

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Avtozma 20 mg/ml concentrado para solución para perfusión

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada ml de concentrado contiene 20 mg de tocilizumab*

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

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

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

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

Excipientes con efecto conocido:

Polisorbato

Cada vial de 80 mg contiene 2,0 mg de polisorbato 80.

Cada vial de 200 mg contiene 5,0 mg de polisorbato 80.

Cada vial de 400 mg contiene 10,0 mg de polisorbato 80.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Concentrado para solución para perfusión (concentrado estéril).

Solución transparente a ligeramente opalescente, incolora a amarillo pálido.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Artritis reumatoide (RA)

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

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

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

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

Enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19)

Avtozma está indicado para el tratamiento de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) en adultos que reciben corticosteroides sistémicos y requieren suplemento de oxígeno o ventilación mecánica.

Artritis idiopática juvenil sistémica (AIJs)

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

Artritis idiopática juvenil poliarticular (AIJp)

Avtozma en combinación con metotrexato (MTX) está indicado para el tratamiento de artritis idiopática juvenil poliarticular (AIJp; factor reumatoide positivo o negativo y oligoartritis extendida) en pacientes de 2 años de edad y mayores, que no han respondido adecuadamente al tratamiento previo con MTX. Avtozma puede administrarse como monoterapia en caso de intolerancia al MTX o cuando el tratamiento continuado con MTX no sea apropiado.

Síndrome de liberación de citoquinas (SLC)

Avtozma está indicado para el tratamiento del síndrome de liberación de citoquinas (SLC) grave o potencialmente mortal inducido por receptor de antígeno quimérico (CAR, por sus siglas en inglés) de células T, en adultos y en población pediátrica de 2 años de edad y mayores.

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento debe ser iniciado por profesionales sanitarios con experiencia en el diagnóstico y el tratamiento de artritis reumatoide, COVID-19, de artritis idiopática juvenil sistémica (AIJs), de artritis idiopática juvenil poliarticular (AIJp) o del síndrome de liberación de citoquinas (SLC).

En el caso de las bolsas de perfusión de cloruro de polivinilo (PVC, por sus siglas en inglés), se deben utilizar bolsas de perfusión que no contengan di(2-etilhexil)ftalato (sin DEHP, por sus siglas en inglés).

Todos los pacientes tratados con Avtozma deben recibir la Tarjeta de información para el paciente.

Posología

Pacientes con Artritis Reumatoide

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

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

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

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

- Enzimas hepáticas fuera de los valores normales

Valor de laboratorio	Acción
----------------------	--------

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

- Bajo Recuento Absoluto de Neutrófilos (RAN)

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

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

- Bajo recuento de plaquetas

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

Pacientes con COVID-19

La posología recomendada para el tratamiento de COVID-19 es una única perfusión intravenosa de 60 minutos de 8 mg/kg en pacientes que están recibiendo corticosteroides sistémicos y requieren suplemento de oxígeno o ventilación mecánica, ver sección 5.1. Si los signos o síntomas clínicos empeoran o no mejoran después de la primera dosis, se puede administrar una perfusión adicional de Avtozma 8 mg/kg. El intervalo entre las dos perfusiones debe ser al menos 8 horas

Para las personas cuyo peso corporal sea superior a 100 kg, no se recomiendan dosis superiores a 800 mg por perfusión (ver sección 5.2).

No se recomienda la administración de Avtozma en pacientes con COVID-19 que presenten cualquiera de las siguientes anomalías de laboratorio:

<u>Tipo de prueba de laboratorio</u>	<u>Valor de laboratorio</u>	<u>Acción</u>
Enzima hepática	$\geq 10 \times \text{ULN}$	No se recomienda la administración de Avtozma
Recuento absoluto de neutrófilos	$< 1 \times 10^9 / \text{l}$	
Recuento de plaquetas	$< 50 \times 10^3 / \mu\text{l}$	

Síndrome de Liberación de Citoquinas (SLC) (adultos y población pediátrica)

La posología recomendada para el SLC, administrado como una perfusión intravenosa de 60 minutos, es de 8 mg/kg en pacientes con un peso de 30 kg o superior, o de 12 mg/kg en pacientes con un peso inferior a 30 kg. Avtozma puede ser administrado solo o en combinación con corticoides.

Si no se produce una mejora clínica de los signos y síntomas del SLC después de la primera dosis, se pueden administrar hasta 3 dosis adicionales de Avtozma. El intervalo entre dosis consecutivas debe ser de al menos 8 horas. No se recomiendan dosis superiores a 800 mg para perfusión en pacientes con SLC.

Los pacientes con SLC grave o potencialmente mortal presentan con frecuencia citopenias o elevaciones de ALT o AST debido a la neoplasia subyacente, que precede a la quimioterapia productora de linfopenia o al SLC.

Poblaciones especiales

Población pediátrica

Pacientes con AIJs

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

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

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

- Enzimas hepáticas fuera de los valores normales

<u>Valores de Laboratorio</u>	<u>Acción</u>
$> 1 \text{ a } 3 \times \text{LSN}$	Si procede, modificar la dosis de la medicación concomitante de MTX. En este rango, cuando persisten los aumentos, se debe interrumpir Avtozma hasta que los valores de ALT / AST se normalicen.

