

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	ACTEMRA®. (Tocilizumab).
Forma farmacéutica:	Solución para inyección SC
Fortaleza:	162 mg/0,9 mL.
Presentación:	Estuche por 4 jeringas pre-cargadas de vidrio incoloro con 0,9 mL.
Titular del Registro Sanitario, ciudad, país:	F. HOFFMANN-LA ROCHE SA, Basilea, Suiza.
Fabricante (s) del producto, ciudad(es), país (es):	<ol style="list-style-type: none">1. GENENTECH, INC. OCEANSIDE, California, Estados Unidos de América. Ingrediente farmacéutico activo.2. VETTER PHARMA-FERTIGUNG GMBH&CO KG., Ravensburg, Alemania. Producto terminado.3. F. HOFFMANN-LA ROCHE, Kaiseraugst, Suiza. Empacador secundario.
Número de Registro Sanitario:	B-15-085-L04.
Fecha de Inscripción:	12 de junio de 2015.
Cada jeringa precargada (0,9 mL) contiene:	
Tocilizumab 162 mg	
Polisorbato 80	
Clorhidrato de L-arginina	
L-metionina	
L-histidina	
Clorhidrato de L-histidina monohidrato	
Agua para inyección	
Plazo de validez:	24 meses.
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar de 2 a 8 °C. No congelar.

Indicaciones terapéuticas:

Artritis reumatoide (AR) (formulación SC)

El tocilizumab está indicado, en combinación con metotrexato (MTX), para el tratamiento de la artritis reumatoide (AR) activa de grado entre moderado y grave en pacientes adultos con respuesta inadecuada o intolerancia a un tratamiento previo con uno o más fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAMEs) o con antagonistas del factor de necrosis tumoral (TNF). En estos pacientes, el tocilizumab puede ser administrado como monoterapia en caso de intolerancia al MTX o cuando el tratamiento continuado con MTX es inadecuado. Se ha demostrado que el tocilizumab inhibe la progresión del daño articular determinado mediante radiografías y mejora la función física, cuando se administra en combinación con MTX.

Contraindicaciones:

ACTEMRA® está contraindicado en pacientes con:

- Hipersensibilidad al tocilizumab o alguno de los excipientes.
- Infecciones graves y activas.

Precauciones:

Para mejorar la trazabilidad de medicamentos biológicos, el nombre de marca y el número de lote del producto administrado debe ser claramente registrado (o declarado) en el expediente del paciente.

Infecciones

En pacientes tratados con inmunodepresores, el tocilizumab inclusive, se han descrito infecciones graves, a veces con un desenlace fatal. No debe iniciarse el tratamiento con tocilizumab en pacientes con infecciones activas. Si un paciente contrae una infección grave, debe suspenderse la administración de tocilizumab hasta que la infección esté controlada. Los profesionales sanitarios deben ser prudentes cuando consideren el uso de tocilizumab en pacientes con antecedentes de infecciones recurrentes o con enfermedades subyacentes (como diverticulitis o diabetes) que puedan predisponerlos a padecer infecciones.

Para detectar puntualmente las infecciones graves se recomienda vigilar a los pacientes que estén recibiendo inmunosupresores, como el tocilizumab, ya que puede haber una atenuación de los signos y síntomas de la inflamación aguda debido a la supresión de los reactantes de fase aguda. Se le informará al paciente que debe consultar de inmediato a un profesional sanitario si aparece algún síntoma indicativo de infección, para que se estudie el caso sin demora y se prescriba el tratamiento adecuado.

Complicaciones de una diverticulitis

Se han notificado eventos de perforación diverticular como complicación de una diverticulitis en pacientes tratados con tocilizumab. El uso de tocilizumab en pacientes con antecedentes de úlcera intestinal o diverticulitis exige especial precaución. Los pacientes con síntomas potencialmente indicativos de diverticulitis complicada, como dolor abdominal, deben someterse a un pronto examen para la detección temprana de una posible perforación gastrointestinal.

Tuberculosis

Como se recomienda en otros tratamientos biológicos, antes de la administración de tocilizumab debe realizarse a todos los pacientes una prueba de infección tuberculosa latente. Los pacientes con tuberculosis latente deben recibir un tratamiento antimicobacteriano estándar antes de empezar la administración de tocilizumab.

Vacunas

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

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

En un estudio aleatorizado y sin enmascaramiento, pacientes adultos que padecían artritis reumatoide y que fueron tratados con tocilizumab y MTX, presentaron una respuesta eficaz, tanto a la vacuna antineumocócica icositrivalente (23-valente) de polisacáridos como a la vacuna antitetánica, que fue comparable a la respuesta observada en pacientes tratados sólo con MTX.

Se recomienda que todos los pacientes, y particularmente los pacientes pediátricos o los ancianos, antes de iniciar el tratamiento con tocilizumab, se pongan al día en cuanto a la vacunación, siempre que sea posible, siguiendo las normas de vacunación actuales. El intervalo entre la inmunización con vacunas elaboradas con microorganismos vivos y el inicio del tratamiento con tocilizumab debe seguir las normas de vacunación actuales referentes a los inmunosupresores.

Tumores malignos

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

Riesgo cardiovascular

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

Combinación con agentes antagonistas del TNF

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

Sodio

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

Reacciones de hipersensibilidad

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad graves, incluida la anafilaxia con desenlace fatal, en asociación con el tocilizumab. Tras la comercialización se han descrito episodios de hipersensibilidad y anafilaxia graves, en pacientes que habían recibido diversas dosis de tocilizumab, con o sin tratamientos concomitantes, premedicación y/o una reacción previa de hipersensibilidad, se han referido además algunos casos de desenlace mortal con el tocilizumab IV. En algún caso, estos acontecimientos adversos se han producido ya con la primera infusión de tocilizumab. Debe estar disponible el tratamiento adecuado para el uso inmediato en caso de reacción anafiláctica durante la administración de tocilizumab. En caso de reacción anafiláctica o de otras reacciones alérgicas graves, se detendrá inmediatamente la administración de tocilizumab y se suspenderá su uso definitivamente.

Hepatopatía activa e insuficiencia hepática

El tratamiento con tocilizumab, particularmente si se administra metotrexato a la vez, puede asociarse a aumentos de las transaminasas hepáticas; por ello, se requiere especial precaución ante la administración a pacientes con una hepatopatía activa o insuficiencia hepática.

Hepatotoxicidad

En los estudios clínicos se han observado aumentos leves y moderados de las transaminasas hepáticas durante el tratamiento con tocilizumab. La frecuencia de estos aumentos fue mayor cuando se utilizaron medicamentos que causan hepatotoxicidad (por ejemplo: MTX) en combinación con tocilizumab.

Con el tocilizumab se han observado casos graves de lesión hepática inducida por fármacos, incluidas la insuficiencia hepática, la hepatitis y la ictericia (v. Reacciones adversas, Experiencia post-comercialización). Se han dado casos de lesión hepática grave entre 2 semanas y más de 5 años después de iniciar el tratamiento con tocilizumab. Se han notificado casos de insuficiencia hepática que han motivado un trasplante de hígado.

