 kg) y 8 mg/kg (peso corporal de 30 kg o más), respectivamente. Después de la administración intravenosa de tocilizumab cada dos semanas, se alcanzó el equilibrio dinámico a las 8 semanas en ambos grupos de peso corporal. La media calculada de los parámetros de exposición del tocilizumab fue similar entre los dos grupos de dosis definidos por el peso corporal.

Para las dosis de 162 mg de tocilizumab (pacientes con un peso corporal de 30 kg o más) administradas cada semana por vía subcutánea, las medianas calculadas (intervalo) de $C_{máx}$, $C_{mín}$ y C_{media} de tocilizumab fueron de 89.8 (26.4–190) mcg/ml, 72.4 (19.5–158) mcg/ml y 82.4 (23.9–169) mcg/ml, respectivamente. Para las dosis de 162 mg de tocilizumab (pacientes con un peso corporal de menos de 30 kg) administradas cada 2 semanas por vía subcutánea, las medianas calculadas (intervalo) de $C_{máx}$, $C_{mín}$ y C_{media} de tocilizumab fueron de 127 (51.7–266) mcg/ml, 64.2 (16.6–136) mcg/ml y 92.7 (38.5–199) mcg/ml, respectivamente.

Las proporciones de acumulación fueron de 2.27 y 4.28 para el $ABC_{4\ semanas}$, 3.21 y 4.39 para la $C_{mín}$ y 1.88 y 3.66 para la $C_{máx}$ para las dosis subcutáneas de 162 mg cada 2 semanas (peso corporal de menos de 30 kg) y 162 mg cada semana (peso corporal de 30 kg o más), respectivamente. Después de la administración subcutánea, se alcanzó el equilibrio dinámico a las 12 semanas en ambos grupos de peso corporal. Todos los pacientes tratados con tocilizumab por vía subcutánea presentaron una $C_{máx}$ en equilibrio dinámico más baja que la alcanzada con tocilizumab por vía intravenosa en los grupos de pesos corporales diferentes. Las concentraciones mínima y media en pacientes tras la administración subcutánea fueron similares a las alcanzadas con tocilizumab por vía intravenosa en los grupos de pesos corporales diferentes.

COVID-19: administración intravenosa

La farmacocinética del tocilizumab en pacientes con COVID-19 se caracterizó mediante el análisis farmacocinético poblacional de un conjunto de datos compuesto por 380 adultos tratados con dosis de 8 mg/kg de tocilizumab administradas por vía intravenosa en el estudio COVACTA *(consulte la sección Estudios clínicos [14.11])* y en otro estudio clínico.

Para una dosis intravenosa de tocilizumab de 8 mg/kg, las medianas calculadas (intervalo) de $C_{máx}$ y $C_{día28}$ de tocilizumab fueron de 151 (77.5-319) mcg/ml y 0.229 (0.00119-19.4) mcg/ml, respectivamente. Para dos dosis intravenosas de tocilizumab de 8 mg/kg separadas por al menos 8 horas, las medianas calculadas (intervalo) de $C_{máx}$ y $C_{día28}$ de tocilizumab fueron de 290 (152-604) mcg/ml y 7.04 (0.00474-54.8) mcg/ml, respectivamente. Las dosis según el peso que se usaron en el estudio RECOVERY (800 mg para pacientes >90 kg, 600 mg para pacientes >65 y ≤90 kg, 400 mg para pacientes >40 y ≤65 kg, y 8 mg/kg para pacientes ≤40 kg) son comparables con la dosis de 8 mg/kg, por lo que se espera que tengan una exposición similar.

Absorción

Después de la administración subcutánea, la semivida de absorción fue de alrededor de 4 días en pacientes con AR y ACG y de 3 días en pacientes con EPI-ES. La biodisponibilidad de la formulación subcutánea fue del 80%.

Después de la administración subcutánea en pacientes con AIJ poliarticular, la semivida de absorción fue de alrededor de 2 días y la biodisponibilidad de la formulación subcutánea en pacientes con AIJ poliarticular fue del 96%.

Después de la administración subcutánea en pacientes con AIJ sistémica, la semivida de absorción fue de alrededor de 2 días y la biodisponibilidad de la formulación subcutánea en pacientes con AIJ sistémica fue del 95%.

En los pacientes con AR, la mediana de valores de $T_{máx}$ fue de 2.8 días después de la dosis de tocilizumab administrada cada semana y de 4.7 días después de la dosis de tocilizumab administrada cada dos semanas.

En los pacientes con ACG, la mediana de valores de $T_{máx}$ fue de 3 días después de la dosis de tocilizumab administrada cada semana y de 4.5 días después de la dosis de tocilizumab administrada cada dos semanas.

En pacientes con EPI-ES, la mediana de valor de $T_{máx}$ fue de 2.8 días después de la dosis de tocilizumab administrada una vez por semana.

Distribución

Después de la administración intravenosa, el tocilizumab experimenta una eliminación bifásica de la circulación. En los pacientes con artritis reumatoide, el volumen de distribución central fue de 3.5 l y el volumen de distribución periférico fue de 2.9 l, lo que dio como resultado un volumen de distribución en equilibrio dinámico de 6.4 l.

En los pacientes con ACG, el volumen de distribución central fue de 4.09 l y el volumen de distribución periférico fue de 3.37 l, lo que dio como resultado un volumen de distribución en equilibrio dinámico de 7.46 l.

En los pacientes con EPI-ES, el volumen de distribución central fue de 4.16 l y el volumen de distribución periférico fue de 2.58 l, lo que dio como resultado un volumen de distribución en equilibrio dinámico de 6.74 l.

En los pacientes pediátricos con AIJ poliarticular, el volumen de distribución central fue de 1.98 l y el volumen de distribución periférico fue de 2.1 l, lo que dio como resultado un volumen de distribución en equilibrio dinámico de 4.08 l.

En los pacientes pediátricos con AIJ sistémica, el volumen de distribución central fue de 1.87 l y el volumen de distribución periférico fue de 2.14 l, lo que dio como resultado un volumen de distribución en equilibrio dinámico de 4.01 l.

En los pacientes con COVID-19 que recibieron tratamiento con una o dos infusiones intravenosas de tocilizumab de 8 mg/kg separadas por 8 horas, el volumen de distribución central calculado fue de 4.52 l y el volumen de distribución periférica calculado fue de 4.23 l, lo que dio como resultado un volumen de distribución de 8.75 l.

Eliminación

ACTEMRA se elimina mediante una combinación de depuración lineal y eliminación no lineal. La eliminación no lineal según la concentración desempeña una función importante con concentraciones bajas de tocilizumab. Una vez que la vía no lineal está saturada, con concentraciones más altas de tocilizumab, la depuración está principalmente determinada por la depuración lineal. La saturación de la eliminación no lineal lleva a un aumento en la exposición que es más que proporcional a la dosis. Los parámetros farmacocinéticos de ACTEMRA no cambian con el paso del tiempo.

Los análisis farmacocinéticos poblacionales en cualquier población de pacientes evaluada hasta el momento no indican una relación entre la depuración aparente y la presencia de anticuerpos contra el medicamento.

Se calculó que la depuración lineal en los análisis farmacocinéticos de la población fue de 12.5 ml por h en los pacientes con AR, de 6.7 ml por h en los pacientes con arteritis de células gigantes, 8.8 ml por hora en los pacientes con EPI-ES, de 5.8 ml por h en los pacientes pediátricos con AIJ poliarticular y de 5.7 ml por h en los pacientes pediátricos con AIJ sistémica. En los pacientes con COVID-19, las concentraciones séricas estaban por debajo del límite de cuantificación después de 35 días de recibir una infusión intravenosa de tocilizumab de 8 mg/kg. Se calculó que la depuración lineal promedio en los análisis farmacocinéticos poblacionales fue de 17.6 ml por hora en los pacientes con una escala ordinal inicial de categoría 3 (EO 3, pacientes que necesitan oxígeno suplementario), de 22.5 ml por hora en los pacientes con una EO inicial de categoría 4 (pacientes que necesitan oxigenoterapia de alto flujo o ventilación no invasiva), de 29 ml por hora en los pacientes con una EO inicial de categoría 5 (pacientes que necesitan ventilación mecánica) y de 35.4 ml por hora en pacientes con una EO inicial de categoría 6 (pacientes que necesitan oxigenación por membrana extracorpórea [OMEC] o ventilación mecánica y soporte orgánico adicional).

Debido a la dependencia de la depuración total de concentraciones séricas de ACTEMRA, la semivida de ACTEMRA también depende de la concentración y varía según el nivel de concentración sérica.

Para la administración intravenosa en pacientes con AR, la t1/2 aparente según la concentración es de hasta 11 días para la dosis de 4 mg por kg y de hasta 13 días para la dosis de 8 mg por kg administradas cada 4 semanas en pacientes con AR en equilibrio dinámico. Para la administración subcutánea en pacientes con AR, la t1/2 aparente según la concentración es de hasta 13 días para la dosis de 162 mg administrada cada semana y de 5 días para la dosis de 162 mg administrada cada dos semanas en pacientes con AR en equilibrio dinámico.

En pacientes con ACG en equilibrio dinámico, la $t_{1/2}$ eficaz de tocilizumab osciló entre 18.3 y 18.9 días para la dosis de 162 mg administrada por vía subcutánea cada semana y entre 4.2 y 7.9 días para la dosis de 162 mg administrada por vía subcutánea cada dos semanas. Para la administración intravenosa en pacientes con ACG, la $t_{1/2}$ aparente según la concentración de TCZ es de 13.2 días después de una dosis de 6 mg/kg cada 4 semanas.

En pacientes con EPI-ES en equilibrio dinámico, la $t_{1/2}$ eficaz de tocilizumab osciló entre 12.1 y 13.0 días para la dosis de 162 mg administrada por vía subcutánea una vez por semana.

La $t_{1/2}$ de tocilizumab en niños con AIJ poliarticular es de hasta 17 días en las dos categorías de peso corporal (8 mg/kg para un peso corporal de 30 kg o más o 10 mg/kg para un peso corporal de menos de 30 kg) durante el intervalo de administración en equilibrio dinámico. Para la administración subcutánea, la $t_{1/2}$ de tocilizumab en pacientes con AIJ poliarticular es de hasta 10 días en las dos categorías de peso corporal (administración cada dos semanas para un peso corporal de 30 kg o más, o administración cada 3 semanas para un peso corporal de menos de 30 kg) durante un intervalo de administración en equilibrio dinámico.

La $t_{1/2}$ de tocilizumab intravenoso en pacientes pediátricos con AIJ sistémica es de hasta 16 días en las dos categorías de peso corporal (8 mg/kg para un peso corporal de 30 kg o más y 12 mg/kg para un peso corporal de menos de 30 kg cada dos semanas) durante el intervalo de administración en equilibrio dinámico. Después de la

administración subcutánea, la t1/2 de tocilizumab subcutáneo en pacientes con AIJ sistémica es de hasta 14 días en las dos categorías de peso corporal (162 mg cada semana para un peso corporal de 30 kg o más y 162 mg cada dos semanas para un peso corporal de menos de 30 kg) durante el intervalo de administración en equilibrio dinámico.

Poblaciones específicas

Los análisis farmacocinéticos de la población en pacientes adultos con artritis reumatoide y ACG demostraron que la edad, el sexo y la raza no afectaron la farmacocinética del tocilizumab. Se determinó que la depuración lineal aumentaba con el tamaño corporal. En los pacientes con AR, la dosis basada en el peso corporal (8 mg por kg) dio como resultado una exposición aproximadamente 86% más alta en los pacientes que pesaban más de 100 kg en comparación con los pacientes que pesaban menos de 60 kg. Hubo una relación inversa entre la exposición al tocilizumab y el peso corporal para las pautas posológicas subcutáneas con la misma dosis.

En los pacientes con ACG tratados con ACTEMRA-SC, se observó una mayor exposición en pacientes con un peso corporal menor. Para la dosis de 162 mg administrada por vía subcutánea cada semana, la C_{media} en equilibrio dinámico fue un 51% más alta en los pacientes con un peso corporal inferior a 60 kg en comparación con los pacientes que pesaban entre 60 kg y 100 kg. Para la dosis de 162 mg administrada por vía subcutánea cada dos semanas, la C_{media} en equilibrio dinámico fue un 129% más alta en los pacientes con un peso corporal inferior a 60 kg en comparación con los pacientes que pesaban entre 60 kg y 100 kg. Se dispone de datos limitados para los pacientes que pesaban más de 100 kg (n=7).

En los pacientes con COVID-19, la exposición posterior a recibir una dosis intravenosa según el peso corporal (8 mg de tocilizumab por kg hasta un peso corporal de 100 mg, con una dosis máxima de 800 mg) se basó en el peso corporal y en la gravedad de la enfermedad según una escala ordinal (EO). Dentro de una categoría de EO, comparada con pacientes que tienen un peso corporal promedio de 80 kg, la exposición en pacientes que pesaban menos de 60 kg fue un 20% menor. La exposición en pacientes que pesaban más de 100 kg estuvo dentro del mismo intervalo que la exposición en pacientes con un peso corporal promedio de 80 kg. Para un paciente que pesa 80 kg, la exposición disminuye a medida que la categoría de EO aumenta; por cada aumento de categoría, la exposición disminuye en un 13%.

Pacientes con insuficiencia hepática

No se realizó un estudio formal del efecto de la insuficiencia hepática en la farmacocinética del tocilizumab.

Pacientes con insuficiencia renal

No se realizó un estudio formal del efecto de la insuficiencia renal en la farmacocinética del tocilizumab.

La mayoría de los pacientes con AR, ACG y EPI-ES del análisis farmacocinético poblacional tuvieron una función renal normal o una insuficiencia renal leve. La insuficiencia renal leve (depuración de creatinina calculada en menos de 80 ml por min y en 50 ml por min o más según la fórmula de Cockcroft-Gault) no afectó la farmacocinética del tocilizumab.

Aproximadamente un tercio de los pacientes con ACG en el ensayo clínico de ACTEMRA-SC tuvieron insuficiencia renal moderada al inicio (depuración de creatinina calculada de 30 a 59 ml/min). No hubo ningún efecto en la exposición al tocilizumab en estos pacientes.

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

Estudios de interacciones farmacológicas

Los datos in vitro sugirieron que la IL-6 redujo la expresión de ARNm de varias isoenzimas CYP450, incluidas las CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 y CYP3A4, y que esta reducción de expresión fue revertida por coincubación con tocilizumab en concentraciones clínicamente relevantes. En consecuencia, la inhibición de la señalización de IL-6 en los pacientes con AR que recibieron tratamiento con tocilizumab podría restablecer las actividades de CYP450 a niveles más altos que aquellos en ausencia de tocilizumab, dando lugar a un aumento del metabolismo de medicamentos que son sustratos de CYP450. Se desconoce el efecto que tiene en la CYP2C8 o los transportadores (p. ej., P-gp). Esto es clínicamente relevante para los sustratos de CYP450

con un índice terapéutico estrecho en los que la dosis se ajusta individualmente. Después del inicio de la administración de ACTEMRA, en pacientes que reciben tratamiento con estos tipos de productos medicinales, se debe realizar un control terapéutico del efecto (p. ej., la warfarina) o de la concentración del medicamento (p. ej., ciclosporina o teofilina), y la dosis individual del producto medicinal se debe ajustar según sea necesario. Es necesario tener precaución a la hora de administrar ACTEMRA en combinación con otros medicamentos en los que la disminución de la eficacia no es deseable, p. ej., anticonceptivos orales (sustratos de CYP3A4) *(consulte la sección Interacciones farmacológicas [7.2])*.

Simvastatina

La simvastatina es un sustrato de CYP3A4 y OATP1B1. En 12 pacientes con AR que no recibieron tratamiento con ACTEMRA y que recibieron 40 mg de simvastatina, las exposiciones a la simvastatina y su metabolito, el ácido simvastatínico, fueron de 4 a 10 veces y 2 veces más altas, respectivamente, que las exposiciones observadas en pacientes sanos. Una semana después de la administración de una infusión única de ACTEMRA (10 mg por kg), la exposición a la simvastatina y el ácido simvastatínico disminuyó un 57% y un 39%, respectivamente, a exposiciones que fueron similares o un poco más altas que aquellas observadas en pacientes sanos. Las exposiciones a la simvastatina y el ácido simvastatínico aumentaron cuando se suspendió la administración de ACTEMRA en pacientes con AR. La selección de una dosis específica de simvastatina en pacientes con AR debe considerar las posibles exposiciones más bajas que se podrían presentar después del inicio de la administración de ACTEMRA (debido a la normalización de CYP3A4) o las exposiciones más altas después de la suspensión del tratamiento con ACTEMRA.

Omeprazol

El omeprazol es un sustrato de CYP2C19 y CYP3A4. En pacientes con AR que recibieron 10 mg de omeprazol, la exposición al omeprazol fue aproximadamente 2 veces más alta que la observada en pacientes sanos. En pacientes con AR que recibieron 10 mg de omeprazol, antes y una semana después de la infusión de ACTEMRA (8 mg por kg), el ABC_{inf} del omeprazol disminuyó un 12% para los metabolizadores lentos (N=5) y metabolizadores intermedios (N=5), y un 28% para los metabolizadores rápidos (N=8) y fue un poco más alta que la observada en pacientes sanos.

Dextrometorfano

El dextrometorfano es un sustrato de CYP2D6 y CYP3A4. En 13 pacientes con AR que recibieron 30 mg de dextrometorfano, la exposición al dextrometorfano fue comparable con la exposición en pacientes sanos. Sin embargo, la exposición a su metabolito, el dextrorfano (un sustrato de CYP3A4), fue una fracción de aquella observada en pacientes sanos. Una semana después de la administración de una infusión única de ACTEMRA (8 mg por kg), la exposición al dextrometorfano disminuyó aproximadamente un 5%. Sin embargo, se observó una disminución mayor (29%) en los niveles de dextrorfano después de la infusión de ACTEMRA.

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, infertilidad

No se han realizado estudios a largo plazo en animales para establecer la carcinogenicidad potencial del tocilizumab. La bibliografía indica que la vía de IL-6 puede mediar respuestas antitumorales mediante la promoción de una mayor vigilancia de los inmunocitos del microambiente tumoral. Sin embargo, la evidencia publicada disponible también sostiene que la señalización de IL-6 a través del receptor de la IL-6 podría estar involucrada en vías que conducen a la oncogénesis. Actualmente se desconoce el riesgo de neoplasias en seres humanos a partir de un anticuerpo que altera la señalización a través del receptor de la IL-6, como el tocilizumab.

La fertilidad y el rendimiento reproductivo no se vieron afectados en ratones macho y hembra que recibieron un análogo murino de tocilizumab administrado por vía intravenosa en una dosis de 50 mg/kg cada tres días.

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

14.1 Artritis reumatoide: administración intravenosa

La eficacia y la seguridad de ACTEMRA para administración intravenosa se evaluaron en cinco estudios aleatorizados, multicéntricos y doble ciego en pacientes de más de 18 años con artritis reumatoide activa diagnosticada según los criterios del Colegio Estadounidense de Reumatología (American College of Rheumatology o ACR, por sus siglas en inglés). Los pacientes presentaron al menos 8 articulaciones doloridas y 6 hinchadas al inicio. ACTEMRA fue administrado por vía intravenosa cada 4 semanas como monoterapia (estudio I), en combinación con metotrexato (MTX) (estudios II y III) u otros fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME) (estudio IV) en pacientes con una respuesta inadecuada a estos fármacos, o en combinación con MTX en pacientes con una respuesta inadecuada a los antagonistas del FNT (estudio V).