> 3 x LSN a 5x LSN	Si procede, modificar la dosis de la medicación concomitante de MTX. Se debe interrumpir el tratamiento con Avtozma hasta que los valores sean < 3 x LSN y seguir las recomendaciones indicadas arriba, para valores > 1 a 3 x LSN.
> 5x LSN	Interrumpir el tratamiento con Avtozma. La decisión de suspender Avtozma en AIJs por unos valores de laboratorio anómalos debe estar basada en la evaluación individual del médico para cada paciente.

- Bajo Recuento Absoluto de Neutrófilos (RAN)

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

- Bajo recuento de plaquetas

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

No hay datos clínicos suficientes para evaluar el impacto de una reducción de la dosis de tocilizumab en pacientes con AIJs que han experimentado anomalías en los valores de laboratorio.

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

Pacientes con AIJp

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

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

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

- Enzimas hepáticas fuera de los valores normales

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

- Bajo Recuento Absoluto de Neutrófilos (RAN)

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

- Bajo recuento de plaquetas

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

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

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

Pacientes de edad avanzada

No se requiere el ajuste de dosis en pacientes de edad avanzada de > 65 años de edad.

Insuficiencia renal:

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

Insuficiencia hepática:

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

Forma de administración

Tras dilución, Avtozma debe ser administrado como perfusión intravenosa durante una hora tanto para pacientes con AR como para pacientes AIJs, pacientes con AIJp, SLC y COVID-19.

Pacientes con AR, AIJs, AIJp, SLC y COVID-19 con peso ≥ 30kg

Avtozma debe ser diluido hasta un volumen final de 100 ml con una solución para inyección estéril, apirógena de cloruro sódico, 9 mg/ml (0,9 %) o 4,5 mg/ml (0,45 %) mediante una técnica aséptica.

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

Pacientes con AIJs, con AIJp y con SLC con peso < 30kg

Avtozma debe ser diluido a un volumen final de 50 ml con una solución para inyección estéril, apirógena de cloruro sódico, 9 mg/ml (0,9 %) o 4,5 mg/ml (0,45 %) mediante una técnica aséptica.

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

Si aparecen signos y síntomas de una reacción relacionada con la perfusión, ralentice o detenga la perfusión y administre la medicación/tratamiento de soporte adecuados de inmediato, ver sección 4.4.

4.3 Contraindicaciones

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

Infecciones graves y activas a excepción de COVID-19 (ver sección 4.4).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad

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

Pacientes con AR, AIJs y AIJp

Infecciones

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

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

Tuberculosis

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

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

Reactivación viral

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

Complicaciones de la diverticulitis

Se han notificado casos poco frecuentes de perforaciones diverticulares como complicaciones de una diverticulitis con tocilizumab en pacientes con AR (ver sección 4.8). Avtozma se debe utilizar con precaución en pacientes con antecedentes de ulceración intestinal o diverticulitis. Los pacientes que presenten síntomas potencialmente indicativos de diverticulitis complicada, como dolor abdominal,

hemorragia y/o cambio inexplicable en los hábitos intestinales con fiebre deben ser evaluados rápidamente para la identificación precoz de diverticulitis, que puede asociarse con perforación gastrointestinal.

Reacciones de hipersensibilidad

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

Enfermedad hepática activa e insuficiencia hepática

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

Hepatotoxicidad

Se han notificado frecuentemente elevaciones leves y moderadas transitorias o intermitentes de las transaminasas hepáticas con el tratamiento con tocilizumab (ver sección 4.8). Se observó un aumento de la frecuencia de estas elevaciones cuando se usaron fármacos, los cuales son conocidos por producir hepatotoxicidad (p. ej., MTX) en combinación con tocilizumab. Se debe considerar realizar otras pruebas hepáticas, incluida bilirrubina, cuando este clínicamente indicado.

Se han observado casos graves de daño hepático, incluyendo fallo hepático agudo, hepatitis e ictericia con tocilizumab (ver sección 4.8). El daño hepático grave ocurrió entre 2 semanas hasta más de 5 años después de iniciar tocilizumab. Se han notificado casos de fallo hepático que han precisado trasplante hepático. Aconseje a los pacientes que soliciten asistencia médica inmediata si experimentan signos y síntomas de fallo hepático.

Se debe tener precaución al valorar el inicio del tratamiento con Avtozma en pacientes con elevación de las transaminasas (ALT) o (AST) $> 1,5 \times \text{LSN}$. En AR, AIJp y AIJs, no se recomienda el tratamiento en pacientes con ALT o AST $> 5 \times \text{LSN}$ al inicio.

En pacientes con AR, AIJp y AIJs se deben vigilar la ALT /AST entre 4 y 8 semanas los 6 primeros meses de tratamiento y a partir de entonces cada 12 semanas. Para las modificaciones de la dosis, incluyendo la discontinuación de Avtozma, basadas en los niveles de transaminasas ver sección 4.2. En elevaciones de ALT o AST $> 3\text{-}5 \text{ LSN}$, confirmadas por pruebas repetidas, se debe interrumpir el tratamiento con Avtozma.