Se procederá con especial cautela cuando se considere el tratamiento con tocilizumab de pacientes con las transaminasas ALAT o ASAT elevadas más de 1,5 veces el Límite Superior Normal (LSN). En los pacientes con valores de ALAT o ASAT más de 5 veces el LSN no está recomendado el tratamiento.

En AR, las cifras de ALAT y ASAT deben controlarse a las 4-8 semanas de iniciado el tratamiento durante los 6 primeros meses de tratamiento y a partir de entonces cada 12 semanas. Véase "Posología y modo de administración" para las modificaciones posológicas recomendadas, incluida la suspensión del tocilizumab según las concentraciones de las transaminasas.

Reactivación vírica

Se ha descrito reactivación vírica (por ejemplo: virus de la hepatitis B) con tratamientos biológicos de la AR. En los estudios clínicos de tocilizumab se excluyó a los pacientes con un resultado positivo en las pruebas de cribado de hepatitis.

Trastornos desmielinizantes

Los médicos deben estar atentos a posibles síntomas de trastornos desmielinizantes del sistema nervioso central de nueva aparición. Actualmente se desconoce el potencial de desmielinización central por el tocilizumab.

Neutropenia

El tratamiento con tocilizumab se ha asociado con un aumento de la incidencia de Neutropenia. La Neutropenia relacionada con el tratamiento no estuvo asociada con infección grave en los estudios clínicos (v. Reacciones adversas, Ensayos clínicos).

Se procederá con especial cautela cuando se considere el tratamiento con tocilizumab de pacientes con cifras bajas de neutrófilos, por ejemplo, con un RAN inferior a $2 \times 10^9/L$. No se recomienda el tratamiento de pacientes con un RAN inferior a $0,5 \times 10^9/L$.

En AR, la cifra de neutrófilos debe controlarse a las 4-8 semanas de iniciado el tratamiento y posteriormente según las buenas prácticas clínicas. Véase "Posología y forma de administración para las modificaciones posológicas recomendadas según los resultados analíticos del RAN".

Trombocitopenia

El tratamiento con tocilizumab se ha asociado con una reducción del número de plaquetas. La reducción del recuento plaquetario relacionada con el tratamiento no estuvo asociada con episodios graves de hemorragia en los estudios clínicos (v. Reacciones adversas, Ensayos clínicos).

Se procederá con especial cautela cuando se considere el tratamiento con tocilizumab de pacientes con un recuento plaquetario inferior a $100 \times 10^3/\mu\text{L}$. No se recomienda el tratamiento de pacientes con un recuento plaquetario inferior a $50 \times 10^3/\mu\text{L}$.

En AR, la cifra de plaquetas debe controlarse a las 4-8 semanas de iniciado el tratamiento y posteriormente según las buenas prácticas clínicas. Véase Posología y forma de administración para las modificaciones posológicas recomendadas según el recuento plaquetario.

Parámetros lipídicos

Se han observado aumentos de parámetros lipídicos como colesterol total, triglicéridos o colesterol ligado a las LDL (lipoproteínas de baja densidad) (v. Reacciones adversas, Ensayos clínicos).

En los pacientes tratados con tocilizumab, los parámetros lipídicos deben evaluarse a las 4-8 semanas de iniciado el tratamiento con tocilizumab. En caso de hiperlipidemia, se tomarán las medidas según las directrices clínicas locales.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

Ver "Precauciones".

Efectos indeseables:

Ensayos clínicos

El perfil de seguridad de este apartado proviene de los datos de 4510 pacientes expuestos al tocilizumab en ensayos clínicos; la mayoría de estos pacientes habían participado en estudios en la AR (n = 4009). El perfil de seguridad del tocilizumab en todas las indicaciones es similar e indiferenciado.

Las reacciones adversas (RA) registradas en ensayos clínicos (tabla 1) se enumeran por categoría del MedDRA de órgano, aparato o sistema afectado según la importancia clínica para el paciente. Las correspondientes categorías de frecuencia de cada RA se basan en la siguiente clasificación: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) o poco frecuente ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$).

Tabla 1. Resumen de las RA en pacientes tratados con tocilizumab

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuente	Frecuente	Poco frecuente
Infecciones	Infección respiratoria alta	Celulitis, neumonía, herpes simple bucal, herpes zóster	Diverticulitis
Trastornos gastrointestinales		Dolor abdominal, úlceras bucales, gastritis	Estomatitis, úlcera gástrica
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Erupción, prurito, urticaria	
Trastornos del sistema nervioso		Cefalea, mareos	

Exploraciones complementarias		Elevación de las aminotransferasas hepáticas, aumento del peso	Elevación de la bilirrubina total
Trastornos vasculares		Hipertensión	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Leucocitopenia, neutrocitopenia	
Trastornos del metabolismo y la nutrición		Hipercolesterolemia	Hipertrigliceridemia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	<u>Reacción en el lugar de la inyección</u>	Edema periférico, reacción de hipersensibilidad.	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Tos, disnea	
Trastornos oculares		Conjuntivitis	
Trastornos renales			Nefrolitiasis
Trastornos endocrinos			Hipotiroidismo

La seguridad del tocilizumab SC en la AR se investigó en el estudio SC-I, en el que se compararon la eficacia y la seguridad del tocilizumab SC en dosis semanales de 162 mg con el tocilizumab IV en dosis de 8 mg/kg en 1.262 sujetos con AR del adulto. Todos los pacientes del estudio recibieron FAMEs no biológicos como tratamiento de fondo. La seguridad y la inmunogenicidad del tocilizumab administrado por vía SC concordaba con el conocido perfil de seguridad del tocilizumab IV; no se observaron reacciones adversas nuevas o imprevistas (ver tabla 1). La frecuencia de reacciones en el lugar de la inyección (RLI) fue mayor en los grupos de administración SC que con las inyecciones SC de placebo en los grupos de administración IV (ver "Ensayos clínicos / Eficacia").

Reacciones en el lugar de la inyección (RLI)

Durante el periodo comparativo de 6 meses del estudio SC-I, la frecuencia de reacciones en el lugar de la inyección fue del 10,1% (64/631) y del 2,4% (15/631) con las inyecciones semanales de tocilizumabSC y de placebo SC (grupo de tocilizumab IV), respectivamente. La intensidad de estas reacciones en el lugar de la inyección (eritema, prurito, dolor y hematoma) fue leve o moderada. La mayoría se resolvió sin instaurar tratamiento y en ningún caso fue preciso suspender la administración del fármaco.

Inmunogenicidad

En el estudio SC-I se realizaron pruebas para detectar anticuerpos contra el tocilizumab en el período comparativo de 6 meses a un total de 625 pacientes tratados con tocilizumab en dosis de 162 mg por semana. Cinco pacientes (0,8%) desarrollaron anticuerpos contra el tocilizumab y todos ellos presentaban anticuerpos neutralizantes contra el tocilizumab.

Se analizó la presencia de anticuerpos contra el tocilizumab en 1.454 pacientes de la población global de exposición al tocilizumab SC, 13 pacientes (0,9%) presentaron anticuerpos contra el tocilizumab y 12 de ellos (0,8%) desarrollaron anticuerpos neutralizantes contra el tocilizumab.