El *estudio I* (NCT00109408) evaluó a pacientes con artritis reumatoide activa de moderada a grave que no habían recibido tratamiento con MTX dentro las 24 semanas anteriores a la aleatorización o en quienes no se había suspendido el tratamiento previo con metotrexato como resultado de efectos tóxicos clínicamente importantes o falta de respuesta. En este estudio, el 67% de los pacientes no había recibido tratamiento previo con MTX y más del 40% de los pacientes había tenido artritis reumatoide durante menos de 2 años. Los pacientes recibieron 8 mg por kg de ACTEMRA como monoterapia o MTX solo (dosis ajustada durante 8 semanas desde 7.5 mg hasta un máximo de 20 mg cada semana). El criterio de valoración principal fue la proporción de los pacientes que recibieron ACTEMRA y que alcanzaron una respuesta de ACR 20 en la semana 24.

El *estudio II* (NCT00106535) fue un estudio de 104 semanas con una fase de extensión opcional de 156 semanas que evaluó a pacientes con artritis reumatoide activa de moderada a grave que tuvieron una respuesta clínica inadecuada al MTX. Los pacientes recibieron 8 mg por kg de ACTEMRA, 4 mg por kg de ACTEMRA o placebo cada cuatro semanas, en combinación con MTX (10 a 25 mg cada semana). Cuando se cumplieron las 52 semanas, los pacientes recibieron un tratamiento abierto con dosis de 8 mg por kg de ACTEMRA hasta las 104 semanas o tuvieron la opción de continuar su tratamiento doble ciego si mantenían una mejoría superior al 70% en el recuento de articulaciones hinchadas/doloridas. Se realizaron dos análisis provisionales especificados previamente en la semana 24 y la semana 52. El criterio de valoración principal fue la proporción de los pacientes que alcanzaron una respuesta de ACR 20 en la semana 24. En las semanas 52 y 104, los criterios de valoración principales fueron el cambio desde el inicio según la puntuación Sharp-Genant total modificada y el área bajo la curva (ABC) del cambio desde el inicio según la puntuación HAQ-DI.

El *estudio III* (NCT00106548) evaluó a pacientes con artritis reumatoide activa de moderada a grave que tuvieron una respuesta clínica inadecuada al MTX. Los pacientes recibieron 8 mg por kg de ACTEMRA, 4 mg por kg de ACTEMRA o placebo cada cuatro semanas, en combinación con MTX (10 a 25 mg cada semana). El criterio de valoración principal fue la proporción de los pacientes que alcanzaron una respuesta de ACR 20 en la semana 24.

El *estudio IV* (NCT00106574) evaluó a pacientes que tuvieron una respuesta inadecuada a su tratamiento existente, que incluía uno o más FARME. Los pacientes recibieron 8 mg por kg de ACTEMRA o placebo cada cuatro semanas, en combinación con los FARME estables. El criterio de valoración principal fue la proporción de los pacientes que alcanzaron una respuesta de ACR 20 en la semana 24.

El *estudio V* (NCT00106522) evaluó a pacientes con artritis reumatoide activa de moderada a grave que tuvieron una respuesta clínica inadecuada o intolerancia a uno o más tratamientos con antagonistas del FNT. El tratamiento con antagonistas del FNT se suspendió antes de la aleatorización. Los pacientes recibieron 8 mg por kg de ACTEMRA, 4 mg por kg de ACTEMRA o placebo cada cuatro semanas, en combinación con MTX (10 a 25 mg cada semana). El criterio de valoración principal fue la proporción de los pacientes que alcanzaron una respuesta de ACR 20 en la semana 24.

Respuesta clínica

En la **Tabla 4**, se muestran los porcentajes de los pacientes que recibieron tratamiento con ACTEMRA para administración intravenosa y que alcanzaron respuestas de ACR 20, 50 y 70. En todos los estudios de administración intravenosa, los pacientes que recibieron tratamiento con 8 mg por kg de ACTEMRA tuvieron tasas de respuesta ACR 20, ACR 50 y ACR 70 más altas en comparación con los pacientes que recibieron tratamiento con MTX o placebo en la semana 24.

Durante las partes controladas de 24 semanas de los estudios I a V, los pacientes que recibieron tratamiento con ACTEMRA con una dosis de 4 mg por kg y que tuvieron una respuesta inadecuada a los FARME o al tratamiento con antagonistas del FNT tuvieron tasas de respuesta más bajas en comparación con los pacientes que recibieron dosis de 8 mg por kg de ACTEMRA.

Tabla 4 Respuesta clínica en las semanas 24 y 52 de los ensayos activos y controlados con placebo de ACTEMRA para administración intravenosa (porcentaje de pacientes)

	Porcentaje de pacientes												
	Estudio I		Estudio II			Estudio III			Estudio IV		Estudio V		
Tasa de respuesta	MTX N=284	8 mg por kg de ACTEMRA N=286 (IC del 95%)[a]	Placebo + MTX N=393	4 mg por kg de ACTEMRA + MTX N=399 (IC del 95%)[a]	8 mg por kg de ACTEMRA + MTX N=398 (IC del 95%)[a]	Placebo + MTX N=204	4 mg por kg de ACTEMRA + MTX N=213 (IC del 95%)[a]	8 mg por kg de ACTEMRA + MTX N=205 (IC del 95%)[a]	Placebo + FARME N=413	8 mg por kg de ACTEMRA + FARME N=803 (IC del 95%)[a]	Placebo + MTX N=158	4 mg por kg de ACTEMRA + MTX N=161 (IC del 95%)[a]	8 mg por kg de ACTEMRA + MTX N=170 (IC del 95%)[a]
ACR 20													
Semana 24	53%	70% (0.11, 0.27)	27%	51% (0.17, 0.29)	56% (0.23, 0.35)	27%	48% (0.15, 0.32)	59% (0.23, 0.41)	24%	61% (0.30, 0.40)	10%	30% (0.15, 0.36)	50% (0.36, 0.56)
Semana 52	N/C	N/C	25%	47% (0.15, 0.28)	56% (0.25, 0.38)	N/C	N/C	N/C	N/C	N/C	N/C	N/C	N/C
ACR 50													
Semana 24	34%	44% (0.04, 0.20)	10%	25% (0.09, 0.20)	32% (0.16, 0.28)	11%	32% (0.13, 0.29)	44% (0.25, 0.41)	9%	38% (0.23, 0.33)	4%	17% (0.05, 0.25)	29% (0.21, 0.41)
Semana 52	N/C	N/C	10%	29% (0.14, 0.25)	36% (0.21, 0.32)	N/C	N/C	N/C	N/C	N/C	N/C	N/C	N/C
ACR 70													
Semana 24	15%	28% (0.07, 0.22)	2%	11% (0.03, 0.13)	13% (0.05, 0.15)	2%	12% (0.04, 0.18)	22% (0.12, 0.27)	3%	21% (0.13, 0.21)	1%	5% (-0.06, 0.14)	12% (0.03, 0.22)
Semana 52	N/C	N/C	4%	16% (0.08, 0.17)	20% (0.12, 0.21)	N/C	N/C	N/C	N/C	N/C	N/C	N/C	N/C
Respuestas clínicas principales [b]													
Semana 52	N/C	N/C	1%	4% (0.01, 0.06)	7% (0.03, 0.09)	N/C	N/C	N/C	N/C	N/C	N/C	N/C	N/C

[a] IC: Intervalo de confianza del 95% de la diferencia ponderada con respecto al placebo ajustada según el centro (y duración de la enfermedad solamente para el estudio I)
[b] Respuesta clínica principal se define como el alcance de una respuesta de ACR 70 durante un período continuo de 24 semanas

En el estudio II, una mayor proporción de pacientes que recibieron tratamiento con dosis de 4 mg por kg y 8 mg por kg de ACTEMRA + MTX alcanzaron un nivel bajo de actividad de la enfermedad (puntuación DAS 28-ESR inferior a 2.6) en comparación con los pacientes que recibieron tratamiento con placebo + MTX en la semana 52. La proporción de pacientes que recibieron tratamiento con ACTEMRA y que alcanzaron una puntuación DAS 28-ESR inferior a 2.6 y la cantidad de articulaciones activas residuales en estos pacientes con respuesta al tratamiento en el estudio II se muestran en la **Tabla 5**.

Tabla 5 Proporción de pacientes con una puntuación DAS28-ESR inferior a 2.6 con la cantidad de articulaciones activas residuales en los ensayos con ACTEMRA para administración intravenosa

Estudio II			
	Placebo + MTX N = 393	**4 mg por kg de ACTEMRA + MTX N = 399**	**8 mg por kg de ACTEMRA + MTX N = 398**
DAS28-ESR inferior a 2.6			
Proporción de pacientes con respuesta al tratamiento en la semana 52 (n) Intervalo de confianza del 95%	3% (12)	18% (70) 0.10, 0.19	32% (127) 0.24, 0.34
De los pacientes con respuesta al tratamiento, proporción con 0 articulaciones activas (n)	33% (4)	27% (19)	21% (27)
De los pacientes con respuesta al tratamiento, proporción con 1 articulación activa (n)	8% (1)	19% (13)	13% (16)
De los pacientes con respuesta al tratamiento, proporción con 2 articulaciones activas (n)	25% (3)	13% (9)	20% (25)
De los pacientes con respuesta al tratamiento, proporción con 3 o más articulaciones activas (n)	33% (4)	41% (29)	47% (59)

*n indica el numerador de todo el porcentaje. El denominador es la población con intención de recibir tratamiento. No todos los pacientes recibieron evaluaciones de DAS28 en la semana 52.

En la **Tabla 6**, se muestran los resultados de los componentes de los criterios de respuesta ACR para los estudios III y V. Se observaron resultados similares al estudio III en los estudios I, II y IV.

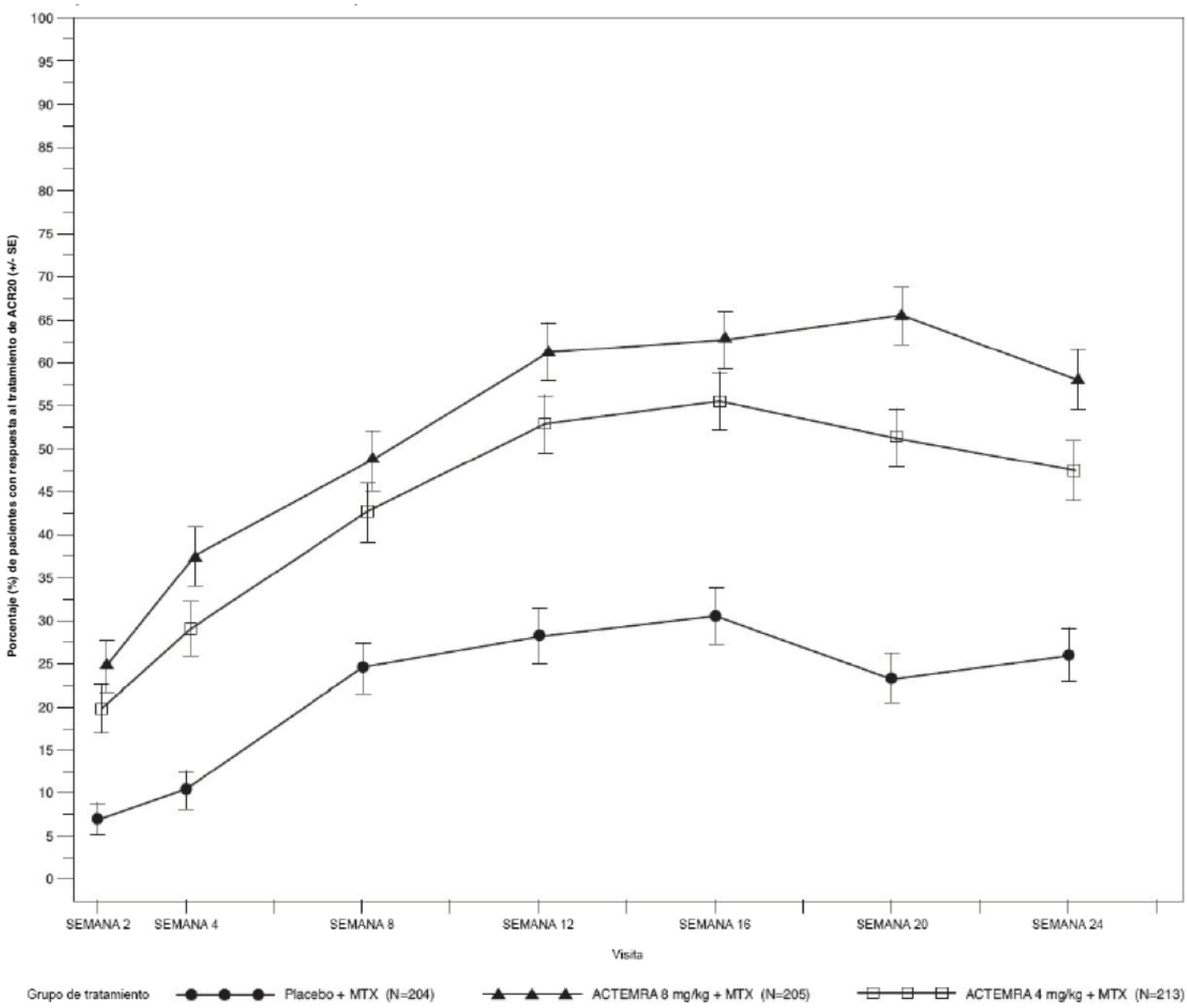
Tabla 6 Componentes de respuesta ACR en la semana 24 en ensayos con ACTEMRA para administración intravenosa

	Estudio III						**Estudio V**					
	4 mg por kg de ACTEMRA + MTX N=213		**8 mg por kg de ACTEMRA + MTX N=205**		**Placebo + MTX N=204**		**4 mg por kg de ACTEMRA + MTX N=161**		**8 mg por kg de ACTEMRA + MTX N=170**		**Placebo + MTX N=158**	
Componente (media)	**Inicio**	**Semana 24[a]**	**Inicio**	**Semana 24[a]**	**Inicio**	**Semana 24**	**Inicio**	**Semana 24[a]**	**Inicio**	**Semana 24[a]**	**Inicio**	**Semana 24**
Cantidad de articulaciones doloridas (0-68)	33	19 -7.0 (-10.0, -4.1)	32	14.5 -9.6 (-12.6, -6.7)	33	25	31	21 -10.8 (-14.6, -7.1)	32	17 -15.1 (-18.8, -11.4)	30	30
Cantidad de articulaciones hinchadas (0-66)	20	10 -4.2 (-6.1, -2.3)	19.5	8 -6.2 (-8.1, -4.2)	21	15	19.5	13 -6.2 (-9.0, -3.5)	19	11 -7.2 (-9.9, -4.5)	19	18
Dolor[b]	61	33 -11.0 (-17.0, -5.0)	60	30 -15.8 (-21.7, -9.9)	57	43	63.5	43 -12.4 (-22.1, -2.1)	65	33 -23.9 (-33.7, -14.1)	64	48
Evaluación global del paciente[b]	66	34 -10.9 (-17.1, -4.8)	65	31 -14.9 (-20.9, -8.9)	64	45	70	46 -10.0 (-20.3, 0.3)	70	36 -17.4 (-27.8, -7.0)	71	51
Evaluación global del médico[b]	64	26 -5.6 (-10.5, -0.8)	64	23 -9.0 (-13.8, -4.2)	64	32	66.5	39 -10.5 (-18.6, -2.5)	66	28 -18.2 (-26.3, -10.0)	67.5	43
Índice de discapacidad (HAQ)[c]	1.64	1.01 -0.18 (-0.34, -0.02)	1.55	0.96 -0.21 (-0.37, -0.05)	1.55	1.21	1.67	1.39 -0.25 (-0.42, -0.09)	1.75	1.34 -0.34 (-0.51, -0.17)	1.70	1.58
PCR (mg por dl)	2.79	1.17 -1.30 (-2.0, -0.59)	2.61	0.25 -2.156 (-2.86, -1.46)	2.36	1.89	3.11	1.77 -1.34 (-2.5, -0.15)	2.80	0.28 -2.52 (-3.72, -1.32)	3.705	3.06

[a] Los datos mostrados son la media en la semana 24, la diferencia en la media de cambio ajustada desde el inicio en comparación con el placebo + MTX en la semana 24 y el intervalo de confianza del 95% para esa diferencia
[b] Escala análoga visual: 0 = mejor, 100 = peor
[c] Cuestionario de evaluación de la salud: 0 = mejor, 3 = peor; 20 preguntas; 8 categorías: vestirse y arreglarse, levantarse, comer, caminar, higiene, alcance, agarre y actividades

En la **Figura 1,** se muestra el porcentaje de pacientes con respuesta al tratamiento de ACR 20 por consulta para el estudio III. Se observaron curvas de respuesta similares en los estudios I, II, IV y V.

Figura 1: Porcentaje de pacientes con respuesta al tratamiento de ACR 20 por consulta para el estudio III (respuesta inadecuada al MTX)*



* Es posible que no se haya obtenido respuesta de los mismos pacientes en cada momento.

Respuesta radiográfica

En el estudio II, se evaluó mediante radiografías el daño articular estructural y se expresó como el cambio en la puntuación Sharp-Genant total y sus componentes, la puntuación de erosión y la puntuación de estrechamiento del espacio articular. Las radiografías de las manos/muñecas y las partes delanteras del pie se obtuvieron al inicio, a las 24 semanas, a las 52 semanas y a las 104 semanas, y fueron calificadas por lectores que no conocían los grupos de tratamiento ni la cantidad de consultas. En la **Tabla 7**, se muestran los resultados desde el inicio hasta la semana 52. La dosis de 4 mg por kg de ACTEMRA retardó (inhibición inferior a un 75% en comparación con el grupo de control) y la dosis de 8 mg por kg de ACTEMRA inhibió (inhibición de al menos un 75% en comparación con el grupo de control) el avance del daño estructural en comparación con el placebo más MTX en la semana 52.

Tabla 7 Media de cambio radiográfico desde el inicio hasta la semana 52 en el estudio II

	Placebo + MTX N=294	4 mg por kg de ACTEMRA + MTX N=343	8 mg por kg de ACTEMRA + MTX N=353
Semana 52*			
Puntuación Sharp-Genant total, media (DE)	1.17 (3.14)	0.33 (1.30)	0.25 (0.98)
Diferencia de medias ajustadas (IC del 95%)**		-0.83 (-1.13, -0.52)	-0.90 (-1.20, -0.59)
Puntuación de erosión, media (DE)	0.76 (2.14)	0.20 (0.83)	0.15 (0.77)
Diferencia de medias ajustadas (IC del 95%)**		-0.55 (-0.76, -0.34)	-0.60 (-0.80, -0.39)
Puntación de estrechamiento del espacio articular, media (DE)	0.41 (1.71)	0.13 (0.72)	0.10 (0.49)
Diferencia de medias ajustadas (IC del 95%)**		-0.28 (-0.44, -0.11)	-0.30 (-0.46, -0.14)

* El análisis de la semana 52 emplea datos extrapolados linealmente para pacientes después del escape, la retirada del estudio o la pérdida de contacto.
** Diferencia entre medias ajustadas (ACTEMRA + MTX - Placebo + MTX)
DE = desviación estándar

La media de cambio desde el inicio hasta la semana 104 en la puntuación Sharp-Genant total para los grupos de 4 mg por kg de ACTEMRA fue de 0.47 (DE = 1.47) y para los grupos de 8 mg por kg fue de 0.34 (DE = 1.24). Para la semana 104, la mayoría de los pacientes en el grupo de control (placebo + MTX) se habían pasado al tratamiento activo, por lo que los resultados no se incluyen en la comparación. Es posible que los pacientes en los grupos activos se hayan pasado al grupo de dosis activa alternativa, y los resultados se informen por grupo de dosis aleatorizada original.

En el grupo de placebo, el 66% de los pacientes no experimentó avance radiográfico (cambio en la puntuación de Sharp-Genant total ≤ 0) en la semana 52 en comparación con el 78% y 83% en los grupos de 4 mg por kg y 8 mg por kg de ACTEMRA, respectivamente. Después de 104 semanas de tratamiento, el 75% y 83% de los pacientes inicialmente aleatorizados a los grupos de 4 mg por kg y 8 mg por kg de ACTEMRA, respectivamente, no experimentaron avance del daño estructural en comparación con el 66% de los pacientes que recibieron tratamiento con placebo.