Efectos hematológicos

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

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

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

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

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

Parámetros lipídicos

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

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

Trastornos neurológicos

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

Tumores malignos

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

Vacunación

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

Riesgo cardiovascular

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

Combinación con agentes antagonistas del TNF

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

Pacientes con COVID-19

- No se ha establecido la eficacia de Avtozma en el tratamiento de pacientes con COVID-19 que no presentan niveles elevados de proteína C reactiva (PCR), ver sección 5.1.

- Avtozma no se debe administrar a pacientes con COVID-19 que no estén recibiendo corticosteroides sistémicos ya que no se puede excluir un aumento de la mortalidad en este subgrupo, ver sección 5.1.

Infecciones

En pacientes con COVID-19, no se debe administrar Avtozma si tienen alguna otra infección activa grave concurrente. Los profesionales sanitarios deben tener cuidado al considerar el uso de Avtozma en pacientes con antecedentes de infecciones recurrentes o crónicas o con enfermedades subyacentes (p. ej. diverticulitis, diabetes y enfermedad pulmonar intersticial) que pueden predisponer a los pacientes a infecciones.

Hepatotoxicidad

Los pacientes hospitalizados con COVID-19 pueden tener niveles elevados de ALT o AST. El fallo multiorgánico con afectación del hígado se reconoce como una complicación del COVID-19 grave. En la decisión de administrar tocilizumab se debe sopesar el beneficio potencial del tratamiento de COVID-19 con los riesgos potenciales del tratamiento agudo con tocilizumab. En pacientes con COVID-19 con ALT o AST elevados por encima de $10 \times \text{LSN}$, no se recomienda el tratamiento con Avtozma. En pacientes con COVID-19, se debe monitorizar la ALT/AST de acuerdo con las prácticas clínicas estándar actuales.

Anomalías hematológicas

En pacientes con COVID-19 que desarrollan un RAN $<1 \times 10^9/l$ o un recuento de plaquetas $<50 \times 10^3/\mu l$, no se recomienda la administración de tratamiento. Los recuentos de neutrófilos y plaquetas se deben monitorizar de acuerdo con las prácticas clínicas estándar actuales, ver sección 4.2.

Población pediátrica

Pacientes con AIJs

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

Excipientes con efecto conocido

Polisorbato

Cada vial de 80 mg contiene 2,0 mg de polisorbato 80.

Cada vial de 200 mg contiene 5,0 mg de polisorbato 80.

Cada vial de 400 mg contiene 10,0 mg de polisorbato 80.

Los polisorbatos pueden causar reacciones alérgicas. Los pacientes con alergia al polisorbato no deben usar este medicamento.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

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

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

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

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

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

Cuando se comienza o se detiene el tratamiento con tocilizumab, se debe vigilar a los pacientes que toman medicamentos que se ajustan individualmente y se metabolizan mediante CYP450 3A4, 1A2, 2C9 (p. ej., metilprednisolona, dexametasona, (con la posibilidad de padecer el síndrome de abstinencia de los glucocorticoides orales), atorvastatina, antagonistas del canal del calcio, teofilina, warfarina, fenprocumona, fenitoína, ciclosporina o benzodiazepinas), porque puede ser necesario un aumento de dosis para mantener el efecto terapéutico. Dada la larga semivida de eliminación ($t_{1/2}$), el efecto de tocilizumab sobre la actividad del enzima CYP450 podría persistir durante varias semanas después de suspender el tratamiento.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

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

Embarazo

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

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

Lactancia

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

Fertilidad

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

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las RAM notificadas con más frecuencia (que se produjeron en $\geq 5\%$ de los pacientes tratados con tocilizumab en monoterapia o en combinación con FAMES para AR, AIJs, AIJp y SLC) fueron, infecciones en el tracto respiratorio superior, nasofaringitis, cefalea, hipertensión y elevación de la ALT.

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

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia (que ocurren en $\geq 5\%$ de los pacientes tratados con tocilizumab para COVID-19) fueron aumento de las transaminasas hepáticas, estreñimiento e infección del tracto urinario.

Las reacciones adversas en los ensayos clínicos y/o la experiencia postcomercialización con tocilizumab basadas en informes de casos espontáneos, la literatura de casos y casos de programas de estudios no intervencionistas se enumeran en la Tabla 1 y en la Tabla 2 por sistema de clasificación de órganos MedDRA. La categoría de frecuencia correspondiente para cada reacción adversa se basa en el siguiente convenio: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $<1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1\,000$ a $<1/100$), raras ($> 1/10\,000$ a $<1/1\,000$) o muy raras ($<1/10\,000$). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Pacientes con AR

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

El periodo controlado doble ciego fue de 6 meses en cuatro estudios (estudio I, III, IV y V) y de hasta 2 años en otro estudio (estudio II). En los estudios controlados doble ciego, 774 pacientes recibieron tocilizumab 4 mg/kg en combinación con MTX, 1 870 pacientes recibieron tocilizumab 8 mg/kg en combinación con MTX u otros FAMEs y 288 pacientes recibieron tocilizumab 8 mg/kg en monoterapia.