No se observó alguna correlación entre la aparición de anticuerpos y la respuesta clínica o las reacciones adversas.

Alteraciones analíticas

Alteraciones hematológicas: neutrófilos

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

Artritis reumatoide

Durante el control analítico ordinario que se llevó a cabo en el período comparativo de 6 meses del tocilizumab en el ensayo clínico SC-I, se observó una disminución del número de neutrófilos hasta valores inferiores a $1 \times 10^9/L$ en el 2,9 % de los pacientes tratados con tocilizumab en dosis de 162 mg SC 1 vez por semana.

Plaquetas

Durante el control analítico ordinario realizado en el período comparativo de 6 meses del tocilizumab en el ensayo clínico SC-I, en ningún paciente disminuyó la cifra de plaquetas hasta $\leq 50 \times 10^3/\mu L$.

Elevaciones de las enzimas hepáticas

Durante el control analítico ordinario que se realizó en el período comparativo de 6 meses del tocilizumab del ensayo clínico SC-I, se observó con la administración SC semanal una elevación de la concentración de ALT o AST hasta valores 3 o más veces por encima del LSN en el 6,5 % y el 1,4 % de los pacientes, respectivamente.

Elevaciones de los parámetros lipídicos

Durante el control analítico ordinario realizado en el período comparativo de 6 meses del tocilizumab en el ensayo clínico SC-I, el 19 % de los pacientes tratados con tocilizumab SC una vez por semana presentaron una elevación mantenida del colesterol total hasta valores superiores a 6,2 mmol/L (240 mg/dL), y el 9 % mostraron una elevación mantenida del colesterol LDL hasta valores $\geq 4,1$ mmol/L (160 mg/dL) con la administración SC semanal.

Experiencia tras la comercialización

Se han identificado las siguientes reacciones adversas en la experiencia tras la comercialización con el tocilizumab (tabla 1a), teniendo en cuenta notificaciones espontáneas de casos, casos publicados y casos procedentes de programas de estudios observacionales. Las reacciones adversas se enumeran por categoría del MedDRA de órgano, aparato o sistema afectado, y la estimación de la categoría de frecuencia correspondiente a cada reacción adversa se basa en la siguiente clasificación: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$) y muy rara ($< 1/10\ 000$).

Tabla 1a. Reacciones adversas registradas en la experiencia poscomercialización

Reacción adversa (MedDRA)	Incidencia ⁴	Categoría de frecuencia
Trastornos del sistema inmunitario		
Anafilaxia (mortal) ^{1,2}	No observada en ensayos clínicos	Rara
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Síndrome de Stevens-Johnson ³	No observado en ensayos clínicos	Rara
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		
Hipofibrinogenemia	1,3 por 100 pacientes-año	Frecuente
Trastornos hepatobiliares		
Lesión hepática inducida por fármacos	0,027 por 100 años-paciente	Rara
Hepatitis	0,035 por 100 años-paciente	Rara
Insuficiencia hepática	0,004 por 100 años-paciente	Muy rara
Ictericia ³	No observada en ensayos clínicos	Rara

¹ Ver. Contraindicaciones.

² Ver. Advertencias y precauciones generales.

³ Esta reacción adversa se identificó a través de la farmacovigilancia, pero no se observó en ensayos clínicos comparativos. Se hizo una estimación de la categoría de frecuencia como el límite superior del intervalo de confianza del 95 % calculado tomando como base el número total de pacientes expuestos al TCZ en ensayos clínicos.

⁴ Tasa de incidencia calculada tomando como base datos de todos los pacientes expuestos obtenidos en ensayos clínicos finalizados pertinentes para todas las indicaciones.

Posología y modo de administración:

Instrucciones generales

La sustitución por cualquier otro medicamento biológico requiere del consentimiento del médico prescriptor.

La formulación SC de tocilizumab se administra con una jeringa precargada de un solo uso, provista de dispositivo de seguridad preinsertado. La primera inyección se aplicará bajo la supervisión de un profesional sanitario cualificado. Se alternarán los sitios de inyección recomendados (abdomen, muslo y parte superior del brazo); nunca se aplicarán las inyecciones en lunares, cicatrices o zonas donde la piel sea dolorosa a la palpación, presente hematomas, esté enrojecida, sea dura o no esté intacta.

La formulación SC de tocilizumab no debe administrarse por vía IV. En los pacientes que pasen del tratamiento con tocilizumab por vía IV a la administración por vía SC, la primera dosis SC se administrará en el momento de la siguiente dosis IV programada, bajo la supervisión de un profesional sanitario calificado.

Se valorará si el paciente o su padre/madre o tutor puede administrarse/administrar las inyecciones SC en casa y se le indicará que informe al profesional sanitario, antes de administrar la siguiente dosis, si presenta algún síntoma de reacción alérgica. Los pacientes deben acudir al médico de inmediato en el caso de que presenten síntomas de reacciones alérgicas graves. (v. Advertencias y precauciones generales y Reacciones adversas).

Artritis reumatoide (AR)

Régimen de administración SC:

La dosis recomendada de tocilizumab para los pacientes adultos es de 162 mg, administrados 1 vez por semana en inyección SC. El tocilizumab puede usarse solo o en combinación con MTX u otros FAME.

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

Recomendaciones para modificar la dosis en la AR:

- Valores anómalos de enzimas hepáticas

Valor analítico	Acción
> 1-3 veces el LSN	Modificar la dosis del FAME concomitante como convenga En los pacientes en tratamiento con tocilizumab SC que presenten elevaciones persistentes en este intervalo, se reducirá la frecuencia de inyección de tocilizumab hasta 1 vez cada 2 semanas o se suspenderá la administración hasta que se haya normalizado la concentración de alanina aminotransferasa (ALT) y aspartato aminotransferasa (AST). Se reanudará la administración con una inyección por semana o cada 2 semanas, según la evolución clínica.

> 3-5 veces el LSN (confirmado en análisis repetidos)	Suspender la administración de tocilizumab hasta que descienda a menos de 3 veces el LSN y seguir las recomendaciones antedichas para más de 1-3 veces el LSN. Si el aumento persiste más de 3 veces el LSN (confirmado en pruebas repetidas, retirar el tocilizumab.
> 5 veces el LSN	Retirar el tocilizumab.

LSN: límite superior de la normalidad

- Recuento absoluto de neutrófilos (RAN) bajo

Valor analítico (células x 10 ⁹ /L)	Acción
RAN > 1	Mantener la dosis
RAN 0,5-1	Suspender la administración de tocilizumab. En los pacientes tratados con tocilizumab SC, cuando la RAN sea >1 x 10 ⁹ /L, se reanudará la inyección de tocilizumab cada 2 semanas y se aumentará la frecuencia hasta 1 vez por semana, según la evolución clínica.
RAN < 0,5	Retirar el tocilizumab.

- Recuento plaquetario bajo

Valor analítico (células x 10 ³ /μL)	Acción
50-100	Suspender la administración de tocilizumab. En los pacientes tratados con tocilizumab SC, cuando la cifra de plaquetas sea >100 x 10 ³ /μL, se reanudará la inyección de tocilizumab cada 2 semanas y se aumentará la frecuencia hasta 1 vez por semana según la evolución clínica.
< 50	Retirar el tocilizumab.