Resultados relacionados con la salud

En el estudio II, se evaluaron la función física y la discapacidad usando el índice de discapacidad del cuestionario de evaluación de la salud (HAQ-DI, por sus siglas en inglés). Ambos grupos de dosis de ACTEMRA demostraron una mejoría mayor en comparación con el grupo de placebo en el ABC de cambio desde el inicio en el HAQ-DI hasta la semana 52. La media de cambio desde el inicio hasta la semana 52 en el HAQ-DI fue de 0.6, 0.5 y 0.4 para los grupos de tratamiento de 8 mg por kg de ACTEMRA, 4 mg por kg de ACTEMRA y placebo, respectivamente. El sesenta y tres por ciento (63%) y el sesenta por ciento (60%) de los pacientes en los grupos de tratamiento de 8 mg por kg de ACTEMRA y 4 mg por kg de ACTEMRA, respectivamente, alcanzaron una mejoría clínicamente relevante en el HAQ-DI (cambio desde el inicio ≥ 0.3 unidades) en la semana 52 en comparación con el 53% en el grupo de tratamiento de placebo.

Otros resultados relacionados con la salud

Se evaluó el estado de salud general mediante la encuesta de salud breve (SF-36) en los estudios I a V. Los pacientes que recibieron ACTEMRA demostraron una mejoría mayor desde el inicio en comparación con el grupo de placebo en el resumen del componente físico, en el resumen del componente mental y en las 8 áreas de la SF-36.

Resultados cardiovasculares
El estudio WA25204 (NCT01331837) fue un estudio aleatorizado, abierto (enmascarado para el patrocinador), de dos grupos paralelos, multicéntrico, con ausencia de inferioridad, para obtener resultados cardiovasculares en pacientes con un diagnóstico de AR de moderada a grave. Este estudio de seguridad cardiovascular se diseñó para descartar un aumento moderado en el riesgo cardiovascular en pacientes tratados con ACTEMRA en comparación con un tratamiento habitual con un inhibidor del FNT (etanercept).

El estudio incluyó a 3080 pacientes seropositivos con AR activa y una respuesta inadecuada a fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad no biológicos, que tenían ≥50 años, con al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional además de AR. Se asignó aleatoriamente a los pacientes en una proporción 1:1 para recibir 8 mg/kg de ACTEMRA por vía intravenosa cada 4 semanas o 50 mg de etanercept por vía subcutánea cada semana, y se realizó un seguimiento durante 3.2 años en promedio. El criterio de valoración principal fue la comparación del tiempo transcurrido hasta la primera aparición de algún componente de una combinación de complicaciones cardiovasculares graves (infarto de miocardio no mortal, accidente cerebrovascular no mortal o muerte por causas cardiovasculares); el análisis final de la intención de tratamiento se basó en un total de 161 eventos cardiovasculares confirmados (83/1538 [5.4%] para ACTEMRA; 78/1542 [5.1%] para etanercept) y revisados por un comité independiente y de adjudicación enmascarada.

La ausencia de inferioridad de ACTEMRA respecto de etanercept para el riesgo cardiovascular se determinó mediante la exclusión de >80% del aumento relativo en el riesgo de complicaciones cardiovasculares graves. El cociente de riesgos instantáneos para el riesgo de complicaciones cardiovasculares graves al comparar ACTEMRA con etanercept fue de 1.05; IC del 95% (0.77, 1.43).

14.2 Artritis reumatoide: administración subcutánea

Se evaluó la eficacia y seguridad de ACTEMRA para administración subcutánea en dos estudios multicéntricos, controlados, doble ciego, en pacientes con AR activa. Uno de los estudios, SC-I (NCT01194414), se trató de un estudio de ausencia de inferioridad que comparó la eficacia y seguridad de una dosis de 162 mg de ACTEMRA administrada por vía subcutánea cada semana con una dosis de 8 mg por kg de ACTEMRA administrada por vía intravenosa cada cuatro semanas. El segundo estudio, SC-II (NCT01232569), se trató de un estudio de superioridad controlado con placebo que evaluó la seguridad y eficacia de una dosis de 162 mg de ACTEMRA administrada por vía subcutánea cada dos semanas en comparación con el placebo. En ambos estudios, SC-I y SC-II, los pacientes debían tener >18 años y artritis reumatoide activa de moderada a grave diagnosticada según los criterios del ACR con al menos 4 articulaciones doloridas y 4 articulaciones hinchadas al inicio (SC-I) o al menos 8 articulaciones doloridas y 6 articulaciones hinchadas al inicio (SC-II) y una respuesta inadecuada al tratamiento existente con FARME; de esos pacientes, aproximadamente el 20% también presentaban antecedentes de respuesta inadecuada a al menos un inhibidor del FNT. Todos los pacientes de ambos estudios de administración subcutánea recibieron FARME no biológicos de base.

En el estudio SC-I, se asignó aleatoriamente a 1262 pacientes en una proporción 1:1 para recibir dosis de 162 mg de ACTEMRA administradas por vía subcutánea cada semana o dosis de 8 mg/kg de ACTEMRA administradas por vía intravenosa cada cuatro semanas en combinación con FARME. En el estudio SC-II, se asignó aleatoriamente a 656 pacientes en una proporción 2:1 para recibir dosis de 162 mg de ACTEMRA administradas por vía subcutánea cada dos semanas o placebo, en combinación con FARME. El criterio de valoración principal para ambos estudios fue la proporción de pacientes que alcanzaron una respuesta de ACR 20 en la semana 24.

La respuesta clínica obtenida después de 24 semanas de tratamiento con ACTEMRA para administración subcutánea se muestra en la **Tabla 8**. En el estudio SC-I, la principal medición de resultado fue el ACR20 en la semana 24. El margen de no inferioridad especificado previamente fue una diferencia de 12% en el tratamiento. El estudio demostró la ausencia de inferioridad de ACTEMRA con respecto a la respuesta de ACR20 en la semana 24. Las respuestas de ACR50, ACR70 y DAS28 también se muestran en la **Tabla 8**. En el estudio SC-II, una mayor proporción de pacientes que recibieron tratamiento con dosis de 162 mg de ACTEMRA administradas por vía subcutánea cada dos semanas alcanzaron respuestas de ACR20, ACR50 y ACR70, en comparación con los pacientes que recibieron tratamiento con placebo (Tabla 8). Además, una mayor proporción de pacientes que recibieron tratamiento con dosis de 162 mg de ACTEMRA administradas por vía subcutánea cada dos semanas alcanzaron un nivel bajo de actividad de la enfermedad (puntuación DAS28-ESR inferior a 2.6) en la semana 24 en comparación con aquellos pacientes que recibieron tratamiento con placebo (Tabla 8).

Tabla 8 Respuesta clínica en la semana 24 en los ensayos con ACTEMRA para administración subcutánea (porcentaje de pacientes)

	SC-I[a]		SC-II[b]	
	162 mg de TCZ por vía subcutánea cada semana + FARME N=558	8 mg/kg de TCZ por vía intravenosa + FARME N=537	162 mg de TCZ por vía subcutánea cada dos semanas + FARME N=437	Placebo + FARME N=219
ACR20				
Semana 24	69%	73.4%	61%	32%
Diferencia ponderada (IC del 95%)	-4% (-9.2, 1.2)		30% (22.0, 37.0)	
ACR50				
Semana 24	47%	49%	40%	12%
Diferencia ponderada (IC del 95%)	-2% (-7.5, 4.0)		28% (21.5, 34.4)	
ACR70				
Semana 24	24%	28%	20%	5%
Diferencia ponderada (IC del 95%)	-4% (-9.0, 1.3)		15% (9.8, 19.9)	
Cambio en DAS28 (media ajustada)				
Semana 24	-3.5	-3.5	-3.1	-1.7
Diferencia de medias ajustadas (IC del 95%)	0 (-0.2, 0.1)		-1.4 (-1.7; -1.1)	
DAS28 < 2.6				
Semana 24	38.4%	36.9%	32.0%	4.0%
Diferencia ponderada (IC del 95%)	0.9 (-5.0, 6.8)		28.6 (22.0, 35.2)	

TCZ = tocilizumab
[a] Por población del protocolo
[b] Población con intención de tratamiento

Los resultados de los componentes de los criterios de respuesta ACR y el porcentaje de pacientes con respuesta al tratamiento de ACR20 por visita para ACTEMRA para administración subcutánea en los estudios SC-I y SC-II fueron coherentes con aquellos observados con ACTEMRA para administración intravenosa.

Respuesta radiográfica

En el estudio SC-II, el avance del daño articular estructural se evaluó mediante radiografías y se expresó como el cambio desde el inicio en la puntuación total de Sharp modificada por van der Heijde (mTSS, por sus siglas en inglés). En la semana 24, se observó un avance radiográfico significativamente menor en los pacientes que recibieron ACTEMRA para administración subcutánea cada dos semanas más FARME en comparación con los pacientes que recibieron placebo más FARME; la media de cambio desde el inicio en la mTSS fue de 0.62 y 1.23,

respectivamente, con una diferencia de medias ajustadas de -0.60 (-1.1, -0.1). Estos resultados son coherentes con aquellos observados en los pacientes que recibieron tratamiento con ACTEMRA para administración intravenosa.

Resultados relacionados con la salud

En los estudios SC-I y SC-II, la media de disminución desde el inicio hasta la semana 24 en el HAQ-DI fue de 0.6, 0.6, 0.4 y 0.3, y la proporción de pacientes que alcanzaron una mejoría relevante desde el punto de vista clínico en el HAQ-DI (cambio desde el inicio ≥ 0.3 unidades) fue del 65%, 67%, 58% y 47% para los grupos de tratamiento de administración subcutánea cada semana, 8 mg/kg para administración intravenosa, administración subcutánea cada dos semanas y placebo, respectivamente.

Otros resultados relacionados con la salud

En los estudios SC-I y SC-II, el estado de salud general se evaluó mediante la SF-36. En el estudio SC-II, los pacientes que recibieron ACTEMRA cada dos semanas demostraron una mejoría mayor desde el inicio en comparación con los pacientes que recibieron placebo en el resumen del componente físico, en el resumen del componente mental y en las 8 áreas de la SF-36. En el estudio SC-I, las mejorías en estas puntuaciones fueron similares entre los grupos de ACTEMRA para administración subcutánea cada semana y de 8 mg/kg de ACTEMRA para administración intravenosa.

14.3 Arteritis de células gigantes: administración subcutánea

Se evaluó la eficacia y seguridad de ACTEMRA para administración subcutánea en un estudio único, multicéntrico, doble ciego, aleatorizado, en pacientes con ACG activa. En el estudio WA28119 (NCT01791153), se seleccionó a 251 pacientes con ACG de reciente aparición o recidivante que se asignaron aleatoriamente a uno de cuatro grupos de tratamiento. Se compararon dos dosis de ACTEMRA para administración subcutánea (dosis de 162 mg administrada cada semana y dosis de 162 mg administrada cada dos semanas) con dos grupos diferentes de control con placebo (pauta posológica de reducción gradual de prednisona especificada previamente durante 26 semanas y 52 semanas) que se asignaron aleatoriamente en una proporción 2:1:1:1. El estudio consistió en un período ciego de 52 semanas, seguido por un período de extensión abierto de 104 semanas.

Todos los pacientes recibieron un tratamiento con glucocorticoides (prednisona) de base. Cada uno de los grupos que recibieron tratamiento con ACTEMRA y uno de los grupos que recibió tratamiento con placebo siguieron una pauta posológica de reducción gradual de prednisona especificada previamente con el objetivo de alcanzar los 0 mg en la semana 26, mientras que el segundo grupo que recibió tratamiento con placebo siguió una pauta posológica de reducción gradual de prednisona especificada previamente con el objetivo de alcanzar los 0 mg en la semana 52, la cual fue diseñada para un mayor cumplimiento de la práctica estándar.

El criterio de valoración principal fue la proporción de pacientes que lograron una remisión sostenida desde la semana 12 hasta la semana 52. Remisión sostenida significa que un paciente alcanza (1) la ausencia de signos y síntomas de ACG desde la semana 12 hasta la semana 52, (2) la normalización de la tasa de sedimentación eritrocítica (hasta <30 mm/h sin un aumento a ≥30 mm/h atribuible a la ACG) desde la semana 12 hasta la semana 52, (3) la normalización del nivel de proteína C-reactiva (hasta <1 mg/dl sin aumentos sucesivos a ≥1 mg/dl) desde la semana 12 hasta la semana 52 y (4) el cumplimiento exitoso con la pauta posológica de reducción gradual de prednisona definida por no más de 100 mg de prednisona adicional desde la semana 12 hasta la semana 52. Se demostró la superioridad de la administración de dosis de 162 mg de ACTEMRA cada semana y cada dos semanas + la reducción gradual de prednisona a lo largo de 26 semanas para lograr una remisión sostenida desde la semana 12 hasta la semana 52 en comparación con la administración de placebo + la reducción gradual de prednisona a lo largo de 26 semanas (Tabla 9). Los dos grupos de tratamiento con ACTEMRA también demostraron superioridad en comparación con el grupo de placebo + la reducción gradual de prednisona a lo largo de 52 semanas (Tabla 9).

Tabla 9 Resultados del análisis de eficacia del estudio WA28119

	PBO + reducción gradual de prednisona a lo largo de 26 semanas N=50	PBO + reducción gradual de prednisona a lo largo de 52 semanas N=51	162 mg de TCZ para administración subcutánea, QW + reducción gradual de prednisona a lo largo de 26 semanas N=100	162 mg de TCZ para administración subcutánea, Q2W + reducción gradual de prednisona a lo largo de 26 semanas N=49
Remisión sostenida [a]				
Pacientes con respuesta al tratamiento, n (%)	7 (14.0%)	9 (17.6%)	56 (56.0%)	26 (53.1%)
Diferencia no ajustada en proporciones vs. PBO + reducción gradual a lo largo de 26 semanas (IC del 99.5%)	N/C	N/C	42.0% (18.0, 66.0)	39.1% (12.5, 65.7)
Diferencia no ajustada en proporciones vs. PBO + reducción gradual a lo largo de 52 semanas (IC del 99.5%)	N/C	N/C	38.4% (14.4, 62.3)	35.4% (8.6, 62.2)
Componentes de la remisión sostenida				
Ausencia sostenida de signos y síntomas de ACG[b], n (%)	20 (40.0%)	23 (45.1%)	69 (69.0%)	28 (57.1%)
ESR sostenida de <30 mm/h[c], n (%)	20 (40.0%)	22 (43.1%)	83 (83.0%)	37 (75.5%)
Normalización sostenida de la PCR[d], n (%)	17 (34.0%)	13 (25.5%)	72 (72.0%)	34 (69.4%)
Reducción gradual de prednisona exitosa[e], n (%)	10 (20.0%)	20 (39.2%)	60 (60.0%)	28 (57.1%)

[a] La remisión sostenida fue alcanzada por un paciente que cumplió con todos los siguientes componentes: ausencia de signos y síntomas de ACG[b], normalización de la ESR[c], normalización del nivel de PCR[d] y cumplimiento con la pauta posológica de reducción gradual de prednisona[e].
[b] Pacientes que no presentaron ningún signo o síntoma de ACG desde la semana 12 hasta la semana 52.
[c] Pacientes que no presentaron un aumento de la ESR ≥ 30 mm/h, que se clasificó como atribuible a la ACG desde la semana 12 hasta la semana 52.
[d] Pacientes que no presentaron dos o más registros consecutivos de PCR ≥ 1 mg/dl desde la semana 12 hasta la semana 52.
[e] Pacientes que no escaparon al tratamiento y recibieron ≤100 mg de prednisona concomitante adicional desde la semana 12 hasta la semana 52.
Los pacientes que no continuaron en el estudio hasta la semana 52 se clasificaron como pacientes sin respuesta al tratamiento en el análisis principal y secundario clave: PBO + 26: 6 (12.0%), PBO + 52: 5 (9.8%), TCZ QW: 15 (15.0%), TCZ Q2W: 9 (18.4%).
PCR = proteína C-reactiva
ESR = tasa de sedimentación eritrocítica
PBO = placebo
Q2W = dosis administrada cada dos semanas
QW = dosis administrada cada semanas
TCZ = tocilizumab

La dosis calculada de prednisona acumulativa anual fue más baja en los dos grupos de dosis de ACTEMRA (medianas de 1887 mg y 2207 mg en los grupos de ACTEMRA QW y Q2W, respectivamente) con respecto a los grupos de placebo (medianas de 3804 mg y 3902 mg de placebo + prednisona a lo largo de 26 semanas y placebo + reducción gradual de prednisona a lo largo de 52 semanas, respectivamente).

14.4 Arteritis de células gigantes: administración subcutánea

Se evaluó el uso de ACTEMRA administrado por vía intravenosa en pacientes con ACG en WP41152 (NCT03923738), un estudio abierto de seguridad y farmacocinética/farmacodinámica para determinar la dosis intravenosa de ACTEMRA apropiada para lograr perfiles de farmacocinética/farmacodinámica comparables a los del régimen de ACTEMRA-SC.

Al momento de la inclusión, todos los pacientes (n=24) estaban en remisión y recibiendo ACTEMRA-IV. En el período 1, todos los pacientes recibieron una dosis de 7 mg/kg de ACTEMRA-IV cada 4 semanas por 20 semanas, de forma abierta. Los pacientes que completaron el período 1 y siguieron en remisión (n=22) reunieron los requisitos para comenzar el período 2 y recibieron una dosis de ACTEMRA-IV de 6 mg/kg cada 4 semanas por 20 semanas, de forma abierta.

La eficacia de la dosis de 6 mg/kg de ACTEMRA para administración intravenosa en pacientes adultos con ACG se basa en la exposición y la extrapolación farmacocinética de la eficacia establecida de ACTEMRA para administración subcutánea en pacientes con ACG *(consulte las secciones Farmacología clínica [12.3] y Estudios clínicos [14.3]).*

14.5 Enfermedad pulmonar intersticial asociada a la esclerosis sistémica: administración subcutánea

Se evaluó la eficacia clínica de ACTEMRA en un estudio de fase 3 aleatorizado, multicéntrico, doble ciego y controlado con placebo en pacientes con ES (estudio WA29767). Se proporcionó información de respaldo con un estudio de fase 2/3 multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo en pacientes con ES (estudio WA27788). En el estudio WA29767 (NCT02453256), se inscribieron pacientes adultos con ES definida según los criterios de clasificación para la ES del Colegio Estadounidense de Reumatología/la Liga Europea contra el Reumatismo de 2013, con una aparición de la enfermedad (primer síntoma no asociado a la enfermedad de Raynaud) ≤5 años, un puntaje de piel de Rodnan modificado (mRSS) ≥10 y ≤35 en el momento de la selección, niveles elevados de marcadores inflamatorios (o plaquetas), y enfermedad activa según al menos uno de los siguientes criterios: duración de la enfermedad ≤18 meses, aumento del mRSS ≥3 unidades en 6 meses, afectación de un área nueva del cuerpo y un aumento del mRSS ≥2 unidades en 6 meses, o bien la afectación de dos áreas nuevas del cuerpo en los últimos 6 meses, o bien la presencia de al menos un roce de tendón. En el estudio WA27788 (NCT01532869), se inscribieron pacientes adultos con ES con una aparición de la enfermedad ≤5 años, un mRSS ≥15 y ≥40 en el momento de la selección, una enfermedad activa y niveles elevados de marcadores inflamatorios o plaquetas. No se permitió que los pacientes de ninguno de los dos estudios usaran productos biológicos (como antagonistas del factor de necrosis tumoral [TNF]), alquilantes o ciclofosfamida.