La población expuesta a largo plazo incluye a todos los pacientes que recibieron al menos una dosis de tocilizumab en los estudios controlados y doble ciego o en las fases abiertas de los estudios de extensión. De los 4 009 pacientes expuestos, 3 577 recibieron tratamiento durante al menos 6 meses, 3 296 durante al menos 1 año, 2 806 recibieron tratamiento durante al menos 2 años y 1 222 durante 3 años.

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

Sistema de clasificación de órganos MedDRA	Categoría de frecuencia con términos preferidos			
	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raros
Infecciones e infestaciones	Infección de las vías respiratorias superiores	Celulitis, Neumonía, Herpes simple oral, Herpes zoster	Diverticulitis	
Trastornos de la sangre y el sistema linfático		Leucopenia, Neutropenia, Hipofibrinogenemia		
Trastornos del sistema inmunológico				Anafilaxia (mortal) ^{1,2,3}
Trastornos endocrinos			Hipotiroidismo	
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Hipercolesterolemia*		Hipertrigliceridemia	
Trastornos del sistema nervioso		Cefalea, Mareos		
Trastornos oculares		Conjuntivitis		

Sistema de clasificación de órganos MedDRA	Categoría de frecuencia con términos preferidos			
	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raros
Trastornos vasculares		Hipertensión		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Tos, Disnea		
Trastornos digestivos		Dolor abdominal, Ulceración oral, Gastritis	Estomatitis, Úlcera gástrica	
Trastornos hepatobiliares				Daño hepático inducido por medicamentos, Hepatitis, Ictericia Muy raros: Fallo hepático
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Erupción, Prurito, Urticaria		Síndrome de Stevens-Johnson ³
Trastornos renales y del tracto urinario			Nefrolitiasis	
Trastornos Generales y en el lugar de administración		Edema periférico, Reacciones de hipersensibilidad		
Exploraciones complementarias		Elevación de las transaminasas hepáticas, Aumento de peso, Elevación de la bilirrubina total*		

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

¹ Ver sección 4.3

² Ver sección 4.4

³ Esta reacción adversa se identificó por vigilancia post-comercialización, pero no se observó en ensayos clínicos controlados. La categoría de frecuencia se estimó utilizando el límite superior del intervalo de confianza del 95% calculado a partir del número total de pacientes expuestos a TCZ en ensayos clínicos.

Infecciones

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

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

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

Enfermedad Pulmonar Intersticial

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

Perforación Gastrointestinal

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

Reacciones relacionadas con la perfusión

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

La tasa de reacciones anafilácticas (que se produjeron en un total de 8/4 009 pacientes, 0,2 %) fue varias veces más elevada con la dosis de 4 mg/kg que con la de 8 mg/kg. Se notificaron reacciones de hipersensibilidad clínicamente significativas asociadas a tocilizumab y que precisaron suspensión del tratamiento en un total de 56 de 4 009 pacientes (1,4%) tratados con tocilizumab durante los estudios clínicos controlados y abiertos. Estas reacciones se observaron generalmente de la segunda a la quinta perfusión de tocilizumab (ver sección 4.4). Se ha notificado una reacción de anafilaxia mortal durante el tratamiento con tocilizumab después de la autorización de comercialización (ver sección 4.4).

Anomalías hematológicas:

Neutrófilos

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

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

Plaquetas

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

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

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

Elevaciones de las transaminasas hepáticas

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

La adición de fármacos potencialmente hepatotóxicos (p. ej., MTX) a la monoterapia con tocilizumab produjo aumento de la frecuencia de estas elevaciones. Se observaron elevaciones de ALT/AST > 5 x LSN en el 0,7 % de los pacientes en monoterapia con tocilizumab y en el 1,4 % de los pacientes con tocilizumab más FAME, la mayoría de los cuales abandonaron de forma permanente el tratamiento con tocilizumab. Durante un periodo controlado doble ciego la incidencia de niveles de bilirrubina indirecta por encima del límite superior normal, obtenidos como un parámetro de rutina de laboratorio, es de 6,2% en pacientes tratados con 8 mg/kg de tocilizumab + FAMEs. Un total de 5,8% de pacientes sufrieron una elevación de los niveles de bilirrubina indirecta de > 1 a 2 x LSN y 0,4% tuvieron una elevación de > 2 x LSN.

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

Parámetros lipídicos

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

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

Tumores malignos

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

Reacciones Cutáneas

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

Pacientes con COVID-19

La evaluación de seguridad de tocilizumab en COVID-19 se basó en 3 ensayos aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo (estudios ML42528, WA42380 y WA42511). En estos estudios un total de 974 pacientes recibieron tratamiento con tocilizumab. No se incluyen datos de seguridad de RECOVERY, ya que la recopilación fue limitada.