Pautas posológicas especiales

Uso en pediatría: No se han determinado la seguridad y la eficacia del tocilizumab en pacientes menores de 2 años.

Uso en geriatría: No se requieren ajustes posológicos en pacientes > 65 años).

Insuficiencia renal: No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (v. Farmacocinética en poblaciones especiales). El tocilizumab no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal grave.

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

Interacciones con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

En los análisis de farmacocinética poblacional no se detectó algún efecto del metotrexato (MTX), los AINE o corticosteroides en el aclaramiento del tocilizumab en pacientes con AR.

La coadministración de una dosis única de 10 mg/kg de tocilizumab con 10-25 mg de MTX una vez por semana no tuvo algún efecto clínicamente importante en la exposición al MTX.

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

Las citoquinas que estimulan la inflamación crónica, como la IL-6, inhiben la expresión de las enzimas del CYP450. Por tanto, la administración de un potente inhibidor de las citoquinas, como el tocilizumab, puede invertir la expresión del CYP450.

Estudios *in vitro* con hepatocitos cultivados del ser humano han demostrado que la IL-6 reduce la expresión enzimática de CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4. El tocilizumab normaliza la expresión de estas enzimas.

El efecto del tocilizumab en las enzimas CYP (salvo CYP2C19 y CYP2D6) reviste importancia clínica en el caso de los sustratos del CYP450 con un índice terapéutico estrecho y/o cuando la dosis se ajuste individualmente.

En un estudio en pacientes con AR, las cifras de simvastatina (CYP3A4) habían disminuido en un 57% una semana después de una dosis única de tocilizumab hasta unos valores similares o ligeramente superiores a los de sujetos sanos.

Cuando se empiece o detenga un tratamiento con tocilizumab, a los pacientes que reciban medicamentos en dosis ajustadas individualmente y metabolizados por CYP3A4, CYP1A2 o CYP2C9 (por ejemplo: atorvastatina, bloqueadores de los canales del calcio, teofilina, warfarina, fenitoína, ciclosporina y benzodiazepinas) se los mantendrá vigilados, puesto que podría ser necesario ajustar la dosis de dichos medicamentos para mantener su efecto terapéutico.

Dada su larga semivida de eliminación($t_{1/2}$), el efecto del tocilizumab en la actividad enzimática del CYP450 puede mantenerse durante varias semanas después de detenido el tratamiento.

Uso en embarazo y lactancia:

Embarazo

No hay datos adecuados sobre la utilización de tocilizumab en mujeres embarazadas. Un estudio en monas no reveló algún potencial dismorfogenético, pero arrojó un número mayor de abortos espontáneos/muertes embriofetales con una dosis alta. La relevancia de estos datos para el ser humano no se conoce.

No debe utilizarse el tocilizumab durante el embarazo, salvo que haya una clara necesidad médica.

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

Lactancia

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

Uso en pediatría

Véase: Pautas posológicas especiales.

Uso en geriatría

Véase: Pautas posológicas especiales y Farmacocinética en poblaciones especiales.

Insuficiencia renal

Véase: Pautas posológicas especiales y Farmacocinética en poblaciones especiales.

Insuficiencia hepática

Véase: Pautas posológicas especiales y Farmacocinética en poblaciones especiales.

Efectos sobre la conducción de vehículos / maquinarias:

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

Sobredosis:

Son pocos los datos conocidos acerca de sobredosis de tocilizumab. Se ha notificado un caso de sobredosis accidental en el que un paciente con mieloma múltiple recibió una dosis única de 40 mg/kg IV. No se han observado reacciones adversas. No se registraron reacciones adversas graves en los voluntarios sanos que recibieron una dosis única de hasta 28 mg/kg IV, aunque sí se observó neutrocitopenia limitante de la dosis.

Propiedades farmacodinámicas:

Código ATC: L04AC07.

Grupo farmacoterapéutico: L- agentes antineoplásicos e inmunomoduladores, L04 - inmunosupresores, L04A -inmunosupresores, L04AC - inhibidores de interleuquinas.

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

En sujetos sanos que recibieron dosis de tocilizumab entre 2 y 28 mg/kg, el recuento absoluto de neutrófilos descendió al nivel más bajo al cabo de 3-5 días de la administración. Después, la cifra de neutrófilos retornó hacia el recuento basal en función de la dosis. En los pacientes con AR fue similar el patrón del recuento absoluto de neutrófilos tras la administración de tocilizumab.

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

Mecanismo de acción

El tocilizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado recombinante de la subclase de las inmunoglobulinas (Ig) IgG1, dirigido contra el receptor de la interleuquina 6 (IL-6) humana. El tocilizumab se une tanto a los receptores solubles de la IL-6 (RIL-6s) como a los receptores membranaarios (RIL-6m), y se ha constatado que inhibe la transmisión de señales mediada por RIL-6s y RIL-6m. La IL-6 es una citoquina multifuncional, producida por diversos tipos celulares que intervienen en funciones paracrina locales y en la regulación de procesos sistémicos fisiológicos y patológicos como la inducción de la secreción de inmunoglobulinas, la activación de linfocitos T, la inducción de proteínas hepáticas de fase aguda y la estimulación de la hematopoyesis. Se ha implicado a la IL-6 en la patogenia de enfermedades, entre ellas afecciones inflamatorias, osteoporosis y neoplasias.

Es posible que el tocilizumab afecte a las defensas del huésped contra infecciones y neoplasias. No se sabe qué función desempeña la inhibición del receptor de la IL-6 en el desarrollo de neoplasias.

Artritis reumatoide

La eficacia del tocilizumab administrado por vía SC se evaluó en un estudio multicéntrico, comparativo, con doble enmascaramiento, en pacientes con AR activa. Para participar en este estudio (SC-I), los pacientes debían tener al menos 18 años, padecer una AR activa diagnosticada conforme a los criterios de la ACR y tener al menos 4 articulaciones dolorosas a la palpación y 4

articulaciones tumefactas en la evaluación inicial. Todos los pacientes recibieron FAME no biológicos como tratamiento de fondo.

En el estudio SC-I se evaluó a pacientes con AR activa moderada o grave que hubieran tenido una respuesta clínica inadecuada a su tratamiento reumatológico, que incluyó uno o más FAME. Aproximadamente, el 20 % tenía antecedentes de respuesta inadecuada al menos a un inhibidor del TNF. En el estudio SC-I, 1 262 pacientes fueron asignados aleatoriamente, en una proporción 1:1, a recibir tocilizumab SC en dosis de 162 mg 1 vez por semana o tocilizumab IV en dosis de 8 mg/kg cada 4 semanas en combinación con FAMEs no biológicos. La variable principal de valoración del estudio fue la diferencia en la proporción de pacientes que alcanzaron una respuesta ACR20 en la semana 24. Los resultados del estudio SC-I se muestran en la tabla 2.