En el estudio WA29767, se asignó de manera aleatoria a 212 pacientes en una proporción de 1:1 para que recibieran inyecciones semanales por vía subcutánea de 162 mg de ACTEMRA o un placebo durante el período doble ciego y controlado con placebo de 48 semanas. Se permitió el tratamiento de rescate durante el período de tratamiento después de 16 semanas en caso de un deterioro de la capacidad vital forzada porcentual prevista (CVFpp) >10% o después de 24 semanas de empeoramiento de la fibrosis cutánea. El criterio de valoración principal de la eficacia fue el cambio respecto del inicio hasta la semana 48 en el mRSS. El cambio respecto del inicio en la CVF en la semana 48 fue un criterio de valoración secundario clave.

En la población general del estudio WA29767, no hubo una diferencia de importancia estadística en la media del cambio respecto del inicio hasta la semana 48 en el mRSS (criterio de valoración principal) en pacientes que recibieron ACTEMRA en comparación con el placebo (diferencia: -1.73; IC del 95%: -3.78, 0.32). Además, no hubo un efecto de importancia estadística en el criterio de valoración principal del mRSS en el estudio WA27788.

En la población general del estudio WA29767, se observó que los pacientes que recibieron tratamiento con ACTEMRA, en comparación con los pacientes tratados con un placebo, tenían un menor deterioro respecto del inicio en la CVFpp y la CVF observada a las 48 semanas. Los resultados de la CVF del estudio WA27788 fueron similares.

De los 212 pacientes que se asignaron aleatoriamente en el estudio WA29767, 68 pacientes (65%) del grupo que recibió ACTEMRA y 68 pacientes (64%) del grupo que recibió un placebo tenían EPI-ES al inicio, confirmada mediante una lectura visual de tomografía computarizada de alta resolución (TCAR) que realizaron radiólogos torácicos a ciegas. La CVFpp media en el período inicial de los pacientes con EPI-ES identificada mediante TCAR fue del 79.6% (mediana de 80.5%). Se realizaron análisis *a posteriori* para evaluar los resultados dentro de los subgrupos de pacientes con y sin EPI-ES.

En la **tabla 10**, se muestran los resultados del estudio WA29767 relacionados con los cambios desde el inicio hasta la semana 48 en la CVFpp, la CVF observada y el mRSS de la población general y dentro de los subgrupos, según el estado de EPI-ES en el período inicial. Los resultados de la CVFpp y la CVF observada en la población general fueron regidos principalmente por los resultados del subgrupo de EPI-ES. En el subgrupo de EPI-ES, las diferencias en la media de cambios desde el inicio hasta la semana 48 para ACTEMRA, en comparación con el placebo, fueron del 6.47% y de 241 ml para la CVFpp y la CVF observada, respectivamente. En la Figura 2, se ilustra la media del cambio desde el inicio hasta la semana 48 en la CVF observada en pacientes con EPI-ES.

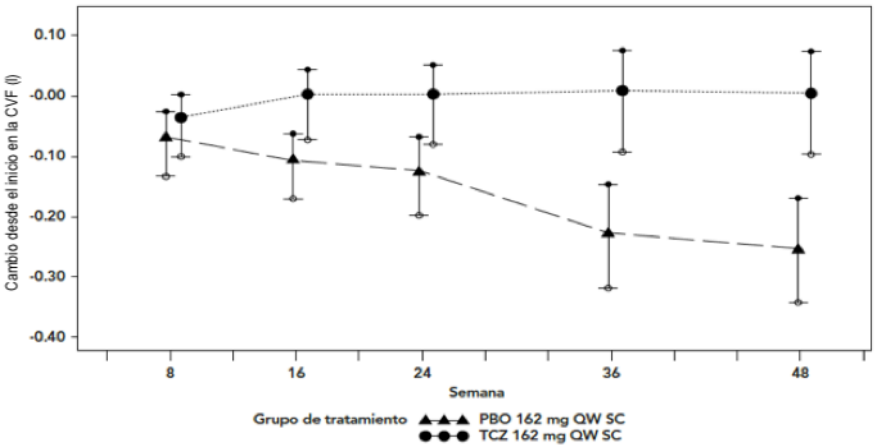
Los resultados de los criterios de valoración secundarios clave de la CVF del estudio WA29767 respaldan una conclusión sobre la eficacia de ACTEMRA para reducir la tasa de pérdida progresiva de la función pulmonar en la población del estudio. Sin embargo, en entornos donde los ensayos no proporcionen evidencia de un efecto en el criterio de valoración principal, la magnitud estimada del efecto en otros criterios de valoración se debe interpretar con precaución y las comparaciones con resultados de otros productos y estudios podría llevar a conclusiones erróneas.

Tabla 10 Resultados del análisis de eficacia del estudio WA29767

	Población general		**Subgrupo sin EPI-ES***		**Subgrupo con EPI-ES***	
	PBO QW	**TCZ 162 mg QW**	**PBO QW**	**TCZ 162 mg QW**	**PBO QW**	**TCZ 162 mg QW**
Cantidad de pacientes	**106**	**104**	**36**	**34**	**68**	**68**
Cambio en el mRSS desde el inicio hasta la semana 48						
LSM	-4.41	-6.14	-6.16	-8.56	-3.77	-5.88
Diferencia en la LSM, TCZ-placebo (IC del 95%)	-1.73 (-3.78, 0.32)		-2.40 (-5.59, 0.79)		-2.11 (-4.89, 0.67)	
Cambio en la CVFpp desde el inicio hasta la semana 48						
LSM	-4.58	-0.38	-0.82	-0.32	-6.40	0.07
Diferencia en la LSM, TCZ-placebo (IC del 95%)	4.20 (2.00, 6.40)		0.50 (-2.27, 3.27)		6.47 (3.43, 9.50)	
Cambio en la CVF observada (ml) desde el inicio hasta la semana 48						
LSM	-190	-24	-53	-11	-255	-14
Diferencia en la LSM, TCZ-placebo (IC del 95%)	167 (83, 250)		43 (-60, 145)		241 (124, 358)	

PBO = placebo; TCZ = tocilizumab; ppFVC = capacidad vital forzada porcentual prevista; LSM = media de mínimos cuadrados; mRSS = puntaje de piel de Rodnan modificado; IC = intervalo de confianza
*Los resultados *a posteriori* se muestran para estos subgrupos. Cuatro pacientes carecían de estado de EPI al inicio.

Figura 2: Media de cambio desde el inicio hasta la semana 48 en la capacidad vital forzada observada en pacientes con EPI-ES del estudio WA29767



PBO = placebo; TCZ = tocilizumab; QW = dosis una vez por semana

14.6 Artritis idiopática juvenil poliarticular: administración intravenosa

Se evaluó la eficacia de ACTEMRA en un estudio de tres partes, WA19977 (NCT00988221), que incluía un período de extensión abierta en niños de 2 a 17 años con artritis idiopática juvenil poliarticular (AIJ poliarticular) activa, quienes tuvieron una respuesta inadecuada al metotrexato o intolerancia al metotrexato. Los pacientes tuvieron al menos 6 meses de enfermedad activa (media de duración de la enfermedad de 4.2 ± 3.7 años), con al menos cinco articulaciones con artritis activa (hinchazón o movimiento limitado acompañado por dolor o sensibilidad) o al menos tres articulaciones activas con movimiento limitado (media de 20 ± 14 articulaciones activas). Los pacientes que recibieron tratamiento presentaron subtipos de AIJ que, al momento de aparición de la enfermedad, incluyeron AIJ poliarticular con factor reumatoide positivo o negativo, o AIJ oligoarticular extendida. Se permitió un tratamiento con dosis estable de metotrexato, pero no se requirió su administración durante el estudio. No se permitió la administración simultánea de fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME), excepto el metotrexato, ni otros fármacos biológicos (p. ej., antagonistas del FNT o moduladores de coestimulación de linfocitos T) durante el estudio.

La parte I consistió en un período inicial de 16 semanas de tratamiento activo con ACTEMRA (n=188) seguido por la parte II, un período de interrupción temporal aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de 24 semanas de duración seguido por la parte III, un período de estudio abierto de 64 semanas. Los pacientes que reunían los requisitos y pesaban 30 kg o más recibieron dosis de 8 mg/kg de ACTEMRA por vía intravenosa una vez cada cuatro semanas. Los pacientes que pesaban menos de 30 kg se asignaron aleatoriamente en una proporción 1:1 para recibir dosis de 8 mg/kg o 10 mg/kg de ACTEMRA por vía intravenosa cada cuatro semanas. Al finalizar la parte I abierta del estudio, el 91% de los pacientes que recibían MTX de base además de tocilizumab y el 83% de los pacientes que recibían tocilizumab como monoterapia alcanzaron una respuesta de ACR 30 en la semana 16 en comparación con el inicio e ingresaron en el período de interrupción temporal a ciegas (parte II) del estudio. Las proporciones de pacientes que manifestaron respuestas de ACR 50/70 para la AIJ en la parte I fueron del 84.0% y el 64%, respectivamente, para los pacientes que recibían MTX de base además de tocilizumab, y del 80% y el 55%, respectivamente, para los pacientes que recibían tocilizumab como monoterapia.

En la parte II, los pacientes (intención de tratamiento o IDT, n=163) se asignaron aleatoriamente para recibir ACTEMRA (la misma dosis recibida en la parte I) o placebo en una proporción 1:1 que se estratificó por la administración simultánea de metotrexato y corticosteroides. Todos los pacientes continuaron en la parte II del estudio hasta la semana 40 o hasta que el paciente cumpliera con los criterios de exacerbación de ACR 30 para la AIJ (con respecto a la semana 16) y reuniera los requisitos para el abandono.

El criterio de valoración principal fue la proporción de pacientes con una exacerbación de ACR 30 para la AIJ en la semana 40 con respecto a la semana 16. La exacerbación de ACR 30 para la AIJ se definió como el

agravamiento de 3 o más de las 6 variables de resultados principales en al menos un 30% con la mejoría de no más de 1 de las variables restantes en más del 30% con respecto a la semana 16.

Los pacientes que recibieron tratamiento con ACTEMRA presentaron exacerbaciones de la enfermedad significativamente menores en comparación con los pacientes que recibieron tratamiento con placebo (26% [21/82] vs. 48% [39/81]; diferencia ajustada en proporciones -21%, IC del 95%: -35%, -8%).

Durante la fase de interrupción temporal (parte II), más pacientes que recibieron tratamiento con ACTEMRA mostraron respuestas de ACR 30/50/70 para la AIJ en la semana 40 en comparación con los pacientes a quienes se les comenzó a administrar placebo.

14.7 Artritis idiopática juvenil poliarticular: administración subcutánea

Se evaluó el uso de ACTEMRA para administración subcutánea en pacientes pediátricos con artritis idiopática juvenil poliarticular (AIJ poliarticular) en WA28117 (NCT01904279), un estudio de seguridad y farmacocinética/farmacodinámica multicéntrico, abierto, de 52 semanas para determinar la dosis adecuada de ACTEMRA para administración subcutánea que lograría perfiles de farmacocinética/farmacodinámica comparables con los de la pauta posológica de ACTEMRA para administración intravenosa. Los pacientes con AIJ poliarticular de 1 a 17 años con una respuesta inadecuada o intolerancia al MTX, incluidos los pacientes con enfermedad controlada bajo tratamiento con ACTEMRA para administración intravenosa y los pacientes con enfermedad activa sin tratamiento previo con ACTEMRA, recibieron tratamiento con ACTEMRA para administración subcutánea según su peso corporal.

Los pacientes que pesaban 30 kg o más (n = 25) recibieron tratamiento con dosis de 162 mg de ACTEMRA para administración subcutánea cada 2 semanas y los pacientes que pesaban menos de 30 kg (n = 27) recibieron tratamiento con dosis de 162 mg de ACTEMRA para administración subcutánea cada 3 semanas durante 52 semanas. De los 52 pacientes, 37 (71%) no habían recibido tratamiento previo con ACTEMRA y 15 (29%) habían estado recibiendo ACTEMRA para administración intravenosa y comenzaron a recibir ACTEMRA para administración subcutánea al inicio.

La eficacia de ACTEMRA para administración subcutánea en niños de 2 a 17 años se basa en la exposición y la extrapolación farmacocinética de la eficacia establecida de ACTEMRA para administración intravenosa en pacientes con AIJ poliarticular y de ACTEMRA para administración subcutánea en pacientes con AR *(consulte las secciones Farmacología clínica [12.3] y Estudios clínicos [14.2 y 14.6]).*

14.8 Artritis idiopática juvenil sistémica: administración intravenosa

Se evaluó la eficacia de ACTEMRA para el tratamiento de la AIJ sistémica activa en WA18221 (NCT00642460), un estudio de 2 grupos paralelos, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de 12 semanas de duración. Los pacientes que recibieron tratamiento con o sin MTX se asignaron aleatoriamente (ACTEMRA:placebo = 2:1) a uno de los dos grupos de tratamiento: 75 pacientes recibieron infusiones de ACTEMRA cada dos semanas con dosis de 8 mg por kg para los pacientes que pesaban 30 kg o más o con dosis de 12 mg por kg para los pacientes que pesaban menos de 30 kg, y 37 pacientes se asignaron aleatoriamente para recibir infusiones de placebo cada dos semanas. La reducción gradual de corticosteroides se pudo realizar desde la semana seis para los pacientes que alcanzaron una respuesta de ACR 70 para la AIJ. Después de 12 semanas o al momento del abandono, debido al agravamiento de la enfermedad, los pacientes recibieron tratamiento con ACTEMRA en la fase de extensión abierta con dosis adecuadas según su peso.

El criterio de valoración principal fue la proporción de pacientes con una mejoría de al menos un 30% en el conjunto principal de ACR para la AIJ (respuesta de ACR 30 para la AIJ) en la semana 12 y ausencia de fiebre (sin presentar temperaturas de 37.5 °C o más en los 7 días previos). Las respuestas del Colegio Estadounidense de Reumatología (American College of Rheumatology o ACR) para la AIJ se definen como el porcentaje de mejoría (p. ej., 30%, 50%, 70%) en 3 de las 6 variables de resultados principales en comparación con el inicio, con agravamiento del 30% o más en no más de 1 de las variables restantes. Las variables de resultados principales son la evaluación general del médico, la evaluación general del paciente realizada por los padres, la cantidad de articulaciones con artritis activa, la cantidad de articulaciones con movimiento limitado, la tasa de sedimentación eritrocítica y la capacidad funcional (cuestionario de evaluación de salud en la infancia o CHAQ, por sus siglas en inglés).

El resultado del criterio de valoración principal y las tasas de respuesta de ACR para la AIJ en la semana 12 se muestran en la **Tabla 11**.

Tabla 11 Hallazgos de eficacia en la semana 12

	ACTEMRA N=75	**Placebo N=37**
Criterio de valoración principal: respuesta de ACR 30 para la AIJ + ausencia de fiebre		
Pacientes con respuesta al tratamiento	**85%**	**24%**
Diferencia ponderada (IC del 95%)	**62 (45, 78)**	**-**
Tasas de respuesta de ACR para la AIJ en la semana 12		
ACR 30 para la AIJ		
Pacientes con respuesta al tratamiento Diferencia ponderada[a] (IC del 95%)[b]	91% 67 (51, 83)	24% -
ACR 50 para la AIJ		
Pacientes con respuesta al tratamiento Diferencia ponderada[a] (IC del 95%)[b]	85% 74 (58, 90)	11% -
ACR 70 para la AIJ		
Pacientes con respuesta al tratamiento Diferencia ponderada[a] (IC del 95%)[b]	71% 63 (46, 80)	8% -

[a]La diferencia ponderada es la diferencia entre las tasas de respuesta de ACTEMRA y placebo ajustada según los factores de estratificación (peso, duración de la enfermedad, dosis de corticosteroides orales de base y administración de metotrexato de base).
[b] IC: intervalo de confianza de la diferencia ponderada.

El efecto del tratamiento de ACTEMRA fue coherente en todos los componentes de las variables principales de respuesta de ACR para la AIJ. Las respuestas de las puntuaciones de ACR para la AIJ y la ausencia de fiebre en la extensión abierta fueron similares a las de la parte controlada del estudio (datos disponibles de 44 semanas).

Características sistémicas

De los pacientes con fiebre o erupción al inicio, aquellos que recibieron tratamiento con ACTEMRA presentaron menos características sistémicas; 35 de 41 (85%) no tuvieron más fiebre (sin registros de temperatura de 37.5 °C o más en los 14 días previos) en comparación con 5 de 24 (21%) de los pacientes que recibieron tratamiento con placebo, y 14 de 22 (64%) no manifestaron más erupciones en comparación con 2 de 18 (11%) de los pacientes que recibieron tratamiento con placebo. Las respuestas fueron coherentes en la extensión abierta del estudio (datos disponibles de 44 semanas).

Reducción gradual de corticosteroides

De los pacientes que recibieron corticosteroides orales al inicio, 8 de los 31 (26%) pacientes que recibieron placebo y 48 de los 70 (69%) pacientes que recibieron ACTEMRA alcanzaron una respuesta de ACR 70 para la AIJ en la semana 6 u 8, lo que permitió una reducción de la dosis de corticosteroides. En diecisiete (24%) de los pacientes que recibieron ACTEMRA en comparación con 1 (3%) paciente que recibió placebo, se pudo reducir la dosis de corticosteroides al menos un 20% sin presentar exacerbaciones posteriores de ACR 30 para la AIJ o manifestación de síntomas sistémicos hasta la semana 12. En la parte abierta del estudio, para la semana 44, 44 de los 103 pacientes (43%) que recibieron ACTEMRA dejaron de recibir corticosteroides orales. De esos 44 pacientes, el 50% no recibieron corticosteroides durante 18 semanas o más.

Resultados relacionados con la salud

Se evaluaron la función física y la discapacidad mediante el Índice de discapacidad del cuestionario de evaluación de salud en la infancia (CHAQ-DI, por sus siglas en inglés). El 77% (58 de 75) de los pacientes en el grupo de tratamiento con ACTEMRA alcanzaron una mejoría mínima importante desde el punto de vista clínico en el CHAQ-DI (cambio desde el inicio ≥ 0.13 unidades) en la semana 12 en comparación con el 19% (7 de 37) en el grupo de tratamiento con placebo.

14.9 Artritis idiopática juvenil sistémica: administración subcutánea

Se evaluó el uso de ACTEMRA para administración subcutánea en pacientes pediátricos con artritis idiopática juvenil sistémica (AIJ sistémica) en WA28118 (NCT01904292), un estudio de seguridad y farmacocinética/farmacodinámica multicéntrico, abierto, de 52 semanas para determinar la dosis adecuada de ACTEMRA para administración subcutánea que lograría perfiles de farmacocinética/farmacodinámica comparables con los de la pauta posológica de ACTEMRA para administración intravenosa.

Los pacientes que reunían los requisitos recibieron ACTEMRA por vía subcutánea según la dosis correspondiente para su peso corporal: los pacientes que pesaban 30 kg o más (n = 26) recibieron 162 mg de ACTEMRA cada semana y los pacientes que pesaban menos de 30 kg (n = 25) recibieron 162 mg de ACTEMRA cada 10 días (n=8) o cada 2 semanas (n=17) durante 52 semanas. De estos 51 pacientes, 26 (51%) no habían recibido tratamiento previo con ACTEMRA para administración subcutánea y 25 (49%) habían estado recibiendo ACTEMRA por vía intravenosa y comenzaron a recibir ACTEMRA para administración subcutánea al inicio.