Las siguientes reacciones adversas, enumeradas por sistema de clasificación de órganos MedDRA en la Tabla 2, se han relacionado a partir de eventos que ocurrieron en al menos el 3% de los pacientes tratados con tocilizumab y con más frecuencia que en los pacientes que recibieron placebo en la población agrupada evaluable de seguridad de los estudios clínicos ML42528, WA42380 y WA42511.

Tabla 2: Lista de reacciones adversas¹ identificadas a partir de la población combinada con evaluación de seguridad de los estudios clínicos de tocilizumab en pacientes con COVID-19²

Sistema de clasificación de órganos MedDRA	Muy frecuentes	Frecuentes
Infecciones e infestaciones		Infecciones del tracto urinario
Trastornos del metabolismo y la nutrición		Hipopotasemia
Trastornos psiquiátricos		Ansiedad, Insomnio
Trastornos vasculares		Hipertensión
Trastornos gastrointestinales		Estreñimiento, diarrea, náuseas
Trastornos hepato biliares		Aumento de las transaminasas hepáticas

¹ Los pacientes se cuentan una vez para cada categoría independientemente del número de reacciones

² Incluye reacciones notificadas en los estudios WA42511, WA42380 y ML42528

Descripción de reacciones adversas

Infecciones

En la población agrupada evaluable de seguridad de los estudios ML42528, WA42380 y WA42511, las tasas de eventos de infección/infecciones graves fueron equilibradas entre los pacientes con COVID-19 que recibieron tocilizumab (30,3% / 18,6%, n = 974) versus placebo (32,1% / 22,8%, n = 483).

El perfil de seguridad observado en el grupo de tratamiento con corticosteroides sistémicos basales fue consistente con el perfil de seguridad de tocilizumab de la población general presentado en la Tabla 2. En este subgrupo, se produjeron infecciones e infecciones graves en el 27,8% y el 18,1% de los pacientes tratados con tocilizumab IV y en el 30,5% y el 22,9% de los pacientes tratados con placebo, respectivamente.

Anomalías de laboratorio

La incidencia de anomalías de laboratorio fue generalmente similar entre los pacientes con COVID-19 que recibieron una o dos dosis de tocilizumab IV en comparación con los que recibieron placebo en los ensayos aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo, con pocas excepciones. Las disminuciones de plaquetas y neutrófilos y las elevaciones de ALT y AST fueron más frecuentes entre los pacientes que recibieron tocilizumab IV que con placebo (ver secciones 4.2 y 4.4).

Pacientes con AIJs y AIJp

A continuación se resume el perfil de seguridad de tocilizumab en la población pediátrica con AIJs y AIJp. En general en los pacientes con AIJs y AIJp, las RAM fueron de una clase similar a las observadas en los pacientes con AR, ver sección 4.8.

Las RAM en pacientes con AIJs y AIJp tratados con tocilizumab se presentan en la Tabla 3 según la clasificación MedDRA por órganos y sistemas. La correspondiente categoría de frecuencia para cada RAM está basada de la siguiente manera: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) o poco frecuentes ($\geq 1/1\ 000$ a $< 1/100$).

Tabla 3: Lista de las RAM que se producen en pacientes de ensayos clínicos con AIJs y AIJp que reciben tratamiento con tocilizumab como monoterapia o en combinación con MTX.

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

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

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

Pacientes con AIJp

El perfil de seguridad de tocilizumab IV en pacientes con AIJp se ha estudiado en 188 pacientes de 2 a 17 años de edad. El total de pacientes que recibieron tocilizumab fue de 184,4 pacientes-año. La frecuencia de RAM en pacientes con AIJp puede verse en la tabla 3. Los tipos de RAM en pacientes con AIJp fueron similares a las observadas en pacientes con AR y AIJs, ver sección 4.8. Comparado con la población adulta con artritis reumatoide, se notificaron con más frecuencia en AIJp, los eventos de nasofaringitis, dolor de cabeza, náuseas, y disminución en el recuento de neutrófilos. Sin embargo, eventos como aumento del colesterol, fueron notificados menos frecuentemente en población con AIJp que en población adulta con artritis reumatoide.

Infecciones

La tasa de infecciones en la población total expuesta a tocilizumab fue de 163,7 por 100 pacientes años. Los acontecimientos más comunes observados fueron nasofaringitis e infecciones del tracto respiratorio superior. La tasa de infecciones graves fue numéricamente más alta en pacientes con peso

<30 kg tratados con 10 mg/kg de tocilizumab (12,2 por 100 pacientes-años) comparada con pacientes con peso ≥ 30 kg, tratados con 8 mg/kg de tocilizumab (4,0 por 100 pacientes-años). La incidencia de infecciones que conducen a interrupciones de la dosis fue también numéricamente superior en pacientes con peso < 30 kg tratados con 10 mg/kg de tocilizumab (21,4%) comparado con pacientes con peso ≥ 30 kg, tratados con 8 mg/kg de tocilizumab (7,6%).