Tabla 2. Respuesta clínica en la semana 24 en el ensayo del tocilizumab SC (porcentaje de pacientes)

	SC-I ^a	
	TCZ SC 162 mg 1 vez / sem + FAME n = 558	TCZ i.v 8 mg/kg + FAME n = 537
ACR20		
Semana 24	69,4 %	73,4 %
Diferencia ponderada (IC 95 %)	- 4,0 (- 9,2 – 1,2)	
ACR 50		
Semana 24	47,0 %	48,6 %
Diferencia ponderada (IC 95 %)	- 1,8 (-7,5 – 4,0)	
ACR 70		
Semana 24	24,0 %	27,9 %
Diferencia ponderada (IC 95 %)	- 3,8 (- 9,0 – 1,3)	
Cambio en DAS28 (media ajustada)		
Semana 24	- 3,5	- 3,5
Diferencia de las medias ajustadas (IC 95 %)	0 (- 0,2 – 0,1)	
DAS28 < 2,6		
Semana 24	38,4 %	36,9 %
Diferencia ponderada (IC 95 %)	0,9 (- 0,5 – 6,8)	
Respuesta EULAR (%)		
Ninguna	3,3 %	4,8 %
Moderada	41,7 %	42,7 %
Buena	55,0 %	52,4 %

TCZ: tocilizumab.

a: población de análisis por protocolo.

Ensayos clínicos / Eficacia

La eficacia del tocilizumab administrado por vía SC se evaluó en un estudio multicéntrico, comparativo, con doble enmascaramiento, en pacientes con AR activa. Para participar en este estudio (SC-I), los pacientes debían tener al menos 18 años, padecer una AR activa diagnosticada conforme a los criterios de la ACR y tener al menos 4 articulaciones dolorosas a la palpación y 4 articulaciones tumefactas en la evaluación inicial. Todos los pacientes recibieron FAME no biológicos como tratamiento de fondo.

En el estudio SC-I se evaluó a pacientes con AR activa moderada o grave que hubieran tenido una respuesta clínica inadecuada a su tratamiento reumatológico, que incluyó uno o más FAME. Aproximadamente el 20% tenían antecedentes de respuesta inadecuada al menos a un inhibidor del TNF. En el estudio SC-I, 1.262 pacientes fueron asignados aleatoriamente, en una proporción 1:1, a

recibir tocilizumabSC en dosis de 162 mg 1 vez por semana o tocilizumabIV en dosis de 8 mg/kg cada 4 semanas en combinación con FAME no biológicos. La variable principal de valoración del estudio fue la diferencia en la proporción de pacientes que alcanzaron una respuesta ACR20 en la semana 24.

Respuesta clínica importante

Tras 2 años de tratamiento con tocilizumab/MTX, el 14% de los pacientes presentaron una respuesta clínica importante (mantenimiento de una respuesta ACR70 durante ≥ 24 semanas).

Respuesta radiográfica

La respuesta radiográfica al tocilizumab administrado por vía SC se evaluó en un estudio multicéntrico, comparativo, con doble enmascaramiento, en pacientes con AR activa. En este estudio (SC-II) se evaluó a pacientes con AR activa moderada o grave que habían tenido una respuesta clínica inadecuada al tratamiento reumatológico que recibían, que incluía uno o más FAME. Aproximadamente el 20% tenían antecedentes de respuesta inadecuada al menos a un inhibidor del TNF. Para participar en este estudio, los pacientes debían ser mayores de 18 años, padecer una AR activa diagnosticada conforme a los criterios de la ACR y tener al menos 8 articulaciones dolorosas a la palpación y 6 articulaciones tumefactas en la evaluación inicial. En el estudio SC-II, 656 pacientes fueron asignados aleatoriamente, en una proporción 2:1, a recibir tocilizumab SC en dosis de 162 mg cada 2 semanas o placebo, en combinación con FAME no biológicos.

En el estudio SC-II, la inhibición del daño articular estructural se evaluó radiográficamente y se expresó como el cambio respecto al valor inicial en la media de la puntuación total de la actividad de la enfermedad según el método de Sharp modificado por Van der Heijde (mTSS). En la semana 24, se evidenció la inhibición del daño estructural; la progresión radiográfica fue significativamente inferior en los pacientes tratados con tocilizumab SC que en quienes recibieron el placebo (mTSS de 0,62 en comparación con 1,23; $p = 0,0149$ [Van Elteren]). Estos resultados concuerdan con los obtenidos en pacientes tratados con tocilizumab IV.

Resultados relativos a la calidad de vida - Administración subcutánea

En el estudio SC-I, la media de la disminución en el HAQ-DI desde el inicio del estudio hasta la semana 24 fue de 0,6 tanto con el tocilizumab SC en dosis de 162 mg 1 vez por semana como con el tocilizumab IV en dosis de 8 mg/kg cada 4 semanas. La proporción de pacientes que lograron una mejoría clínicamente importante en el HAQ-DI en la semana 24 (variación respecto al inicio del estudio $\geq 0,3$ unidades) fue comparable en el grupo del tocilizumab SC 1 vez por semana (65,2%) y en el grupo del tocilizumab IV en dosis de 8 mg/kg (67,4%), siendo la diferencia ponderada de las proporciones de -2,3% (IC 95%: -8,1; 3,4).

El resumen del cuestionario SF-36 sobre la calidad de vida se dividió en dos componentes: uno mental y otro físico. Las puntuaciones del componente mental fueron similares en ambos grupos: la media de la variación respecto al inicio del estudio en la semana 24 fue de 6,22 en el grupo de administración SC y de 6,54 en el grupo de administración IV. Las puntuaciones del componente físico también fueron similares en ambos grupos: la media del cambio desde el inicio del estudio hasta la semana 24 fue de 9,49 en el grupo de administración SC y de 9,65 en el grupo de administración IV.

Evaluaciones de laboratorio

El tratamiento con 8 mg/kg de tocilizumab en combinación con FAME/MTX o en monoterapia logró una mejoría muy significativa de la hemoglobinemia en comparación con placebo + MTX/FAME ($p < 0,0001$) en la semana 24. La mejoría más notable se observó en pacientes con anemia crónica asociada a AR; los valores medios de la hemoglobinemia habían aumentado en la semana 2 y se mantuvieron dentro del intervalo normal hasta la semana 24.

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

Propiedades farmacocinéticas (absorción, distribución, biotransformación, eliminación):

La farmacocinética del tocilizumab se caracteriza por una eliminación no lineal que es una combinación de aclaramiento lineal y eliminación de Michaelis y Menten. La parte no lineal de la eliminación del tocilizumab da lugar a un aumento de la exposición que es mayor que el proporcional a la dosis. Los parámetros farmacocinéticos del tocilizumab no cambian con el tiempo. Como el aclaramiento total depende de la concentración sérica de tocilizumab, la semivida del tocilizumab depende también de la concentración y varía dependiendo del nivel de concentración sérica. Los análisis farmacocinéticos poblacionales en cualquiera de las poblaciones de pacientes analizadas hasta la fecha, indican que no existe alguna relación entre el aclaramiento aparente y la presencia de anticuerpos contra el fármaco.

Artritis reumatoide

La farmacocinética en sujetos sanos y en pacientes con AR indica que la farmacocinética es similar en ambas poblaciones.