La eficacia de ACTEMRA para administración subcutánea en niños de 2 a 17 años se basa en la exposición y la extrapolación farmacocinética de la eficacia establecida de ACTEMRA para administración intravenosa en pacientes con AIJ sistémica *(consulte las secciones Farmacología clínica [12.3] y Estudios clínicos [14.8]).*

14.10 Síndrome de liberación de citocinas: administración intravenosa

Se evaluó la eficacia de ACTEMRA para el tratamiento del SLC en un análisis retrospectivo de los datos de resultados combinados de ensayos clínicos de tratamientos de linfocitos T-CAR para neoplasias hematológicas. El grupo de casos válidos había recibido tratamiento con dosis de 8 mg/kg de tocilizumab (dosis de 12 mg/kg para pacientes de < 30 kg) con o sin corticosteroides de dosis altas adicionales para el SLC grave o potencialmente mortal. Solo el primer episodio de SLC se incluyó en el análisis. La población del estudio incluyó a 24 hombres y 21 mujeres (un total de 45 pacientes) de una mediana de edad de 12 años (intervalo de 3 a 23 años), de la cual el 82% era de raza blanca. La mediana de tiempo desde el inicio del SLC hasta la primera dosis de tocilizumab fue de 4 días (intervalo de 0 a 18 días). La resolución del SLC se definió como la ausencia de fiebre y la suspensión de la administración de vasopresores durante al menos 24 horas. Se consideró a los pacientes con respuesta al tratamiento como aquellos cuyo SLC se resolvió dentro de los 14 días posteriores a la administración de la primera dosis de tocilizumab, aquellos que no requirieron más de 2 dosis de tocilizumab y aquellos para los cuales no se utilizaron otros medicamentos además de tocilizumab y corticosteroides para el tratamiento. Treinta y un pacientes (69%; IC del 95%: 53%–82%) lograron una respuesta. Se confirmó la resolución del SLC dentro de los 14 días en un segundo estudio mediante una cohorte independiente que incluyó a 15 pacientes (intervalo de 9 a 75 años) con SLC inducido por linfocitos T-CAR.

14.11 COVID-19: administración intravenosa

La eficacia de ACTEMRA para el tratamiento de la COVID-19 se basó en RECOVERY (NCT04381936), un estudio de plataforma aleatorizado, controlado, abierto y respaldado por los resultados de EMPACTA (NCT04372186), un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo. También se resumen los resultados de otros dos estudios aleatorizados doble ciego y controlados con placebo, COVACTA (NCT04320615) y REMDACTA (NCT04409262), que evaluaron la eficacia de ACTEMRA para el tratamiento de la COVID-19.

Estudio de grupo colaborativo RECOVERY (Randomised Evaluation of COVID-19 Therapy) en adultos hospitalizados diagnosticados con COVID-19

RECOVERY fue un estudio de plataforma aleatorizado, controlado, abierto y multicéntrico que se llevó a cabo en el Reino Unido para evaluar la eficacia y la seguridad de posibles tratamientos en adultos hospitalizados con neumonía grave por COVID-19. Los pacientes elegibles para participar en la parte del estudio de ACTEMRA tenían la sospecha clínica o la confirmación mediante análisis de laboratorio de infección por SARS-CoV-2 y ninguna contraindicación médica para los tratamientos, y presentaban evidencia clínica de COVID-19 progresiva (caracterizada por una saturación de oxígeno <92% al ambiente o por la recepción de oxigenoterapia y un nivel de PCR ≥75 mg/l). Se aleatorizó a los pacientes para recibir el tratamiento habitual (SoC) o una dosis de ACTEMRA para administración intravenosa acorde al peso comparable con la dosis recomendada *(consulte la sección Farmacología clínica [12.3])* junto con el SoC.

Los análisis de eficacia se realizaron en la población con intención de tratamiento (ITT, por sus siglas en inglés) constituida por 4116 adultos que fueron aleatorizados en el grupo de ACTEMRA más el SoC (n=2022) o en el grupo de SoC solo (n=2094). La edad promedio de los participantes era de 64 años (intervalo: de 20 a 101); de los pacientes, el 67% eran hombres; el 76% blancos; el 11% asiáticos; el 3% negros o afroamericanos; y el 1% de raza mixta. Al inicio, el 0.2% de los pacientes no usaba oxígeno suplementario, el 45% necesitaba oxigenoterapia de bajo flujo y el 41% necesitaba ventilación no invasiva u oxigenoterapia de alto flujo, y el 14% necesitaba ventilación mecánica invasiva; además, se informó que el 82% de los pacientes recibían corticosteroides sistémicos.

El criterio de valoración principal de la eficacia fue el tiempo transcurrido hasta la muerte en el día 28. En la Tabla 12, se resumen los resultados para la población general y los subgrupos de pacientes que recibían o no corticosteroides sistémicos al momento de la aleatorización.

Tabla 12 Mortalidad hasta el día 28 en RECOVERY

	ACTEMRA + SoC N=2022 n (%)[1]	**SoC N=2094 n (%)[1]**	**Cociente de riesgos (IC del 95%)**	**Diferencia de riesgos (IC del 95%)**
Mortalidad	621 (30.7%)	729 (34.9%)	0.85 (0.76, 0.94) p= 0.0028[1]	-4.1% (-7.0, -1.3)
Según la recepción inicial del uso de corticosteroides				
Mortalidad de pacientes que recibían corticosteroides sistémicos al momento de la aleatorización[2]	482/1664 (29.0%)	600/1721 (34.9%)	0.79 (0.70, 0.89)	-5.9% (-9.1, -2.8)
Mortalidad de pacientes que no recibían corticosteroides sistémicos al momento de la aleatorización[2]	139/357 (39.0%)	127/367 (34.6%)	1.16 (0.91, 1.48)	4.4% (-2.6, 11.5)

[1] El valor p refleja que los resultados del análisis principal del ensayo RECOVERY fueron estadísticamente significativos al nivel de importancia bilateral de α=0.05.
[2] Las probabilidades de morir al día 28 se calcularon con el método Kaplan-Meier.

EMPACTA

EMPACTA fue un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y multicéntrico para evaluar la administración intravenosa de la dosis de 8 mg/kg de ACTEMRA combinada con un SoC en adultos hospitalizados con neumonía por COVID-19 que no necesitaban ventilación. Para reunir los requisitos, los pacientes debían tener al menos 18 años, una infección por SARS-CoV-2 confirmada por un resultado positivo de una prueba de reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa (RT-PCR), neumonía confirmada mediante radiografía y una SpO2 <94% al ambiente.

De los 389 pacientes aleatorizados, los análisis de eficacia se realizaron en la población con intención de tratamiento modificada (mITT) constituida por 377 pacientes, quienes fueron aleatorizados y recibieron el medicamento del estudio (249 estaban en el grupo de ACTEMRA y 128 en el grupo de placebo). La edad promedio de los participantes era de 56 años (intervalo: de 20 a 95); de los pacientes, el 59% eran hombres; el 56% hispanos o latinos; el 53% blancos; el 20% indígenas americanos o nativos de Alaska; el 15% negros o afroamericanos y el 2% asiáticos. Al inicio, el 9% de los pacientes no usaba oxígeno suplementario, el 64% necesitaba oxigenoterapia de bajo flujo, el 27% necesitaba oxigenoterapia de alto flujo y el 73% usaba corticosteroides.

El criterio de valoración principal de la eficacia fue el tiempo transcurrido hasta la necesidad de ventilación mecánica o la muerte en el día 28. El cociente de riesgos que comparó el uso de ACTEMRA y de placebo fue de 0.56 (IC del 95%, de 0.33 a 0.97), un resultado estadísticamente significativo (prueba de rango logarítmico, valor de p=0.036). La proporción acumulativa de pacientes que necesitaron ventilación mecánica o murieron al día 28 fue del 12.0% (IC del 95%, del 8.5% al 16.9%) en el grupo de ACTEMRA y del 19.3% (IC del 95%, del 13.3% al 27.4%) en el grupo de placebo.

La mortalidad en el día 28 fue del 10.4% en el grupo de ACTEMRA en comparación con el 8.6% en el grupo de placebo (diferencia ponderada [grupo de ACTEMRA - grupo de placebo]: 2.0% [IC del 95%, del -5.2% al 7.8%]).

COVACTA

COVACTA fue un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y multicéntrico para evaluar la administración intravenosa de la dosis de 8 mg/kg de ACTEMRA combinada con un SoC para el tratamiento de adultos hospitalizados con neumonía grave por COVID-19. En el estudio, se aleatorizaron 452 pacientes que tenían al menos 18 años, una infección por SARS-CoV-2 confirmada por un resultado positivo de una prueba RT-PCR, neumonía confirmada por radiografía, y una saturación de oxígeno al ambiente del 93% o menor o una relación entre la presión parcial de oxígeno arterial y la fracción de oxígeno inspirado de 300 mmHg o menos. Al inicio, el 3% de los pacientes no usaba oxígeno suplementario, el 28% necesitaba oxigenoterapia de bajo flujo, el 30% usaba ventilación no invasiva u oxigenoterapia de alto flujo, el 38% usaba ventilación mecánica invasiva y el 22% usaba corticosteroides. El criterio de valoración principal de la eficacia fue el estado clínico en el día 28, que se evaluó según una escala ordinal de 7 categorías que iba desde el “alta médica” hasta la “muerte”. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en las distribuciones del estado clínico en la escala ordinal de 7 categorías en el día 28, cuando se compararon el grupo de ACTEMRA y el grupo de placebo.

La mortalidad en el día 28 fue del 19.7% en el grupo de ACTEMRA en comparación con el 19.4% en el grupo de placebo (diferencia ponderada [grupo de ACTEMRA - grupo de placebo]: 0.3% [IC del 95%, de -7.6 a 8.2]).

REMDACTA

REMDACTA fue un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y multicéntrico para evaluar la administración intravenosa de la dosis de 8 mg/kg de ACTEMRA combinada con la administración intravenosa de una dosis de 200 mg de remdesivir (RDV) en el día 1 seguida de una dosis de 100 mg por día durante 10 días en pacientes hospitalizados con neumonía grave por COVID-19. En el estudio, se aleatorizaron 649 pacientes adultos que tenían infección por SARS-CoV-2 confirmada por un resultado positivo de una prueba de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y neumonía confirmada por radiografía, y que necesitaban oxígeno suplementario >6 l/min para mantener una SpO2 >93%. Al inicio, el 7% de los pacientes usaba oxigenoterapia de bajo flujo, el 80% necesitaba ventilación no invasiva u oxigenoterapia de alto flujo, el 14% usaba ventilación mecánica invasiva y el 84% usaba corticosteroides.

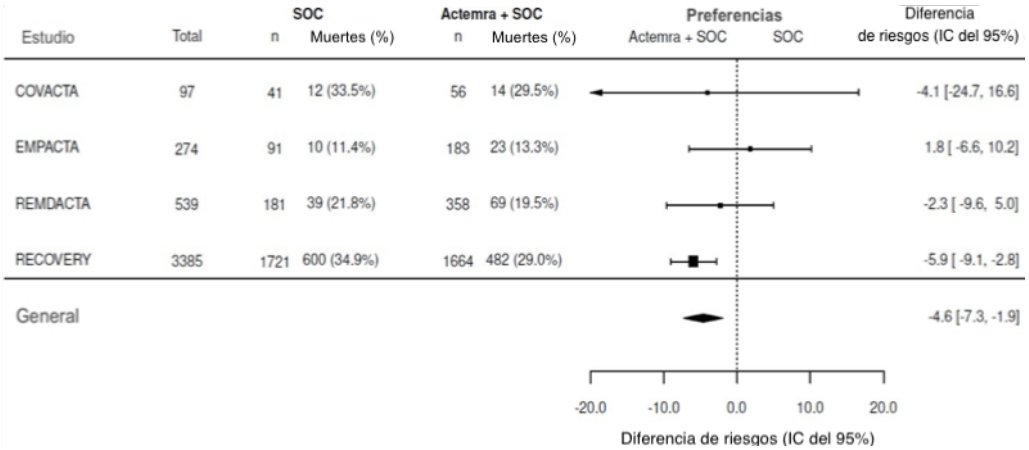
El criterio de valoración principal de la eficacia fue el tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta el alta hospitalaria o hasta el momento de "estar listo para el alta" en el día 28. No hubo una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos de tratamiento en cuanto al tiempo transcurrido hasta el alta hospitalaria o hasta el momento de "estar listo para el alta" en el día 28.

La mortalidad en el día 28 fue del 18.1% en el grupo de ACTEMRA + RDV, en comparación con el 19.5% en el grupo de placebo + RDV (diferencia ponderada [grupo de ACTEMRA - grupo de placebo]: -1.3% [IC del 95%, del -7.8% al 5.2%]).

Mortalidad en los estudios de pacientes que recibieron corticosteroides desde el inicio

Se realizó un metaanálisis a nivel de estudio sobre los estudios EMPACTA, COVACTA, REMDACTA y RECOVERY. Para cada uno de los cuatro estudios, la diferencia de riesgos hasta el día 28 se calculó mediante el método Kaplan-Meier en el subgrupo de pacientes que recibieron corticosteroides desde el inicio. Esto se resume en la Figura 3. Los pacientes del ensayo RECOVERY representaron el 78.8% del tamaño total de la muestra en este metaanálisis. La diferencia de riesgos combinada muestra que el tratamiento con ACTEMRA (n=2261) dio como resultado la reducción absoluta del 4.61% en el riesgo de muerte al día 28 (diferencia de riesgos=-4.6%; IC del 95%: del -7.3% al -1.9%) en comparación con un SoC (n=2034).

Figura 3 Diferencia de riesgos hasta el día 28 para la subpoblación que recibió corticosteroides desde el inicio en los estudios EMPACTA, COVACTA, REMDACTA y RECOVERY



16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

Para infusión intravenosa

La inyección de ACTEMRA (tocilizumab) es una solución estéril, transparente, de incolora a amarilla clara, sin conservantes. ACTEMRA se comercializa en ampollas de dosis única de 20 mg/ml empaquetadas individualmente, en presentaciones de 80 mg/4 ml (NDC 50242-135-01), 200 mg/10 ml (NDC 50242-136-01) y 400 mg/20 ml (NDC 50242-137-01), para una mayor dilución antes de la administración de la infusión intravenosa.

Para inyección subcutánea

La inyección de ACTEMRA (tocilizumab) se comercializa como una solución estéril, transparente, de incolora a ligeramente amarillenta, sin conservantes, para administración subcutánea. Se encuentran disponibles las siguientes presentaciones:

- Cada jeringa prellenada de dosis única administra 162 mg/0.9 ml (NDC 50242-138-01).
- Cada autoinyector ACTPen® de dosis única administra 162 mg/0.9 ml (NDC 50242-143-01).

Almacenamiento y manipulación: No se debe utilizar el producto después de la fecha de vencimiento especificada en el envase, en el paquete, en la jeringa prellenada, o en el autoinyector. ACTEMRA se debe conservar a una temperatura entre 36 °F y 46 °F (de 2 ºC a 8 ºC). No se debe congelar. Se deben almacenar las ampollas, las jeringas y los autoinyectores protegidos de la luz y en el paquete original hasta el momento de su uso. Las jeringas y los autoinyectores se deben conservar secos. Una vez sacados del refrigerador, la jeringa prellenada y el autoinyector se pueden almacenar hasta 2 semanas a una temperatura de 86 °F (30 °C) o inferior. La jeringa prellenada y el autoinyector siempre deben guardarse en su caja.

17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE

Se debe indicar a los pacientes que deben consultar el folleto para el paciente aprobado por la FDA (Guía del medicamento e Instrucciones de uso).

Infecciones graves

Se debe informar a los pacientes que la administración de ACTEMRA puede reducir la resistencia a las infecciones *(consulte la sección Advertencias y precauciones [5.1])*. También se debe informar a los pacientes acerca de la importancia de comunicarse inmediatamente con su médico si se manifiestan síntomas que sugieren infección para garantizar una evaluación rápida y un tratamiento adecuado.

Perforación gastrointestinal

Se debe informar a los pacientes que algunos pacientes que recibieron tratamiento con ACTEMRA manifestaron efectos secundarios graves en el estómago y en los intestinos *(consulte la sección Advertencias y precauciones [5.2])*. También se debe informar a los pacientes acerca de la importancia de comunicarse inmediatamente con su médico si aparecen síntomas de fiebre, dolor abdominal persistente e intenso y cambios en los hábitos de evacuación intestinal para garantizar una evaluación rápida y un tratamiento adecuado.

Hipersensibilidad y reacciones alérgicas graves

Se debe informar a los pacientes que algunos pacientes que recibieron tratamiento con ACTEMRA manifestaron reacciones alérgicas graves, incluida la anafilaxia, así como reacciones cutáneas graves *(consulte la sección Advertencias y precauciones [5.6])*. Se debe recomendar a los pacientes que suspendan la administración de ACTEMRA y obtengan atención médica inmediata si manifiestan algún síntoma de reacción alérgica grave (incluidos erupción, sarpullido e hinchazón en el rostro, los labios, la lengua y la garganta que puedan causar dificultad para respirar o tragar).

Instrucción sobre la técnica de inyección

Se debe evaluar la idoneidad del paciente para la administración subcutánea doméstica de la inyección. Se debe colocar la primera inyección bajo la supervisión de un profesional de la salud calificado. Si un paciente o el cuidador del paciente administra ACTEMRA para administración subcutánea, se deben explicar las técnicas de inyección y evaluar su capacidad para aplicar la inyección subcutánea y garantizar la administración adecuada de ACTEMRA para administración subcutánea y la idoneidad para el uso doméstico *(consulte la sección Instrucciones de uso)*.

Antes de su uso, se deben retirar la jeringa prellenada o el autoinyector del refrigerador y dejarlos a temperatura ambiente fuera de la caja durante 30 minutos (jeringa prellenada) o 45 minutos (autoinyector), fuera del alcance de los niños. No se debe elevar la temperatura de la inyección de ACTEMRA de ninguna otra manera.

Se debe recomendar a los pacientes que consulten con su proveedor de atención médica si no reciben la dosis completa.

Para desechar las agujas, las jeringas y los autoinyectores, se debe utilizar un recipiente resistente a las perforaciones, el cual se debe mantener fuera del alcance de los niños. Se debe enseñar a los pacientes y a sus cuidadores la técnica adecuada para la aplicación correcta de la inyección, así como también la manera correcta de desechar las agujas, las jeringas y los autoinyectores, e indicarles que deben tener precaución con respecto a la reutilización de estos elementos.

Embarazo

Se debe informar a las mujeres con potencial reproductivo que la administración de ACTEMRA podría provocarle daños al feto y que deben comunicarle al médico prescriptor si existe un embarazo confirmado o la sospecha de embarazo *(consulte la sección Uso en poblaciones específicas [8.1]).*

ACTEMRA® (tocilizumab)
Fabricado por:
Genentech, Inc.
Miembro del Grupo Roche
1 DNA Way
South San Francisco, CA 94080-4990

N.° de licencia en EE. UU.: 1048

ACTEMRA es una marca registrada de Chugai Seiyaku Kabushiki Kaisha Corp., miembro del Grupo Roche
© 2024 Genentech, Inc.

Guía del medicamento

Inyección de ACTEMRA®
(tocilizumab) para administración intravenosa

Inyección de ACTEMRA®
(tocilizumab) para administración subcutánea

¿Cuál es la información más importante que debo saber sobre ACTEMRA?

ACTEMRA puede causar efectos secundarios graves que incluyen:

1. **Infecciones graves.** ACTEMRA es un medicamento que afecta el sistema inmunitario. ACTEMRA puede disminuir la capacidad del sistema inmunitario para combatir infecciones. Algunas personas tienen infecciones graves mientras reciben ACTEMRA, incluida la tuberculosis (TB) e infecciones causadas por bacterias, hongos o virus que se pueden diseminar por todo el cuerpo. Algunas personas murieron debido a estas infecciones. Su proveedor de atención médica debe realizarle una evaluación para detectar la presencia de TB antes de iniciar la administración de ACTEMRA (excepto si tiene COVID-19).

Si tiene COVID-19, el proveedor de atención médica debe controlar la aparición de signos y síntomas de nuevas infecciones durante y después del tratamiento con ACTEMRA.

Su proveedor de atención médica debe realizarle un seguimiento riguroso para detectar la presencia de signos y síntomas de TB durante y después del tratamiento con ACTEMRA.

- No debe comenzar a tomar ACTEMRA si tiene algún tipo de infección, a menos que su proveedor de atención médica lo autorice.