Reacciones relacionadas con la perfusión

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

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

Neutrófilos

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

Plaquetas

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

Elevación de las transaminasas hepáticas

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

Parámetros lipídicos

Durante la monitorización rutinaria de los valores de laboratorio del estudio WA19977 de tocilizumab intravenoso, se produjo una elevación post-basal de los valores de colesterol LDL de ≥ 130 mg/ dl y de colesterol total de ≥ 200 mg/ dl en el 3,4% y el 10,4% de los pacientes, respectivamente, en cualquier momento del tratamiento del estudio.

Pacientes con AIJs

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

En general, las reacciones adversas en pacientes AIJs fueron de una clase similar a las observadas en los pacientes con AR, ver sección 4.8. La frecuencia de reacciones adversas en pacientes AIJs está incluida en la Tabla 3. Comparado con la población adulta con artritis reumatoide, se notificaron con más frecuencia en pacientes con AIJs, nasofaringitis, disminución en el recuento de neutrófilos, aumento de las transaminasas hepáticas, y diarrea. Sin embargo eventos como aumento del colesterol, fueron menos frecuentemente notificados en población con AIJs que en población adulta con artritis reumatoide.

Infecciones

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

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

Reacciones relacionadas con la perfusión

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

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

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

Neutrófilos

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

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

Plaquetas

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

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

Elevación en las transaminasas hepáticas

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

En la fase abierta de extensión, el aumento de ALT o AST $\geq 3 \times$ LSN fue de un 12% y un 4% respectivamente en el grupo de tocilizumab.

Inmunoglobulina G

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

Parámetros lipídicos

Durante la monitorización de los valores de laboratorio en las 12 semanas de la fase controlada, (Estudio WA18221), el 13,4% y el 33,3% de los pacientes experimentaron una elevación post-basal de los valores colesterol LDL de ≥ 130 mg/ dl y de colesterol total de ≥ 200 mg/ dl, respectivamente, en cualquier momento durante el tratamiento del estudio.

En la fase abierta de extensión (estudio WA18221), el 13,2% y el 27,7% de los pacientes experimentaron una elevación post-basal de los valores de colesterol LDL de ≥ 130 mg/ dl y de colesterol total de ≥ 200 mg/ dl, respectivamente, en cualquier momento durante el tratamiento del estudio.

Pacientes con SLC

Se ha evaluado la seguridad de tocilizumab en el SLC en un análisis retrospectivo de datos de ensayos clínicos, en los que 51 pacientes fueron tratados por vía intravenosa con tocilizumab 8 mg/kg (12 mg/kg para pacientes con un peso menor a 30 kg) con o sin dosis altas adicionales de corticosteroides para el SLC grave o potencialmente mortal inducido por receptor de antígeno quimérico de células T. Se administró una mediana de 1 dosis de tocilizumab (rango, de 1 a 4 dosis).

Inmunogenicidad

Durante el tratamiento con tocilizumab se pueden desarrollar anticuerpos anti-tocilizumab. Se puede observar una correlación entre el desarrollo de anticuerpos y la respuesta clínica o los efectos adversos.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

4.9 Sobredosis

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

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

Población pediátrica

No se han observado casos de sobredosis en población pediátrica.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

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

Avtozma es un medicamento biosimilar. La información detallada sobre este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>.

Mecanismo de acción

Tocilizumab se une específicamente a los receptores de IL-6 tanto solubles como unidos a membranas (IL-6Rs e IL-6Rm). Se ha demostrado que tocilizumab inhibe la señalización mediada por IL-6Rs e

IL-6Rm. La IL-6 es una citocina proinflamatoria pleiotrópica producida por diversos tipos celulares incluidas células T y B, los monocitos y los fibroblastos. La IL-6 participa en diversos procesos fisiológicos como la activación de los linfocitos T, la inducción de secreción de inmunoglobulina, la inducción de síntesis hepática de proteínas de la fase aguda y la estimulación de la hemopoyesis. Se ha implicado a la IL-6 en la patogenia de enfermedades como enfermedades inflamatorias, osteoporosis y neoplasias.

Efectos farmacodinámicos

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

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

En pacientes con COVID-19 con una dosis de 8 mg/kg de tocilizumab administrada por vía intravenosa, se observaron disminuciones en los niveles de PCR dentro de los rangos normales ya en el día 7.

Pacientes con AR

Eficacia clínica y seguridad

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

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

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

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

semana 24 fue la proporción de pacientes que alcanzaron respuesta ACR20. En la semana 52 y 104, los objetivos co-primarios fueron la prevención del daño articular y la mejora de la función física.

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

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

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

Respuesta clínica

En todos los ensayos, los pacientes tratados con tocilizumab 8 mg/kg tuvieron unas tasas de respuesta en ACR 20, 50 y 70 significativamente mayores a los 6 meses que los controles (ver Tabla 4). En el estudio I, se demostró la superioridad de tocilizumab 8 mg/kg frente al comparador activo MTX.