La siguiente tabla muestra parámetros farmacocinéticos secundarios previstos, mediante un modelo farmacocinético poblacional, con cada una de las cuatro pautas de administración aprobadas. Dicho modelo farmacocinético poblacional se desarrolló a partir de un conjunto de datos de análisis compuesto por un conjunto de datos relativos a la administración IV, obtenidos de 1793 pacientes de los estudios WA17822, WA17824, WA18062 y WA18063, y un conjunto de datos relativos a la administración IV y SC, obtenidos de 1759 pacientes de los estudios WA22762 y NA25220. Se incluye en la tabla la C_{media} ya que, en lo que respecta a las pautas de administración con diferentes intervalos posológicos, la C_{media} durante el intervalo posológico caracteriza la exposición comparativa mejor que el ABC_T .

Tabla 4. Media \pm DE previstas de los parámetros farmacocinéticos en el estado de equilibrio después de la administración IV y SC en pacientes con AR

Parámetro FC del TCZ	IV		SC	
	4 mg/kg cada 4 sem	8 mg/kg cada 4 sem	162 mg cada 2 sem	162 mg cada sem
$C_{m\acute{a}x}$ ($\mu\text{g/mL}$)	83,8 \pm 23,1	182 \pm 50,4	13,2 \pm 8,8	49,8 \pm 21,0
C_{valle} ($\mu\text{g/mL}$)	0,5 \pm 1,5	15,9 \pm 13,1	5,7 \pm 6,8	43,0 \pm 19,8
C_{media} ($\mu\text{g/mL}$)	17,8 \pm 6,1	56,6 \pm 19,3	10,2 \pm 8,0	47,4 \pm 20,5
Índice de acumulación $C_{m\acute{a}x}$	1,01	1,09	2,12	5,27
Índice de acumulación C_{valle}	2,62	2,47	6,02	6,30
Índice de acumulación C_{media} o ABC_T^*	1,09	1,32	2,67	6,32

* T = 4 semanas en el caso de las pautas de administración IV; 2 semanas o 1 semana en el caso de las pautas de administración SC.

A concentraciones séricas altas, cuando el aclaramiento total del tocilizumab está dominado por el aclaramiento lineal, se calculó, a partir de las estimaciones de los parámetros poblacionales, que la semivida terminal era de 21,5 días aproximadamente.

Aunque después de la administración IV la concentración máxima ($C_{m\acute{a}x}$) aumentó de forma proporcional a la dosis, con dosis de 4 y 8 mg/kg IV cada 4 semanas, se observó un aumento de la concentración media (C_{media}) y la concentración valle (C_{valle}) superior a la estimada según el aumento de dosis. En el estado de equilibrio, la C_{media} y la C_{valle} fueron 3,2 y 32 veces mayores con la dosis de 8 mg/kg que con la dosis de 4 mg/kg, respectivamente. Las exposiciones obtenidas con la pauta de administración SC de 162 mg cada semana fueron de 4,6 (C_{media}) a 7,5 veces (C_{valle}) mayores que con la pauta de administración SC de 162 mg cada 2 semanas.

Los índices de acumulación correspondientes al ABC y la $C_{m\acute{a}x}$ después de administrar dosis múltiples de 4 y 8 mg/kg cada 4 semanas son bajos, mientras que los índices de acumulación fueron mayores en el caso de la C_{valle} (2,62 y 2,47). Los índices de acumulación tras administrar dosis múltiples de cualquiera de las pautas de administración SC fueron mayores que después de administrar la pauta IV; los mayores índices correspondieron a la C_{valle} (6,02 y 6,30, respectivamente). Se esperaba la mayor acumulación en lo que respecta a la C_{valle} , teniendo en cuenta la contribución del aclaramiento no lineal a concentraciones menores.

En cuanto a la $C_{m\acute{a}x}$, más del 90 % del estado de equilibrio se alcanzó tras la 1ª infusión IV y después de la 12ª inyección SC y la 5ª inyección SC en las pautas de administración cada semana y cada 2 semanas, respectivamente. En lo que respecta al ABC_T y la C_{media} , el 90 % del estado de equilibrio se alcanzó después de la 1ª y la 3ª infusión con las dosis de 4 mg/kg y 8 mg/kg IV, respectivamente, y después de la 6ª y la 12ª inyección de las pautas de administración SC de 162 mg cada 2 semanas y cada semana, respectivamente. En el caso de la C_{valle} , aproximadamente el 90 % del estado de equilibrio se alcanzó después de la 4ª infusión IV y de la 6ª y 12ª inyección de las respectivas pautas de administración SC.

En el análisis farmacocinético poblacional se identificó que el peso corporal era una covariable significativa que influía en la farmacocinética del tocilizumab. Cuando se administró por vía IV en dosis en función del peso (mg/kg), se previó que los valores medios de la exposición en el estado de equilibrio en los individuos con un peso ≥ 100 kg fueran mayores que los valores medios de la población de pacientes. En consecuencia, no se recomienda administrar dosis de tocilizumab superiores a 800 mg por infusión a los pacientes con un peso ≥ 100 kg. Dado que para la administración SC de tocilizumab se emplea una dosis fija, no es necesario hacer modificaciones si se utiliza esta vía.

Absorción

Tras la administración SC en pacientes con AR, la semivida de absorción fue de aproximadamente 4 días. La biodisponibilidad de la formulación SC fue de 0,80 %.

Distribución

En pacientes con AR, el volumen de distribución central fue de 3,5 L y el volumen de distribución periférico fue de 2,9 L, con un volumen de distribución en estado de equilibrio resultante de 6,4 L.

Eliminación

El aclaramiento total del tocilizumab era dependiente de la concentración y es la suma del aclaramiento lineal y del no lineal. Se calculó el aclaramiento lineal como uno de los parámetros del análisis de farmacocinética poblacional y era de 12,5 mL/h en pacientes con artritis reumatoide. El aclaramiento no lineal dependiente de la concentración desempeña un papel importante cuando las concentraciones de tocilizumab son bajas. Una vez saturada la vía del aclaramiento no lineal, con

concentraciones de tocilizumab más altas, el aclaramiento viene determinado principalmente por el aclaramiento lineal. Como el aclaramiento total depende de la concentración sérica de tocilizumab, la $t_{1/2}$ del tocilizumab depende también de la concentración y sólo puede calcularse a un nivel dado de concentración sérica.

Con la administración SC, la $t_{1/2}$ aparente dependiente de la concentración es de hasta 13 días con la dosis de 162 mg por semana y de 5 días con la dosis de 162 mg cada 2 semanas en pacientes con AR en el estado de equilibrio. A concentraciones séricas altas, cuando el aclaramiento total del tocilizumab está dominado por el aclaramiento lineal, se calculó, a partir de las estimaciones de parámetros poblacionales, que la $t_{1/2}$ terminal era de 21,5 días aproximadamente.

Farmacocinética en poblaciones especiales

Insuficiencia hepática

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

Insuficiencia renal

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

La mayoría de los pacientes del análisis de farmacocinética poblacional con AR tenían una función renal normal o una insuficiencia renal leve. La insuficiencia renal leve (estimación del aclaramiento de creatinina basado en la fórmula de Cockcroft-Gault) no modificaba la farmacocinética del tocilizumab. No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada.