Antes de iniciar la administración de ACTEMRA, informe a su proveedor de atención médica si:

- cree que tiene una infección o tiene síntomas de una infección, con o sin fiebre, tales como:
  - sudoración o escalofríos
  - falta de aire
  - piel con temperatura alta, enrojecida o dolorosa o llagas en el cuerpo
  - cansancio extremo
  - dolores musculares
  - sangre en la flema
  - diarrea o dolor estomacal
  - tos
  - pérdida de peso
  - ardor al orinar o mayor frecuencia de micción de lo normal
- recibe tratamiento por una infección.
- contrae muchas infecciones o tiene infecciones recidivantes.
- tiene diabetes, VIH o un sistema inmunitario débil. Las personas que padecen estas afecciones tienen una mayor probabilidad de contraer infecciones.
- tiene TB o ha estado en contacto cercano con alguien con TB.
- vive o vivió, o viajó a ciertas partes del país (como los valles del río Mississippi u Ohio y la región sudoeste), donde las probabilidades de contraer ciertos tipos de infecciones micóticas (histoplasmosis, coccidiomicosis o blastomicosis) son más altas. Estas infecciones podrían manifestarse o agravarse si toma ACTEMRA. Consulte con su proveedor de atención médica si no sabe si ha vivido en un área donde estas infecciones son frecuentes.
- tiene o tuvo hepatitis B.

Después de iniciar la administración de ACTEMRA, llame a su proveedor de atención médica inmediatamente si tiene algún síntoma de infección. ACTEMRA puede volverlo más propenso a contraer infecciones o empeorar cualquier infección que tenga.

2. **Desgarros (perforación) del estómago o los intestinos.**
   - Informe a su proveedor de atención médica si tuvo diverticulitis (inflamación en partes del intestino grueso) o úlceras en el estómago o los intestinos. Algunas personas que toman ACTEMRA tienen desgarros en el estómago o los intestinos. Esto sucede con más frecuencia en las personas que también toman antinflamatorios no esteroideos (AINE), corticosteroides o metotrexato.
   - Informe a su proveedor de atención médica inmediatamente si tiene fiebre, dolor abdominal de reciente aparición que no desaparece y cambios en los hábitos de evacuación intestinal.

3. **Problemas hepáticos (hepatotoxicidad):** Algunas personas han tenido graves problemas hepáticos potencialmente mortales que requirieron un trasplante hepático o produjeron la muerte. Su proveedor de atención médica puede indicarle que detenga la administración de ACTEMRA ante la aparición o el empeoramiento de problemas hepáticos durante el tratamiento con ACTEMRA. Informe a su proveedor de atención médica de inmediato si presenta alguno de los siguientes síntomas:
   - cansancio (fatiga)
   - falta de apetito durante varios días o más tiempo (anorexia)
   - piel o esclerótica amarillentas (ictericia)
   - distensión abdominal y dolor en el costado derecho de la zona abdominal
   - heces de color claro
   - debilidad
   - náuseas y vómitos
   - confusión
   - orina turbia de “color té”
4. **Cambios en ciertos resultados de análisis clínicos.** Su proveedor de atención médica debe realizarle análisis de sangre antes de que comience a recibir ACTEMRA. Si tiene artritis reumatoide (AR), arteritis de células gigantes (ACG) o esclerosis sistémica con enfermedad pulmonar intersticial (EPI-ES), su proveedor de atención médica debe realizarle análisis de sangre cada 4 a 8 semanas después de que usted comience a recibir ACTEMRA durante los primeros 6 meses y luego cada 3 meses. Si usted tiene artritis idiopática juvenil poliarticular (AIJ poliarticular), le harán análisis de sangre cada 4 a 8 semanas durante el tratamiento. Si tiene artritis idiopática juvenil (AIJ) sistémica, le harán análisis de sangre cada 2 a 4 semanas durante el tratamiento. Estos análisis de sangre se realizan para controlar los siguientes efectos secundarios de ACTEMRA:
   - recuento de neutrófilos bajo. Los neutrófilos son glóbulos blancos que ayudan al cuerpo a combatir las infecciones bacterianas.
   - recuento de trombocitos bajo. Los trombocitos son glóbulos sanguíneos que ayudan con la coagulación de la sangre y detienen el sangrado.
   - aumento en los valores de ciertas pruebas de función hepática.
   - aumento en los niveles de colesterol en sangre. Es posible que también manifieste cambios en otros análisis clínicos, como los niveles de colesterol en sangre. Su proveedor de atención médica debe realizarle análisis de sangre para controlar los niveles de colesterol de 4 a 8 semanas después de que comience a recibir ACTEMRA.

   Su proveedor de atención médica determinará con qué frecuencia le realizarán análisis de sangre de seguimiento. Asegúrese de que le realicen todos los análisis de sangre de seguimiento según lo indique el proveedor de atención médica.

   No debe recibir ACTEMRA si los recuentos de neutrófilos o trombocitos son demasiado bajos o si las pruebas de la función hepática muestran valores demasiado altos.

   Su proveedor de atención médica podría detener el tratamiento con ACTEMRA durante un tiempo o cambiar la dosis del medicamento si fuera necesario debido a cambios en los resultados de estos análisis de sangre.
5. **Cáncer. A**CTEMRA podría aumentar el riesgo de padecer ciertos tipos de cáncer mediante el cambio en el funcionamiento del sistema inmunitario. Informe a su proveedor de atención médica si alguna vez tuvo algún tipo de cáncer.

Consulte la sección **“¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de ACTEMRA?”** para obtener más información sobre los efectos secundarios.

¿Qué es ACTEMRA?

ACTEMRA es un medicamento recetado llamado antagonista del receptor de la interleucina-6 (IL-6). ACTEMRA se utiliza:

- Para tratar a adultos con artritis reumatoide (AR) activa de moderada a grave después de haber recibido al menos un medicamento llamado fármaco antirreumático modificador de la enfermedad (FARME) distinto y no haber obtenido buenos resultados.
- Para tratar a adultos con arteritis de células gigantes (ACG).
- Para disminuir la tasa de deterioro en la función pulmonar de pacientes adultos con enfermedad pulmonar intersticial asociada a la esclerosis sistémica (EPI-ES, también conocida como enfermedad pulmonar intersticial [EPI] asociada a la esclerodermia).
- Para tratar a personas con AIJ poliarticular activa a partir de los 2 años.
- Para tratar a personas con AIJ sistémica activa a partir de los 2 años.
- Para tratar a personas mayores de 2 años con síndrome de liberación de citocinas (SLC) grave o potencialmente mortal después de haber recibido tratamiento de linfocitos T con receptores quiméricos para el antígeno (linfocitos T-CAR).
- Para brindar tratamiento a adultos hospitalizados con la enfermedad por coronavirus de 2019 (COVID-19) que reciben corticosteroides sistémicos y necesitan oxígeno suplementario o ventilación mecánica.
- ACTEMRA no está aprobado para la administración subcutánea en personas con SLC o COVID-19.

Se desconoce si ACTEMRA es seguro y eficaz en niños de menos de 2 años con AIJ poliarticular, AIJ sistémica o SLC o en niños con afecciones que no sean la AIJ poliarticular, la AIJ sistémica o el SLC.

No tome ACTEMRA si es alérgico al tocilizumab o a alguno de los ingredientes de ACTEMRA. Al final de esta Guía del medicamento encontrará una lista completa de los ingredientes de ACTEMRA.

Antes de recibir ACTEMRA, informe a su proveedor de atención médica sobre todas sus afecciones médicas, incluido si usted:

- tiene una infección. **Consulte la sección "¿Cuál es la información más importante que debo saber sobre ACTEMRA?"**
- tiene problemas hepáticos.
- tiene dolor en el área estomacal (abdominal) o se le diagnosticó diverticulitis o úlceras en el estómago o los intestinos.
- tuvo una reacción al tocilizumab o cualquiera de los ingredientes de ACTEMRA antes.
- tiene o tuvo una afección que afecte el sistema nervioso, como esclerosis múltiple.
- recientemente recibió o tiene programado recibir una vacuna:
  - Se deben aplicar todas las vacunas correspondientes según la edad antes de iniciar la administración de ACTEMRA, a menos que se necesite comenzar el tratamiento de manera urgente.
  - Las personas que toman ACTEMRA no deben recibir vacunas elaboradas con microbios vivos.
  - Las personas que toman ACTEMRA pueden recibir vacunas elaboradas con microbios no vivos.
- planea someterse a una cirugía o un procedimiento quirúrgico.
- está embarazada o planea quedar embarazada. ACTEMRA podría dañar al bebé en gestación. Informe a su proveedor de atención médica si queda embarazada o piensa que podría estar embarazada durante el tratamiento con ACTEMRA.
- está amamantando o planea hacerlo. Se desconoce si ACTEMRA pasa a la leche materna. Hable con su proveedor de atención médica acerca de la mejor forma de alimentar a su bebé si está en tratamiento con ACTEMRA.

Informe a su proveedor de atención médica sobre todos los medicamentos que toma, incluidos los medicamentos recetados y de venta libre, las vitaminas y los suplementos a base de hierbas. ACTEMRA puede tener efectos en otros medicamentos y viceversa, lo que puede causar efectos secundarios.
Informe especialmente a su proveedor de atención médica si toma lo siguiente:

- Algún otro medicamento para tratar la AR. Tomar ACTEMRA con estos medicamentos podría aumentar el riesgo de contraer infecciones.
- Medicamentos que afectan la manera en que funcionan ciertas enzimas. Consulte a su proveedor de atención médica si no está seguro si su medicamento es uno de estos.

Conozca los medicamentos que toma. Mantenga una lista de ellos para mostrarle a su proveedor de atención médica y al farmacéutico cuando reciba un medicamento nuevo.

¿Cómo recibiré ACTEMRA?
En una vena (infusión IV o intravenosa) para casos de artritis reumatoide, arteritis de células gigantes, AIJ poliarticular, AIJ sistémica, SLC o COVID-19:

- Si su proveedor de atención médica le receta ACTEMRA como infusión intravenosa, usted recibirá ACTEMRA de un proveedor de atención médica por medio de una aguja colocada en una vena del brazo. La infusión tomará cerca de 1 hora para administrarle la dosis completa de medicamento.
- En los casos de artritis reumatoide, arteritis de células gigantes o AIJ poliarticular, usted recibirá una dosis de ACTEMRA aproximadamente cada 4 semanas.
- En los casos de AIJ sistémica, usted recibirá una dosis de ACTEMRA aproximadamente cada 2 semanas.
- En el caso de SLC, usted recibirá una dosis única de ACTEMRA y, si resulta necesario, dosis adicionales.
- En el caso de COVID-19, usted recibirá una dosis única de ACTEMRA y, si resulta necesario, una dosis adicional.
- Mientras reciba ACTEMRA, puede continuar tomando otros medicamentos que ayuden a tratar la artritis reumatoide, la AIJ poliarticular, la AIJ sistémica o la COVID-19, tales como metotrexato, antinflamatorios no esteroideos (AINE) y esteroides recetados, según la indicación del proveedor de atención médica.
- Concurra a todas sus citas de seguimiento y realícese los análisis de sangre indicados por el proveedor de atención médica.

Bajo la piel (inyección subcutánea) para casos de artritis reumatoide, arteritis de células gigantes, EPI-ES o AIJ poliarticular o sistémica:

- **Consulte las Instrucciones de uso al final de esta Guía del medicamento para obtener las instrucciones sobre la manera correcta de preparar y administrar las inyecciones de ACTEMRA en su casa.**
- ACTEMRA se presenta como jeringa prellenada de dosis única o autoinyector ACTPen® prellenado de dosis única.

- También puede recibir ACTEMRA como inyección bajo la piel (subcutánea). Si su proveedor de atención médica decide que usted o un cuidador pueden administrarle las inyecciones de ACTEMRA en su casa, usted o su cuidador deben recibir capacitación sobre la manera correcta de preparar e inyectar ACTEMRA. No intente inyectarse ACTEMRA hasta que su proveedor de atención médica le haya mostrado la manera correcta de administrar las inyecciones.
- En los casos de AIJ poliarticular o de AIJ sistémica, usted puede autoinyectarse con la jeringa prellenada o el autoinyector ACTPen® prellenado, o su cuidador puede administrarle ACTEMRA, si tanto el proveedor de atención médica como uno de los padres/el tutor lo considera apropiado.
- Su proveedor de atención médica le indicará qué cantidad de ACTEMRA debe administrarse y en qué momento.

¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de ACTEMRA?

ACTEMRA puede causar efectos secundarios graves, incluidos los siguientes:

- Consulte la sección **"¿Cuál es la información más importante que debo saber sobre ACTEMRA?"**
- **Infección por hepatitis B** en personas que llevan el virus en la sangre. Si usted es portador del virus de la hepatitis B (un virus que afecta el hígado), el virus podría activarse mientras toma ACTEMRA. Su proveedor de atención médica podría indicarle análisis de sangre antes de que comience el tratamiento con ACTEMRA y mientras esté recibiéndolo. Informe a su proveedor de atención médica si tiene alguno de los siguientes síntomas de una posible infección por hepatitis B:
  - cansancio extremo
  - vómitos
  - escalofríos
  - orina oscura
  - piel u ojos amarillentos
  - heces de color de la arcilla
  - malestar estomacal
  - erupción de la piel
  - poco o nada de apetito
  - fiebre
  - dolores musculares
- **Reacciones alérgicas graves.** Se pueden producir reacciones alérgicas graves, incluida la muerte, con la administración de ACTEMRA. Estas reacciones pueden producirse con cualquier infusión o inyección de ACTEMRA, aunque no se hayan producido con una infusión o inyección anterior. Suspenda la administración de ACTEMRA, comuníquese con su proveedor de atención médica y obtenga ayuda de emergencia inmediatamente si tiene alguno de los siguientes signos de una reacción alérgica grave:
  - hinchazón en el rostro, los labios, la boca o la lengua
  - dificultad para respirar
  - sibilancia
  - comezón intensa
  - erupción cutánea, sarpullido, enrojecimiento o hinchazón fuera de la zona donde se aplicó la inyección
  - mareos o desmayos
  - ritmo cardíaco acelerado o palpitaciones (taquicardia)
  - sudoración
- **Problemas del sistema nervioso.** Si bien es poco frecuente, se ha diagnosticado esclerosis múltiple en personas que toman ACTEMRA. Se desconoce qué efecto puede tener ACTEMRA en algunos trastornos del sistema nervioso.

Los efectos secundarios más comunes de ACTEMRA incluyen:

- infecciones de las vías respiratorias superiores (resfriado, sinusitis)
- cefalea
- aumento de la presión arterial (hipertensión)
- reacciones en el sitio de la inyección

Informe a su proveedor de atención médica sobre todo efecto secundario que le cause molestia o no desaparezca. Estos no son todos los posibles efectos secundarios de ACTEMRA. Para obtener más información, consulte a su proveedor de atención médica o farmacéutico.

Llame a su médico para obtener asesoramiento médico sobre los efectos secundarios. Puede informar los efectos secundarios a la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) al 1-800-FDA-1088.

También puede informar los efectos secundarios a Genentech al 1-888-835-2555.

Información general sobre el uso seguro y eficaz de ACTEMRA.

A veces, los medicamentos se recetan para fines distintos de los que se especifican en una Guía del medicamento. No les dé ACTEMRA a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que usted. Podría ser perjudicial para ellas. Puede pedirle a su farmacéutico o proveedor de atención médica información sobre ACTEMRA que está escrita para profesionales de la salud.

¿Cuáles son los ingredientes de ACTEMRA?

Principio activo: tocilizumab.
Ingredientes inactivos de ACTEMRA para administración intravenosa: solución amortiguada de fosfato disódico dodecahidratado/sodio dihidrogenofosfato dihidrato, polisorbato 80, sacarosa y agua para inyección.
Ingredientes inactivos de ACTEMRA para administración subcutánea: clorhidrato de L-arginina, L-histidina, L-histidina clorhidrato monohidrato, monoclorhidrato de L-histidina, L-metionina, polisorbato 80 y agua para inyección.

ACTEMRA es una marca registrada de Chugai Seiyaku Kabushiki Kaisha Corp., miembro del Grupo Roche.
ACTPen es una marca registrada de Chugai Seiyaku Kabushiki Kaisha Corp., miembro del Grupo Roche.

Genentech, Inc., Miembro del Grupo Roche, 1 DNA Way, South San Francisco, CA 94080-4990
N.° de licencia en EE. UU.: 1048

© 2024 Genentech, Inc. Todos los derechos reservados.
Para obtener más información, visite www.ACTEMRA.com o llame al 1-800-ACTEMRA.

La Guía del medicamento ha sido aprobada por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los EE. UU. Revisado: 09/2024

Instrucciones de uso
ACTEMRA® (AC-TEM-RA)
(tocilizumab)
Inyección, para administración subcutánea
Jeringa prellenada de dosis única

Lea y siga las Instrucciones de uso que acompañan a la jeringa prellenada ACTEMRA antes de comenzar a usarla y cada vez que reciba un resurtido de la receta. Antes de usar la jeringa prellenada ACTEMRA por primera vez, asegúrese de que su proveedor de atención médica le muestre la forma correcta de hacerlo.

- **No quite el capuchón de la aguja hasta que tenga todo listo para inyectar ACTEMRA.**
- **No intente desarmar la jeringa en ningún momento.**
- **No reutilice la misma jeringa.**

Partes de la jeringa prellenada ACTEMRA **(consulte la Figura A).**

Partes de la jeringa prellenada

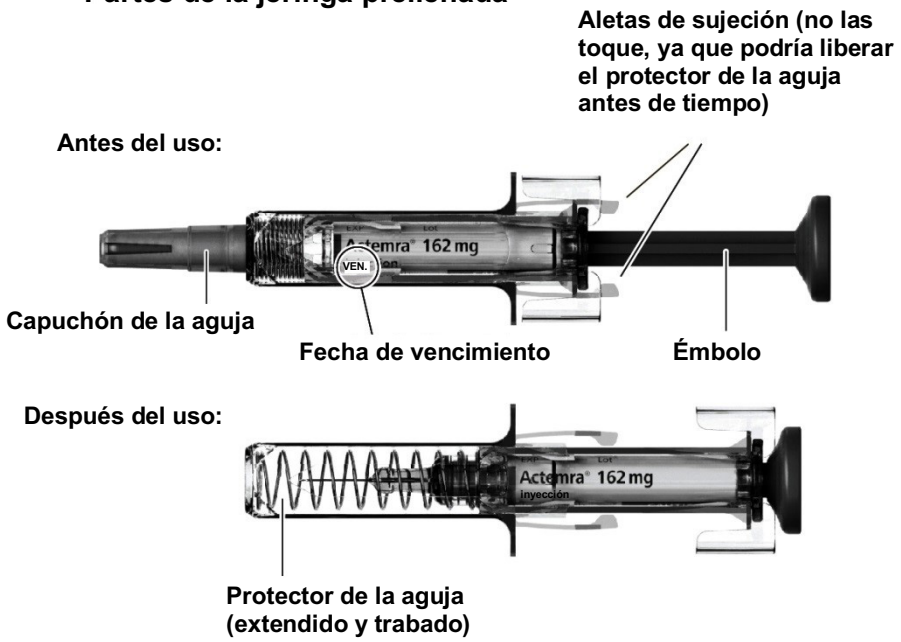


Figura A

Suministros necesarios para la inyección de la jeringa prellenada ACTEMRA (consulte la Figura B):

- jeringa prellenada ACTEMRA
- almohadilla con alcohol
- algodón o gasa estéril
- recipiente resistente a las perforaciones o recipiente para objetos punzocortantes para la eliminación segura del capuchón de la aguja y la jeringa usada **(consulte el Paso 4 "Descarte la jeringa")**

Figura B

Paso 1. Preparación para una inyección de ACTEMRA

Busque un espacio cómodo con una superficie de trabajo limpia y plana.