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

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

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

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

Tabla 4. Respuestas ACR en ensayos controlados con placebo / MTX / FAMEs (Porcentaje de pacientes)

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

TCZ - Tocilizumab

MTX - Metotrexato

PBO - Placebo

FAME - Fármaco Antirreumático Modificador de la Enfermedad

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

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

Respuesta clínica mayor

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

Respuesta radiográfica

En el ensayo II, en pacientes con una respuesta inadecuada a MTX, se evaluó radiográficamente la inhibición del daño articular estructural y se expresó como un cambio en la escala de Sharp modificada y sus componentes, la puntuación de erosión y la puntuación de estrechamiento del espacio articular. Se demostró inhibición del daño estructural articular con una progresión radiográfica significativamente menor en los pacientes que recibieron tocilizumab en comparación con el control (ver Tabla 5).

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

Tabla 5. Cambios radiográficos medios en 52 semanas en el estudio II

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

PBO - Placebo

MTX - Metotrexato

TCZ - Tocilizumab

EEA - Estrechamiento del espacio articular

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

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

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

Resultados relacionados con la salud y la calidad de vida

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

Niveles de hemoglobina

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

Tocilizumab versus adalimumab en monoterapia

En el ensayo VI (WA19924), un ensayo doble ciego de 24 semanas que comparó tocilizumab en monoterapia con adalimumab en monoterapia, se evaluó a 326 pacientes con AR que eran intolerantes a MTX o donde el tratamiento continuado con MTX se consideraba inapropiado (incluyendo respondedores inadecuados a MTX). Los pacientes en el brazo de tocilizumab recibieron una perfusión intravenosa (IV) de tocilizumab (8 mg/kg) cada 4 semanas (q4w) y una inyección subcutánea (SC) de placebo cada 2 semanas (q2w). Los pacientes en el brazo de adalimumab recibieron una inyección SC de adalimumab (40 mg) cada 2 semanas (q2w) más una perfusión IV de placebo cada 4 semanas (q4w). Se observó un efecto de tratamiento superior, estadísticamente significativo de tocilizumab sobre adalimumab, en el control de la actividad de la enfermedad, desde el valor basal a la semana 24, para la variable primaria cambio en DAS28 y para todas las variables secundarias (ver Tabla 6).

Tabla 6: Resultados de eficacia para el ensayo VI (WA19924)

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

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

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

El perfil clínico global de acontecimientos adversos fue similar entre tocilizumab y adalimumab. La proporción de pacientes con acontecimientos adversos graves fue equilibrada entre los grupos de

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

Pacientes sin tratamiento previo con MTX, AR precoz

El ensayo VII, un estudio de 2 años de duración con el análisis primario previsto en la semana 52, evaluó a 1 162 pacientes adultos con AR temprana de moderada a grave no tratados previamente con MTX (duración media de la enfermedad ≤ 6 meses). Aproximadamente el 20% de los pacientes habían recibido tratamiento previo con FAMES distintos a MTX. Este estudio evaluó la eficacia en la reducción de los signos y síntomas y la tasa de progresión del daño articular de tocilizumab IV 4 u 8 mg/kg en combinación con MTX cada 4 semanas, frente tocilizumab IV 8 mg/kg en monoterapia y frente a MTX en monoterapia, hasta la semana 104. La variable primaria fue la proporción de pacientes que lograron la remisión DAS28 en la semana 24 (DAS28 < 2,6). La variable principal se alcanzó con una proporción significativamente mayor de pacientes en el grupo de tocilizumab 8 mg/kg + MTX y en el grupo de tocilizumab en monoterapia comparado con el grupo de MTX en monoterapia. El grupo de pacientes tratados con tocilizumab 8mg/kg+MTX también mostró una diferencia estadísticamente significativa en los resultados de las variables secundarias. Se observó una mayor respuesta en todas las variables secundarias para tocilizumab 8 mg/kg en monoterapia comparado con MTX monoterapia, incluido los resultados radiográficos. En este estudio, se analizó también la remisión ACR/EULAR (Boolean e Index) en las variables exploratorias y las respuestas más altas se observaron en los grupos de tocilizumab. Los resultados del estudio VII se muestran en la Tabla 7.

Tabla 7: Resultados de Eficacia para el ensayo VII (WA19926) para pacientes sin tratamiento previo con MTX, AR precoz

		TCZ 8 mg/kg + MTX N=290	TCZ 8 mg/kg + placebo N=292	TCZ 4 mg/kg + MTX N=288	Placebo + MTX N=287
Variables Primarias					
Remisión DAS28					
Semana 24	n (%)	130 (44,8)***	113 (38,7)***	92 (31,9)	43 (15,0)
Variables Secundarias Principales					
Remisión DAS 28					
Semana 52	n (%) (%)	142 (49,0)***	115 (39,4)	98 (34,0)	56 (19,5)
ACR					
Semana 24	ACR20, n (%)	216 (74,5)*	205 (70,2)	212 (73,6)	187 (65,2)
	ACR50, n (%)	165 (56,9)**	139 (47,6)	138 (47,9)	124 (43,2)
	ACR70, n (%)	112 (38,6)**	88 (30,1)	100 (34,7)	73 (25,4)