Aproximadamente un tercio de los pacientes del estudio WA28119 tenían insuficiencia renal moderada al inicio del estudio (estimación del aclaramiento de creatinina: 30-59 mL/min). En estos pacientes no se observó ninguna repercusión en la exposición al tocilizumab.

Otras poblaciones especiales

Los análisis de farmacocinética poblacional en pacientes adultos con Artritis Reumatoide han puesto de manifiesto que edad, sexo y raza no influyen en la farmacocinética del tocilizumab. No es necesario ajustar la dosis por estos factores demográficos.

Datos preclínicos sobre seguridad

Carcinogenicidad

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

Mutagenicidad

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

Trastornos de la fertilidad

Los datos preclínicos no denotan algún efecto en la fecundidad del tratamiento con un análogo del tocilizumab. En un estudio de toxicidad crónica con dosis múltiples en macacos de Java, no se observaron efectos sobre órganos endocrinos activos ni sobre los órganos del sistema reproductor, y tampoco quedó afectada la función reproductora en ratones de ambos sexos con deficiencia de IL-6.

Teratogenicidad

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

Otros efectos

En un estudio de toxicidad embrionario fetal realizado en macacos de Java se observó un ligero incremento de abortos / muertes embrionarias con altas exposiciones sistémicas acumulativas (más de 100 veces la exposición humana) en el grupo que había recibido la dosis alta (50 mg/kg/día) en comparación con el grupo del placebo y otros grupos de dosis bajas. La tasa de abortos se hallaba dentro de los límites históricos para el macaco de Java en cautividad y los casos individuales de aborto o muerte embrionario fetal no presentaban alguna relación sistemática con la dosis y la duración de la administración de tocilizumab. Aunque la IL-6 no parece ser una citocina esencial para el desarrollo fetal ni para el control inmunitario de la interfase materno fetal, no puede descartarse una relación entre estos datos y el tocilizumab.

Se ha observado el paso de un análogo del tocilizumab a la leche de ratonas lactantes.

El tratamiento con un análogo murino no causó toxicidad en ratones jóvenes. En particular, no se vieron afectados el crecimiento esquelético, la función inmunitaria ni la maduración sexual.

El perfil de seguridad del tocilizumab en los ensayos no clínicos en el macaco no indica que existan diferencias entre la vía de administración IV y la SC

Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:

No se debe usar este medicamento si está turbio o contiene partículas, si no es entre incoloro y amarillento o si alguna parte de la jeringa precargada con dispositivo de seguridad preinsertado parece estar dañada.

Eliminación de las jeringas y agujas

En lo que respecta al uso y la eliminación de la jeringa precargada con dispositivo de seguridad preinsertado, se seguirán estrictamente las siguientes indicaciones:

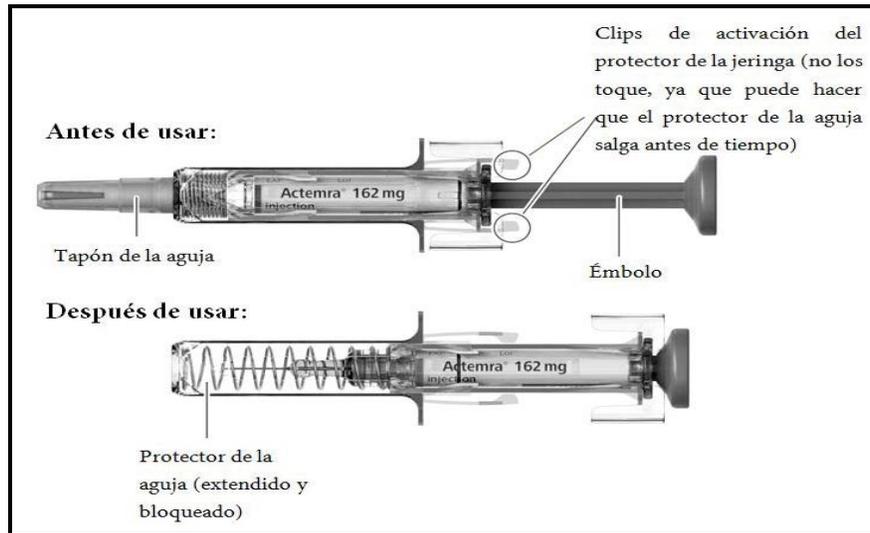
- Nunca deben reutilizarse las jeringas.
- Coloque todas las jeringas en un recipiente desechable para objetos punzocortantes.
- Mantenga ese recipiente fuera del alcance de los niños.
- No tire los recipientes para objetos punzocortantes con el resto de la basura doméstica.
- Elimine el recipiente completo conforme a las normas locales o según le indique el profesional sanitario que le atiende.

En lo que se refiere al uso doméstico, los pacientes deben conseguir un recipiente para objetos punzocortantes a fin de eliminar las jeringas.

Eliminación de medicamentos no utilizados/caducados

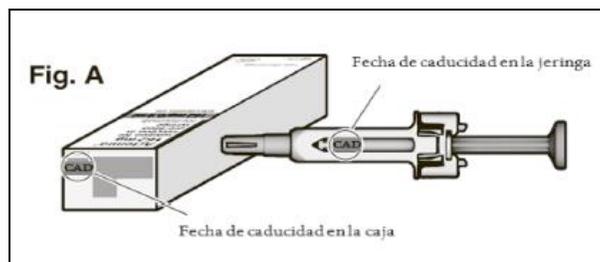
La emisión de productos farmacéuticos al medio ambiente debe reducirse a un mínimo. Los medicamentos no deben eliminarse a través de las aguas residuales y su eliminación con los residuos domésticos también debe evitarse. Utilice los sistemas de recogida establecidos si los hay en su localidad.

Partes de la jeringa precargada



Paso 1. Comprobar visualmente la jeringa

- Coja la caja que contiene la jeringa de la nevera. No toque los clips de activación del protector.
- Retire la jeringa y examine visualmente la jeringa y el medicamento de la jeringa.
- Compruebe la fecha de caducidad que aparece en la caja y en la jeringa (ver figura A) para asegurarse que no ha pasado (caducado). No utilice la jeringa si la fecha de caducidad ha pasado.



Paso 2. Deje que la jeringa precargada alcance la temperatura ambiente

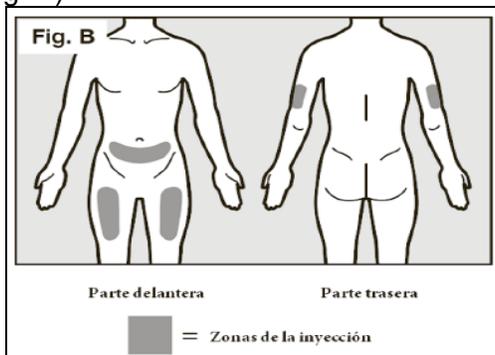
- No retire el tapón de la aguja de su jeringa antes del paso 5. Hacerlo puede provocar que la medicación se seque y bloquee la aguja.
- Coloque la jeringa en una superficie limpia plana y deje que la jeringa alcance la temperatura ambiente durante 25-30 minutos.
- No caliente la jeringa de ninguna otra forma.