- Saque la caja que contiene la jeringa del refrigerador y abra la caja. **No** toque las aletas de sujeción de la jeringa, ya que esto puede dañar la jeringa.
- Saque 1 jeringa prellenada de uso único ACTEMRA de la caja y deje que se temple durante 30 minutos para alcanzar la temperatura ambiente. Si la jeringa no alcanza la temperatura ambiente, esto puede ocasionar que la inyección sea incómoda y que sea difícil empujar el émbolo.
- **No** acelere el proceso para calentar la jeringa de ningún modo, por ej. usando el microondas o colocando la jeringa en agua tibia.
- Compruebe la fecha de vencimiento de la jeringa prellenada ACTEMRA **(consulte la Figura A). No** la utilice si ha pasado la fecha de vencimiento, ya que su uso podría no ser seguro. Si ha pasado la fecha de vencimiento, descarte la jeringa de forma segura en un recipiente para objetos punzocortantes y use una nueva.

No quite el capuchón de la aguja mientras deja que la jeringa prellenada ACTEMRA alcance la temperatura ambiente.

- Guarde las jeringas no utilizadas en la caja original y consérvelas en el refrigerador a una temperatura de 36 °F a 46 °F (2 °C a 8 °C). **No** las congele.
- Una vez sacada del refrigerador, la jeringa prellenada se puede almacenar hasta 2 semanas a una temperatura de 86 °F (30 °C) o inferior. La jeringa prellenada siempre debe guardarse en su caja original para protegerla de la luz y la humedad. Sostenga la jeringa prellenada ACTEMRA con la aguja cubierta por el capuchón apuntando hacia abajo **(consulte la Figura C).**

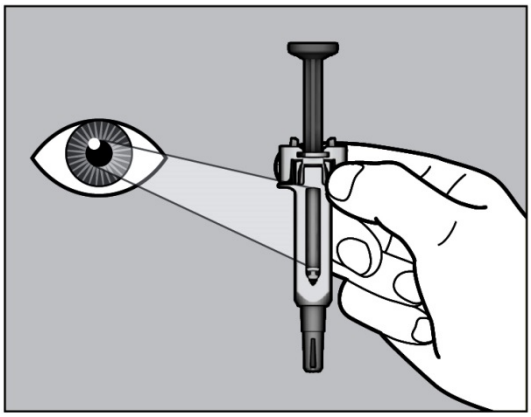


Figura C

- Observe el líquido de la jeringa prellenada ACTEMRA. Debe ser transparente y de incoloro a amarillo pálido. No inyecte ACTEMRA si el líquido es turbio, tiene cambios de color, grumos o partículas, ya que su uso podría no ser seguro. Descarte la jeringa de forma segura en un recipiente para objetos punzocortantes y use una nueva.
- Lávese bien las manos con agua y jabón.

Paso 2. Escoja y prepare un sitio de inyección

Escoja un sitio de inyección

- Los sitios de inyección recomendados son la parte frontal del muslo y el abdomen, excepto la zona de 2 pulgadas (5 cm) alrededor del ombligo **(consulte la Figura D).**
- La zona exterior de la parte superior del brazo se puede utilizar también solo si un cuidador administra la inyección. No intente utilizar la parte superior del brazo sin ayuda **(consulte la Figura D).**

Alterne el sitio de inyección

- Escoja un sitio de inyección diferente para cada inyección nueva, al menos a 1 pulgada (2.5 cm) de distancia de la última zona donde se inyectó.
- No inyecte en lunares, cicatrices, hematomas ni zonas en las que la piel esté sensible, enrojecida, dura o no esté sana.

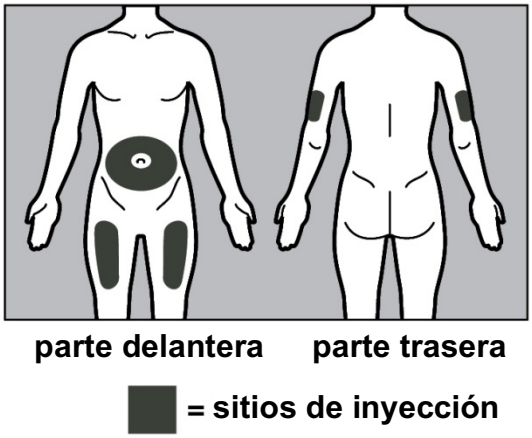


Figura D

Prepare el sitio de inyección

- Limpie el sitio de inyección con movimientos circulares usando una almohadilla con alcohol y deje que se seque para reducir las probabilidades de que se produzca una infección. **No** vuelva a tocar el sitio de inyección antes de administrar la inyección.
- **No** sople ni abanique la zona limpia.

Paso 3. Inyecte ACTEMRA

- Sostenga la jeringa prellenada ACTEMRA con una mano y tire recto del capuchón de la aguja para quitarlo con la otra mano **(consulte la Figura E). No** sostenga el émbolo mientras quita el capuchón de la aguja. Si no puede quitar el capuchón de la aguja, deberá pedir ayuda a un cuidador o comunicarse con su proveedor de atención médica.

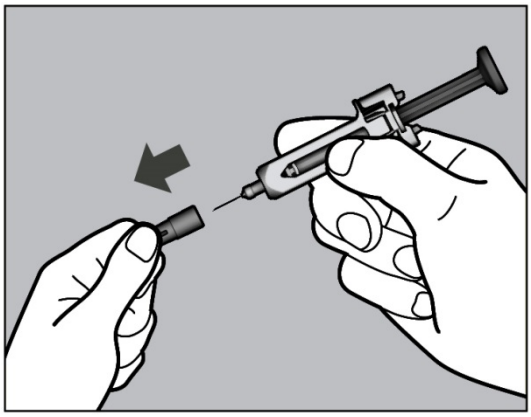


Figura E

- Descarte el capuchón de la aguja en un recipiente para objetos punzocortantes.
- La jeringa prellenada ACTEMRA puede tener una pequeña burbuja de aire. No necesita quitarla.
- Es posible que vea una gota de líquido en la punta de la aguja. Esto es normal y no afectará su dosis.
- **No** toque la aguja ni permita que toque ninguna superficie.
- **No** use la jeringa prellenada si se le cayó.
- Si no se utiliza en menos de 5 minutos de haber quitado el capuchón de la aguja, se debe descartar la jeringa en el recipiente resistente a las perforaciones o recipiente para objetos punzocortantes, y se debe utilizar una nueva jeringa.
- Nunca vuelva a colocar el capuchón de la aguja después de haberlo quitado.
- Sostenga la jeringa prellenada ACTEMRA en una mano entre el dedo pulgar y el índice **(consulte la Figura F).**

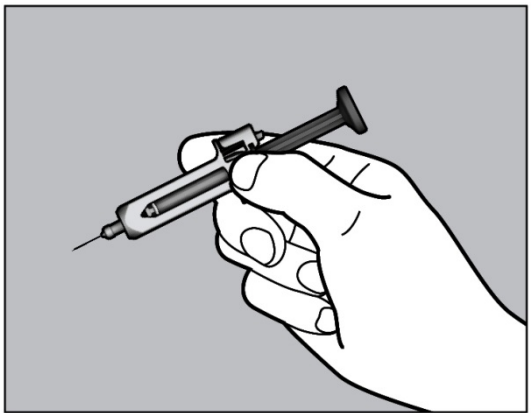


Figura F

- **No** tire del émbolo de la jeringa.
- Con la otra mano, pellizque con suavidad la zona de la piel que limpió. Mantenga firme la piel pellizcada. Pellizcar la piel es importante para asegurarse de inyectar bajo la piel (en el tejido adiposo), pero no más profundo (en el músculo). Inyectar en el músculo puede causar molestias.
- **No** sostenga ni empuje el émbolo mientras inserta la aguja en la piel.
- Use un movimiento rápido, como al arrojar un dardo, para insertar por completo la aguja en la piel pellizcada a un ángulo de 45° a 90° **(consulte la Figura G).** Es importante utilizar el ángulo correcto para asegurarse de que el medicamento se administre bajo la piel (en el tejido adiposo); de lo contrario, la inyección podría doler y el medicamento podría no surtir efecto.

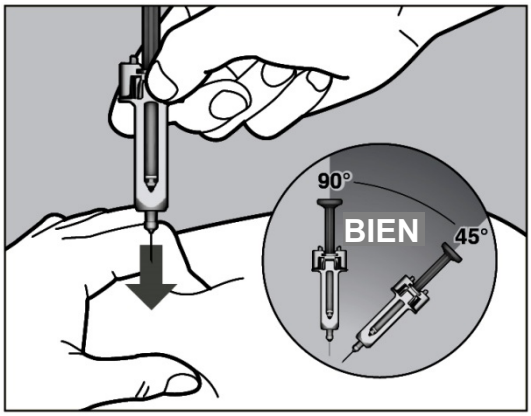


Figura G

- Mantenga la jeringa en la posición y deje de pellizcar la piel.
- Inyecte lentamente todo el medicamento empujando el émbolo con suavidad y por completo **(consulte la Figura H).** Debe presionar el émbolo por completo para obtener la dosis total del medicamento y asegurarse de que las aletas de sujeción se empujen por completo a los costados. Si el émbolo no se presiona por completo, el protector de la aguja no se extenderá para cubrirla cuando se saque. Si la aguja no está cubierta, coloque la jeringa con cuidado en el recipiente resistente a las perforaciones para evitar lastimarse con la aguja.

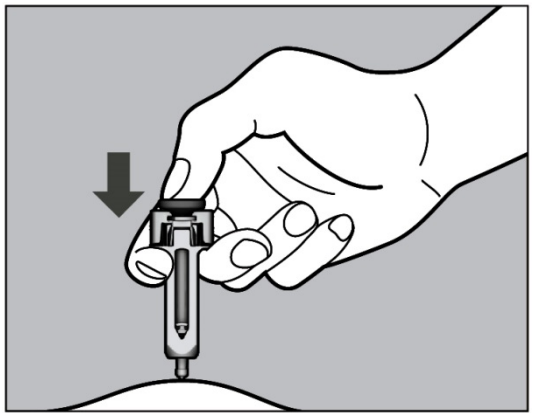


Figura H

- Después de que el émbolo esté completamente empujado, siga presionándolo para asegurarse de que todo el medicamento se haya inyectado antes de sacar la aguja de la piel.
- Continúe presionando el émbolo mientras saca la aguja de la piel en el mismo ángulo en el que la insertó **(consulte la Figura I).**

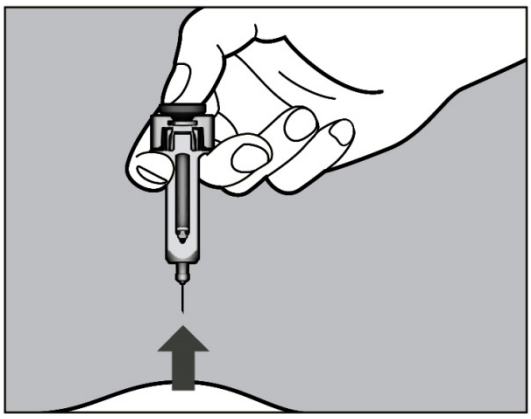


Figura I

- Después de que la aguja se haya sacado por completo de la piel, suelte el émbolo, lo que permitirá que el protector de la aguja cubra la aguja **(consulte la Figura J).**

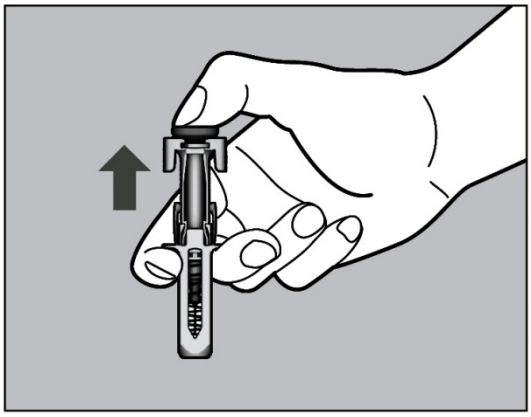


Figura J

Después de la inyección

- Puede haber un poco de sangrado en el sitio de inyección. Puede aplicar presión con un algodón o una gasa en el sitio de inyección.
- **No** frote el sitio de inyección.
- Si es necesario, puede cubrir el sitio de inyección con un apósito pequeño.

Paso 4. Descarte la jeringa

- La jeringa prellenada ACTEMRA no se debe reutilizar.
- Coloque la jeringa usada en el recipiente resistente a las perforaciones **(consulte "¿Cómo desecho las jeringas usadas?")**
- **No** vuelva a colocar el capuchón de la aguja en la aguja.
- **Si otra persona le administra la inyección, esta persona debe tener cuidado al sacar la jeringa y descartarla para evitar pinchazos accidentales y transmitir infecciones.**

¿Cómo desecho las jeringas usadas?

- Coloque las agujas y jeringas usadas, incluido ACTEMRA, en un recipiente para la eliminación de objetos punzocortantes aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) inmediatamente después del uso **(consulte la Figura K). No deseche (descarte) agujas sueltas y jeringas en la basura del hogar.**

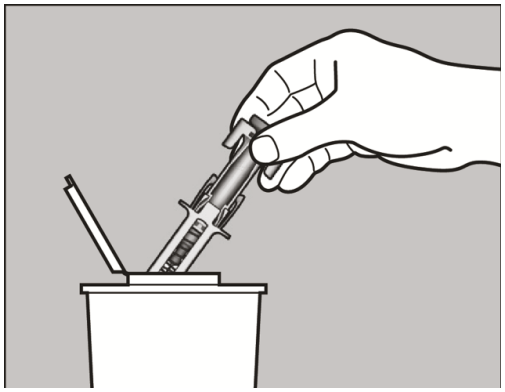


Figura K

- Si no tiene un recipiente para la eliminación de objetos punzocortantes aprobado por la FDA, puede usar un recipiente doméstico que:
  - esté hecho de un plástico de alta resistencia
  - se pueda cerrar con una tapa hermética y resistente a las perforaciones, de modo que no puedan salirse los objetos punzocortantes
  - sea estable en posición vertical durante el uso
  - sea resistente a fugas
  - cuente con una etiqueta adecuada que advierta que contiene desechos peligrosos
    - Cuando el recipiente para objetos punzocortantes esté casi lleno, deberá cumplir las pautas de su comunidad sobre el modo correcto de descartar recipientes para objetos punzocortantes. Puede haber leyes estatales o locales sobre el modo en que se deben desechar las jeringas y agujas usadas. Para obtener más información sobre la eliminación segura de objetos punzocortantes e información específica sobre cómo eliminar los objetos punzocortantes en el estado en que reside, ingrese al sitio web de la FDA: http://www.fda.gov/safesharpsdisposal.
    - No descarte el recipiente para objetos punzocortantes usado en la basura de su hogar a menos que esté permitido por las pautas de su comunidad. No recicle el recipiente para objetos punzocortantes usado.

- **Mantenga las jeringas prellenadas ACTEMRA y el recipiente para objetos punzocortantes fuera del alcance de los niños.**

Registre la inyección

- Escriba la fecha, la hora y la parte específica del cuerpo donde se inyectó. También puede ser útil anotar preguntas o inquietudes sobre la inyección para que pueda consultarlas con su proveedor de atención médica.

Si tiene preguntas o inquietudes acerca de la jeringa prellenada ACTEMRA, comuníquese con un proveedor de atención médica que esté familiarizado con ACTEMRA o llame al 1-800-ACTEMRA.

Esta Guía del medicamento y las Instrucciones de uso han sido aprobadas por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los EE. UU.
Revisión de la Guía del medicamento: 09/2024
ACTEMRA es una marca registrada de Chugai Seiyaku Kabushiki Kaisha Corp., un miembro del Grupo Roche.

Genentech, Inc.
Un miembro del Grupo Roche
1 DNA Way
South San Francisco, CA 94080-4990

N.° de licencia en EE. UU.: 1048

© 2024 Genentech, Inc. Todos los derechos reservados.

Instrucciones de uso

ACTEMRA® (AC-TEM-RA)

(tocilizumab)

Inyección, para administración subcutánea

Autoinyector precargado de dosis única ACTPen® (AKT-PEN)

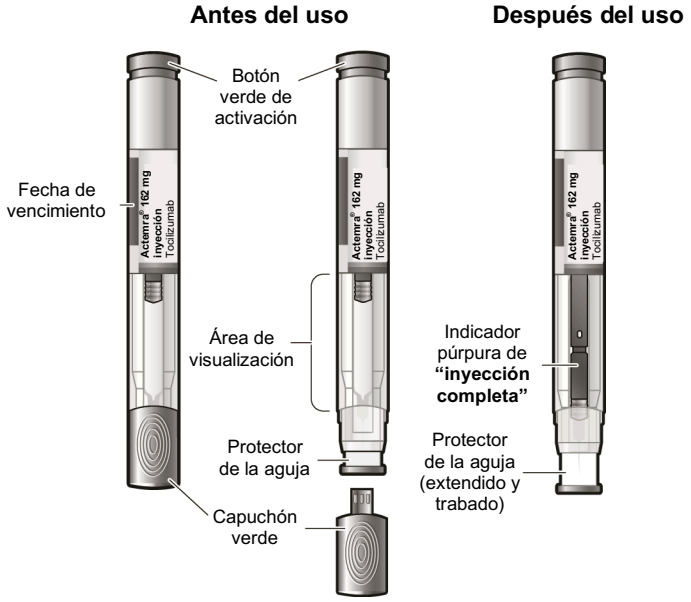
Lea y siga las Instrucciones de uso que acompañan al autoinyector ACTEMRA ACTPen antes de comenzar a usarlo y cada vez que reciba un resurtido de la receta. Antes de usar el autoinyector ACTEMRA ACTPen por primera vez, asegúrese de que su proveedor de atención médica le muestre la forma correcta de hacerlo.

Importante: Guarde los autoinyectores no utilizados en la caja original y consérvelos en el refrigerador a una temperatura de 36 °F a 46 °F (2 °C a 8 °C). **No** los congele. Una vez sacado del refrigerador, el autoinyector se puede almacenar hasta 2 semanas a una temperatura de 86 °F (30 °C) o inferior. El autoinyector siempre debe guardarse en su caja original para protegerlo de la luz y la humedad.

- **No** quite el capuchón del autoinyector hasta que tenga todo listo para inyectar ACTEMRA.
- **No** intente desarmar el autoinyector en ningún momento.
- **No** reutilice el mismo autoinyector.
- **No** use el autoinyector a través de la ropa.
- **No** deje el autoinyector sin supervisión.
- **No** use el autoinyector si parece estar dañado o si se le cayó por accidente.
- Manténgalo fuera del alcance de los niños.

Partes del autoinyector ACTEMRA ACTPen **(consulte la Figura A).**

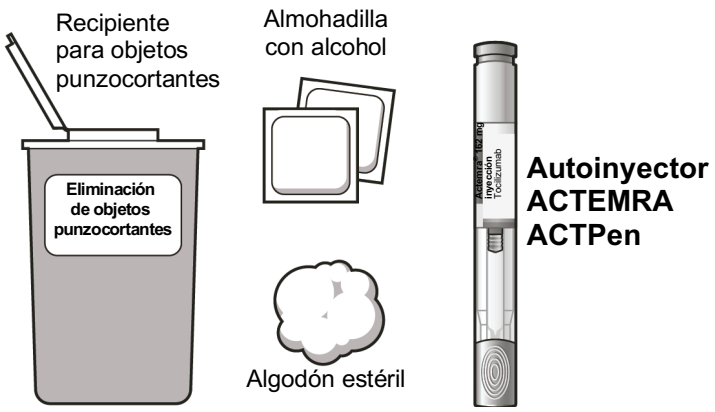
Figura A



Suministros necesarios para una inyección con el autoinyector ACTEMRA ACTPen (consulte la Figura B):

- 1 autoinyector ACTEMRA ACTPen
- 1 almohadilla con alcohol
- 1 algodón o gasa estéril
- 1 recipiente resistente a las perforaciones o recipiente para objetos punzocortantes para la eliminación segura del capuchón y el autoinyector usado **(consulte el Paso 4 "Descarte el autoinyector")**

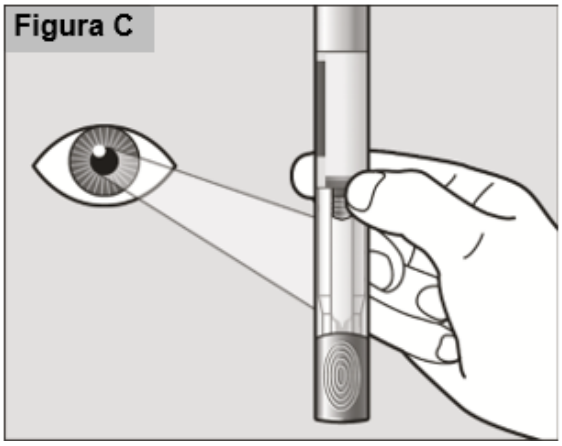
Figura B



Paso 1. Preparación para una inyección de ACTEMRA

Busque un espacio cómodo con una superficie de trabajo limpia y plana.

- Saque la caja que contiene el autoinyector del refrigerador.
- Si es la primera vez que abre la caja, compruebe que esté adecuadamente sellada. **No** use el autoinyector si la caja parece haber sido abierta anteriormente.
- Compruebe que la caja del autoinyector no esté dañada. **No** utilice el autoinyector ACTEMRA ACTPen si la caja parece estar dañada.
- **Compruebe la fecha de vencimiento en la caja del autoinyector. No** utilice el autoinyector si ha pasado la fecha de vencimiento, ya que su uso podría no ser seguro.
- Abra la caja y retire 1 autoinyector ACTEMRA ACTPen de uso único de la caja.
- Vuelva a colocar en el refrigerador la caja con los autoinyectores restantes.
- **Compruebe la fecha de vencimiento del autoinyector ACTEMRA ACTPen (consulte la Figura A). No** lo utilice si ha pasado la fecha de vencimiento, ya que su uso podría no ser seguro. Si ha pasado la fecha de vencimiento, descarte el autoinyector de forma segura en un recipiente para objetos el autoinyector y use uno nuevo.
- **Compruebe el autoinyector para asegurarse de que no esté dañado. No** use el autoinyector si parece estar dañado o si se le cayó por accidente.
- Coloque el autoinyector en una superficie limpia y plana, y deje que se temple durante 45 minutos para alcanzar la temperatura ambiente. Si el autoinyector no alcanza la temperatura ambiente, esto puede ocasionar que la inyección sea incómoda y que tarde más en aplicarla.
  - **No** acelere el proceso para calentar el autoinyector de ningún modo, por ej. usando el microondas o colocando el autoinyector en agua tibia.
  - **No** deje que el autoinyector se temple con la luz directa del sol.
  - **No** quite el capuchón verde mientras deja que el autoinyector ACTEMRA ACTPen alcance la temperatura ambiente.
  - Sostenga el autoinyector ACTEMRA ACTPen con el capuchón verde apuntando hacia abajo **(consulte la Figura C).**
- Mire por el área de visualización transparente. Observe el líquido del autoinyector ACTEMRA ACTPen **(consulte la Figura C).** Debe ser transparente y de incoloro a amarillo pálido. **No** inyecte ACTEMRA si el líquido es turbio, tiene cambios de color, grumos o partículas, ya que su uso podría no ser seguro. Descarte el autoinyector de forma segura en un recipiente para objetos punzocortantes y use uno nuevo.



- Lávese bien las manos con agua y jabón.

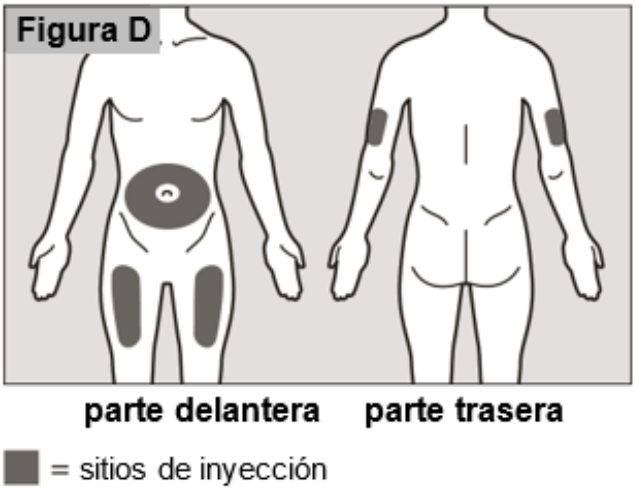
Paso 2. Escoja y prepare un sitio de inyección

Escoja un sitio de inyección

- Los sitios de inyección recomendados son la parte frontal del muslo o el abdomen, excepto la zona de 2 pulgadas (5 cm) alrededor del ombligo **(consulte la Figura D).**
- La zona exterior de la parte superior del brazo se puede utilizar también solo si un cuidador administra la inyección. **No** intente utilizar la parte superior del brazo sin ayuda **(consulte la Figura D).**

Alterne el sitio de inyección

- Escoja un sitio de inyección diferente para cada inyección nueva, al menos a 1 pulgada (2.5 cm) de distancia de la última zona donde se inyectó.
- **No** inyecte en lunares, cicatrices, hematomas o zonas en las que la piel esté sensible, enrojecida, dura o no esté sana.

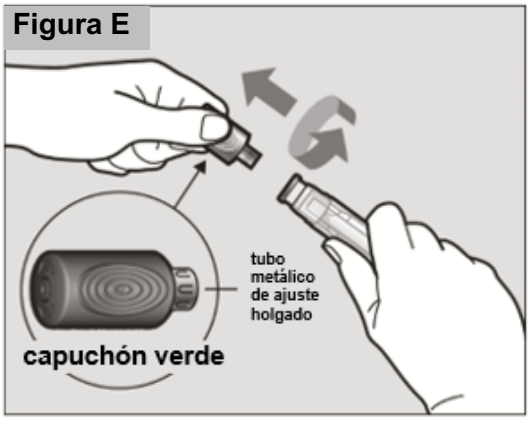


Prepare el sitio de inyección

- Limpie el sitio de inyección con movimientos circulares usando una almohadilla con alcohol y deje que se seque para reducir las probabilidades de que se produzca una infección. **No** vuelva a tocar el sitio de inyección antes de administrar la inyección.
- **No** sople ni abanique la zona limpia.

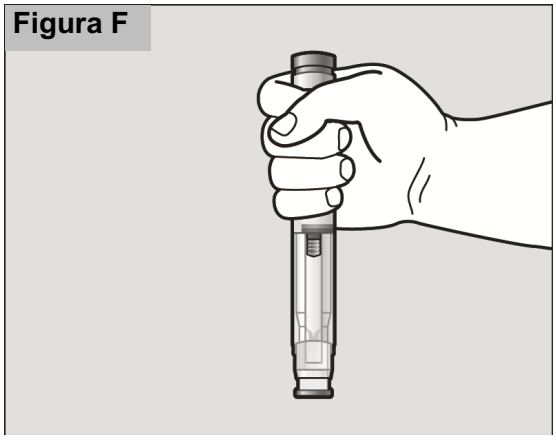
Paso 3. Inyecte ACTEMRA

- Sostenga firmemente con una mano el autoinyector ACTEMRA ACTPen. Gire y retire el capuchón verde con la otra mano **(consulte la Figura E).** El capuchón verde contiene un tubo metálico de ajuste holgado.
- Si no puede quitar el capuchón verde, deberá pedir ayuda a un cuidador o comunicarse con su proveedor de atención médica.

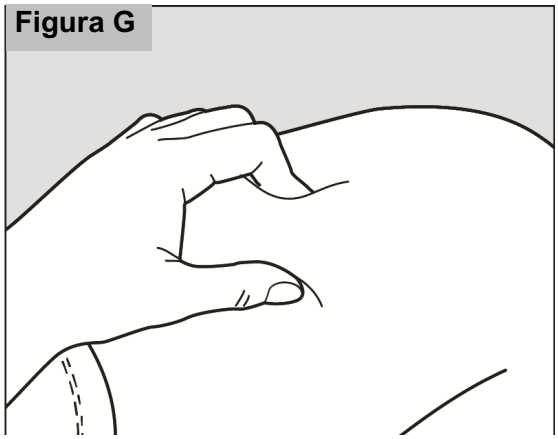


Importante: No toque el protector de la aguja ubicado en la punta del autoinyector, debajo del área de visualización (consulte la Figura A) para evitar pinchazos accidentales.

- Descarte el capuchón verde en un recipiente para objetos punzocortantes.
- Después de quitar el capuchón verde, el autoinyector está listo para usar. **Si el autoinyector no se utiliza en menos de 3 minutos de haber quitado el capuchón, se debe descartar el autoinyector en el recipiente para objetos punzocortantes y se debe utilizar un nuevo autoinyector.**
- Nunca vuelva a colocar el capuchón verde después de haberlo quitado.
- Sostenga cómodamente el autoinyector por la parte superior con una mano, de modo que pueda observar el área de visualización del autoinyector **(consulte la Figura F).**

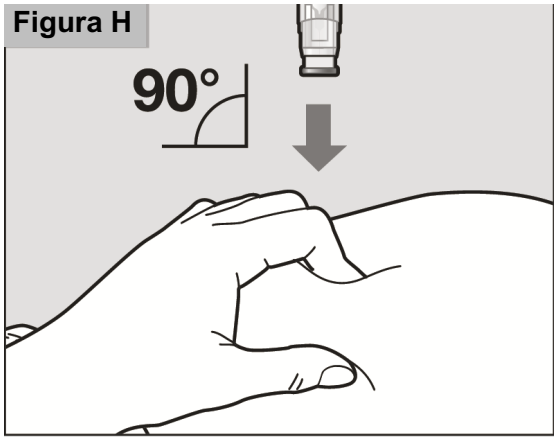


- Use la otra mano para pellizcar con suavidad la zona de la piel que limpió y preparar un sitio de inyección firme **(consulte la Figura G).** El autoinyector necesita un sitio de inyección firme para activarse adecuadamente. Pellizcar la piel es importante para asegurarse de inyectar bajo la piel (en el tejido adiposo), pero no más profundo (en el músculo). Inyectar en el músculo puede causar molestias.

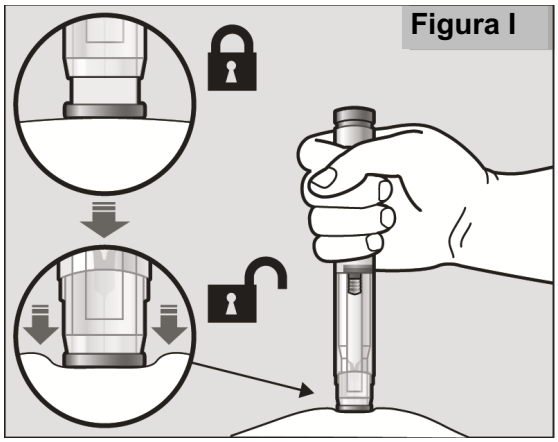


- **No** presione aún el botón verde de activación.

  Coloque el protector de la aguja del autoinyector contra la piel pellizcada en un ángulo de 90° **(consulte la Figura H).**
- Es importante utilizar el ángulo correcto para asegurarse de que el medicamento se administre bajo la piel (en el tejido adiposo); de lo contrario, la inyección podría doler y el medicamento podría no surtir efecto.
- **Continúe pellizcando con suavidad durante todo el procedimiento de inyección.**

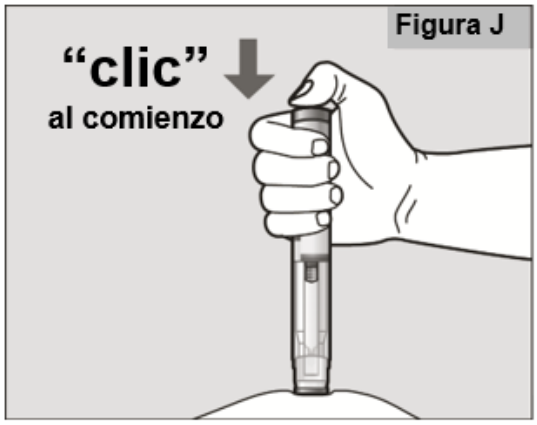


- Para usar el autoinyector, primero debe destrabar el botón verde de activación. Para destrabarlo, presione el autoinyector firmemente contra la piel pellizcada hasta que el protector de la aguja esté completamente presionado **(consulte la Figura I).**

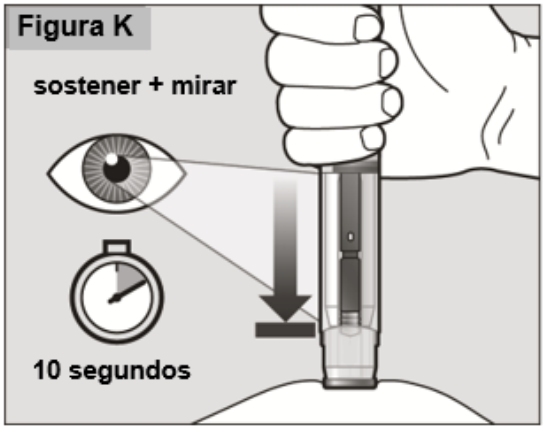


- Mantenga presionado el protector de la aguja. Si no mantiene el protector de la aguja completamente presionado contra la piel, el botón verde de activación no funcionará. Continúe pellizcando la piel a la vez que sostiene el autoinyector en su lugar.

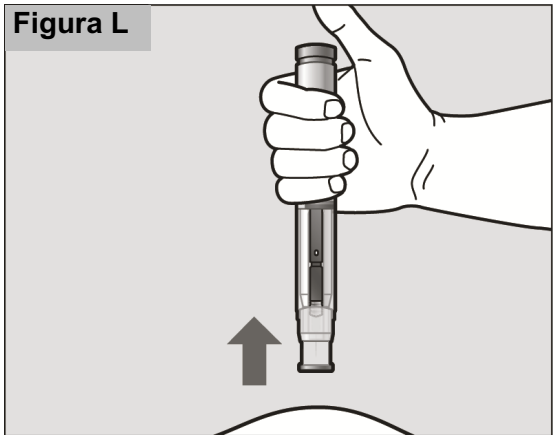
- Presione el botón verde de activación para comenzar la inyección. Un sonido de “clic” indica el **comienzo** de la inyección. Mantenga el botón verde presionado y continúe sosteniendo el autoinyector presionado firmemente contra la piel **(consulte la Figura J).** Si no puede comenzar la inyección, deberá pedir ayuda a un cuidador o comunicarse con su proveedor de atención médica.



- El indicador púrpura se moverá en el área de visualización durante la inyección **(consulte la Figura K).**
- **Observe el indicador púrpura hasta que deje de moverse** para asegurarse de inyectar la dosis total del medicamento. Esto puede tardar hasta **10 segundos.**



- Puede escuchar un segundo “clic” durante la inyección, pero debe continuar sosteniendo el autoinyector firmemente contra la piel hasta que el indicador púrpura deje de moverse.
- Cuando el indicador púrpura haya dejado de moverse, suelte el botón verde. Levante el autoinyector del sitio de inyección en un ángulo de 90° para sacar la aguja de la piel. Luego, el protector de la aguja se desplazará y se trabará para cubrir la aguja **(consulte la Figura L).**



- Revise el área de visualización para comprobar que el indicador púrpura aparezca en su totalidad **(consulte la Figura L).**
- Si el área de visualización no tiene el indicador púrpura en su totalidad:
  - El protector de la aguja puede no estar trabado. **No** toque el protector de la aguja del autoinyector, porque podría pincharse con la aguja. Si la aguja no está cubierta, coloque con cuidado el autoinyector en el recipiente para objetos punzocortantes para evitar lastimarse con la aguja.
  - Puede no haber recibido la dosis total de ACTEMRA. **No** trate de reutilizar el autoinyector. **No** repita la inyección con otro autoinyector. Llame a su proveedor de atención médica para obtener ayuda.

Después de la inyección

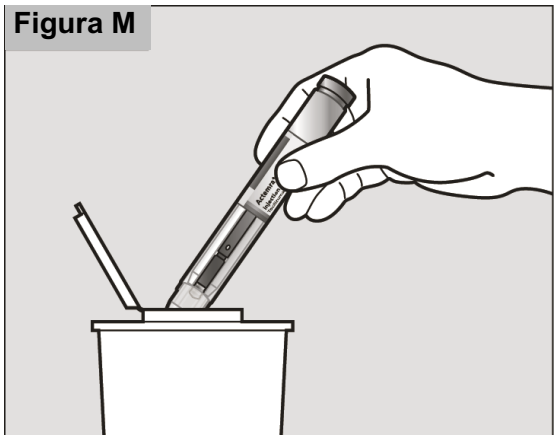
- Puede haber un poco de sangrado en el sitio de inyección. Puede aplicar presión con un algodón o una gasa en el sitio de inyección.
- **No** frote el sitio de inyección.
- Si es necesario, puede cubrir el sitio de inyección con un apósito pequeño.

Paso 4. Descarte el autoinyector

- El autoinyector ACTEMRA ACTPen no se debe reutilizar.
- Coloque el autoinyector usado en el recipiente para objetos punzocortantes **(consulte "¿Cómo desecho los autoinyectores usados?").**
- **No** vuelva a colocar el capuchón en el autoinyector.
- **Si otra persona le administra la inyección, esta persona debe tener cuidado al sacar el autoinyector y descartarlo para evitar pinchazos accidentales y transmitir infecciones.**

¿Cómo desecho los autoinyectores usados?

- Coloque el autoinyector ACTEMRA ACTPen usado y el capuchón verde en un recipiente para la eliminación de objetos punzocortantes aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) inmediatamente después del uso **(consulte la Figura M).**
- **No** deseche (descarte) el autoinyector ni el capuchón verde en la basura del hogar.



- Si no tiene un recipiente para la eliminación de objetos punzocortantes aprobado por la FDA, puede usar un recipiente doméstico que:
  - esté hecho de un plástico de alta resistencia
  - se pueda cerrar con una tapa hermética y resistente a las perforaciones, de modo que no puedan salirse los objetos punzocortantes
  - sea estable en posición vertical durante el uso
  - sea resistente a fugas
  - cuente con una etiqueta adecuada que advierta que contiene desechos peligrosos

- Cuando el recipiente para objetos punzocortantes esté casi lleno, deberá cumplir las pautas de su comunidad sobre el modo correcto de descartar recipientes para objetos punzocortantes. Puede haber leyes estatales o locales sobre el modo en que se deben descartar los autoinyectores usados. Para obtener más información sobre la eliminación segura de objetos punzocortantes e información específica sobre cómo eliminar los objetos punzocortantes en el estado en que reside, ingrese al sitio web de la FDA: http://www.fda.gov/safesharpsdisposal.
- **No** descarte el recipiente para objetos punzocortantes usado en la basura de su hogar a menos que esté permitido por las pautas de su comunidad. **No** recicle el recipiente para objetos punzocortantes usado.

Mantenga el autoinyector ACTEMRA ACTPen y el recipiente para objetos punzocortantes fuera del alcance de los niños.

Registe la inyección

- Escriba la fecha, la hora y la parte específica del cuerpo donde se inyectó. También puede ser útil anotar preguntas o inquietudes sobre la inyección para que pueda consultarlas con su proveedor de atención médica.

Si tiene alguna pregunta o inquietud acerca del autoinyector ACTEMRA ACTPen, comuníquese con un proveedor de atención médica que esté familiarizado con ACTEMRA o llame al 1-800-ACTEMRA.

Esta Guía del medicamento y las Instrucciones de uso han sido aprobadas por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los EE. UU.
Revisión de la Guía del medicamento: 09/2024
ACTEMRA es una marca registrada de Chugai Seiyaku Kabushiki Kaisha Corp., un miembro del Grupo Roche.
ACTPen es una marca registrada de Chugai Seiyaku Kabushiki Kaisha Corp., un miembro del Grupo Roche.

Genentech, Inc.
Un miembro del Grupo Roche
1 DNA Way
South San Francisco, CA 94080-4990

N.° de licencia en EE. UU.: 1048

© 2024 Genentech, Inc. Todos los derechos reservados.

M-US-00008743(v7.0)