Paso 3. Lave sus manos

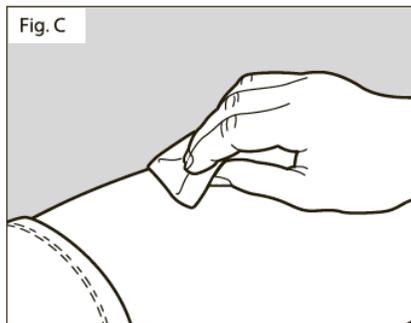
- Lave sus manos con agua y jabón.

Paso 4. Elija y prepare el lugar de la inyección

- Las zonas recomendadas para la inyección son la parte delantera e intermedia de los muslos y la parte baja del abdomen por debajo del ombligo, excepto en la zona de cinco centímetros inmediatamente circundante del ombligo (Ver fig. B).
- Si un cuidador le administra la inyección, también se puede utilizar la cara externa de la parte superior de los brazos (Ver fig. B)



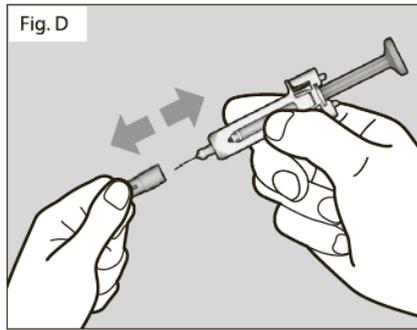
- Deberá utilizar un lugar diferente cada vez que se autoadministre una inyección al menos a tres centímetros de la zona que utilizó en su inyección anterior.
- No lo inyecte en zonas en las que pueda estorbarle el cinturón. No lo inyecte en lunares, cicatrices, moretones, o en zonas donde la piel esté sensible, roja, dura o no intacta.
- Limpie la zona utilizando una toallita impregnada en alcohol (Ver figura C), para reducir el riesgo de infección.



- Deje secar la piel durante aproximadamente 10 segundos.
- Asegúrese de no tocar el área limpia antes de la inyección. No abanique ni sople en la zona limpia.

Paso 5. Retire el tapón de la aguja

- No sujete la jeringa por el émbolo mientras retira el tapón de la aguja.
- Sujete firmemente el protector de la jeringa con una mano, y retire el tapón de la aguja con la otra mano. (Ver fig. D).



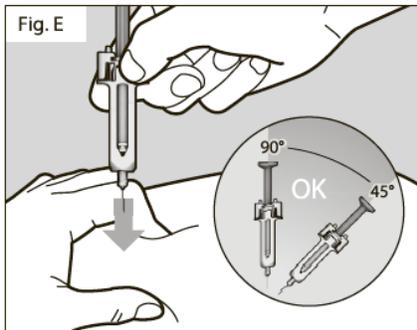
- No toque la aguja ni deje que toque ninguna superficie.
- Usted puede ver una gota de líquido al final de la aguja. Esto es normal.

NOTA: una vez retirado el tapón de la aguja, la jeringa debe utilizarse inmediatamente.

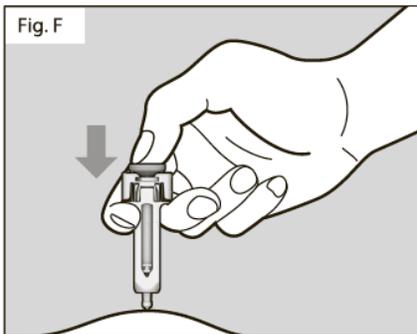
- Si una vez retirado el tapón de la aguja no se utiliza en los 5 minutos siguientes, la jeringa debe ser eliminada en el contenedor para objetos punzantes y se debe utilizar una nueva jeringa.
- Nunca vuelva a colocar el tapón de la aguja después de retirarlo.

Paso 6. Administre la inyección

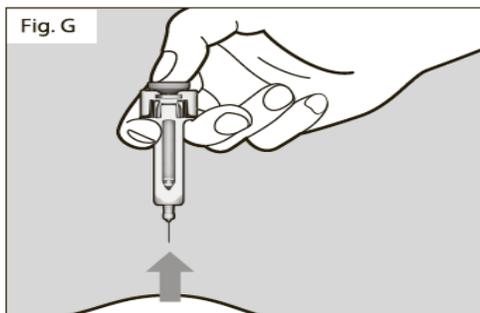
- Sujete la jeringa cómodamente en sus manos.
- No sostenga ni empuje el émbolo mientras inserta la aguja en la piel.
- Inserte la aguja completamente en el pliegue de piel en un ángulo de entre 45° a 90° con un movimiento rápido y firme (Ver fig. E).



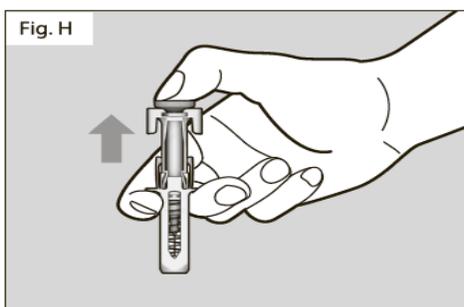
- Después mantenga la jeringa en posición y suelte el pliegue de piel.
- Inyecte lentamente todo el medicamento empujando lentamente el émbolo hasta el fondo (Ver figura F).



- Una vez que el émbolo este presionado hasta el fondo, manténgalo presionado para asegurarse que todo el medicamento se inyecta antes de retirar la aguja de la piel.
- Mantenga pulsado el émbolo mientras saca la aguja de la piel en el mismo ángulo que lo insertó. (Ver figura G).



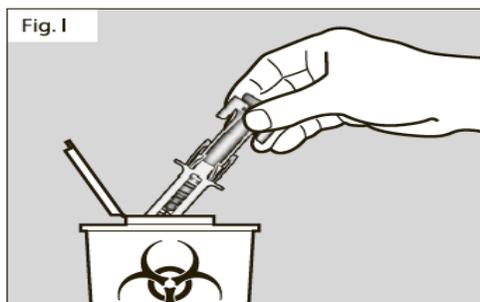
- Si después de insertar la aguja no puede presionar el émbolo, debe eliminar la jeringa precargada en un contenedor para objetos punzantes y utilizar una nueva jeringa precargada (empezando de nuevo desde el paso 2). Si todavía tiene dificultad, deberá consultar a su profesional sanitario.
- Una vez que se retire completamente la aguja de la piel, usted puede soltar el émbolo, permitiendo que el protector de la aguja proteja la aguja. (Ver figura H).



- Si observa gotas de sangre en el lugar de la inyección, puede presionar el lugar de la inyección con un algodón estéril o una gasa durante aproximadamente 10 segundos.
- No frote en el lugar de la inyección.

Paso 7. Eliminación de la jeringa

- No intente volver a tapar su jeringa.
- Tire las jeringas utilizadas en un contenedor para objetos punzantes.



Fecha de aprobación / revisión del texto: 2021-06-14.