		TCZ 8 mg/kg + MTX N=290	TCZ 8 mg/kg + placebo N=292	TCZ 4 mg/kg + MTX N=288	Placebo + MTX N=287
Semana 52	ACR20, n (%)	195 (67,2)*	184 (63,0)	181 (62,8)	164 (57,1)
	ACR50, n (%)	162 (55,9)**	144 (49,3)	151 (52,4)	117 (40,8)
	ACR70, n (%)	125 (43,1)**	105 (36,0)	107 (37,2)	83 (28,9)
HAQ-DI (la media ajustada cambia respecto a la inicial)					
Semana 52		-0,81*	-0,67	-0,75	-0,64
Variables Radiográficas (media ajustada respecto a la inicial)					
Semana 52	mTSS	0,08***	0,26	0,42	1,14
	Puntuación de Erosión	0,05**	0,15	0,25	0,63
	JSN	0,03	0,11	0,17	0,51
No progresion radiográfica n (%) (cambios respecto al inicial en mTSS of ≤0)		226 (83) [‡]	226 (82) [‡]	211 (79)	194 (73)
Variables Exploratorias					
Semana 24:	ACR/EULAR Remisión Boolean, n (%)	47 (18,4) [‡]	38 (14,2)	43 (16,7) [‡]	25 (10,0)
	ACR/EULAR Remisión Index, n (%)	73 (28,5) [‡]	60 (22,6)	58 (22,6)	41 (16,4)
Semana 52:	ACR/EULAR Remisión Boolean, n (%)	59 (25,7) [‡]	43 (18,7)	48 (21,1)	34 (15,5)
	ACR/EULAR Remisión Index, n (%)	83 (36,1) [‡]	69 (30,0)	66 (29,3)	49 (22,4)

mTSS- Índice Total Sharp modificado

JSN- Estrechamiento del espacio articular

Todas las comparaciones de eficacia vs Placebo + MTX. ***p≤0,0001; **p<0,001; *p<0,05;

‡p < 0,05 vs. Placebo + MTX, la variable fue exploratoria (no incluida en la jerarquía del test estadístico, por lo que no ha sido controlada por la multiplicidad)

COVID-19

Eficacia clínica

RECOVERY (Evaluación aleatoria de la terapia COVID-19) Estudio de grupo colaborativo en adultos hospitalizados con diagnóstico de COVID-19

RECOVERY fue un gran estudio de plataforma multicéntrico, aleatorizado, controlado, abierto, realizado en el Reino Unido para evaluar la eficacia y seguridad de posibles tratamientos en pacientes adultos hospitalizados con COVID-19 grave. Todos los pacientes elegibles recibieron la atención habitual y se sometieron a una aleatorización inicial (principal). Los pacientes elegibles para el ensayo tenían sospechas clínicas o confirmación por el laboratorio de infección por SARS-CoV-2 y no tenían contraindicaciones médicas para ninguno de los tratamientos. Todos los pacientes con evidencia clínica de COVID-19 progresivo (definido como saturación de oxígeno <92% en aire ambiente o recibiendo oxigenoterapia, y PCR ≥ 75 mg/l) se calificaron para pasar a una segunda aleatorización para recibir tocilizumab intravenoso o únicamente la atención habitual.

Se realizaron análisis de eficacia en la población con intención de tratar (ITT) que comprendía 4 116 pacientes, que fueron aleatorizados: 2 022 pacientes en el grupo de tocilizumab + atención habitual y 2 094 pacientes en el grupo de atención habitual únicamente. Las características demográficas y de enfermedad basales de la población con ITT estaban bien equilibradas en los grupos de tratamiento. La edad media de los participantes fue de 63,6 años (desviación estándar [DE] 13,6 años). La mayoría de los pacientes eran hombres (67%) y blancos (76%). El nivel medio (rango) de PCR fue de 143 mg/l (75-982).

Al inicio del estudio, el 0,2% (n = 9) de los pacientes no recibían suplemento de oxígeno, el 45% de los pacientes requirió oxígeno de bajo flujo, el 41% de los pacientes requirió ventilación no invasiva u oxígeno de alto flujo y el 14% de los pacientes requirió ventilación mecánica invasiva; Se informó que el 82% recibían corticosteroides sistémicos (definidos como pacientes que iniciaron el tratamiento con corticosteroides sistémicos antes o en el momento de la aleatorización). Las comorbilidades más frecuentes fueron diabetes (28,4%), cardiopatía (22,6%) y enfermedad pulmonar crónica (23,3%).

La variable primaria fue el tiempo hasta la muerte hasta el día 28. El hazard ratio que comparó el grupo de tocilizumab + atención habitual con el grupo de atención habitual sola fue de 0,85 (IC del 95%: 0,76 a 0,94), un resultado estadísticamente significativo ($p = 0,0028$). Se estimó que las probabilidades de morir en el día 28 eran del 30,7% y el 34,9% en los grupos de tocilizumab y de atención habitual, respectivamente. La diferencia de riesgo se estimó en -4,1% (IC del 95%: -7,0% a -1,3%), de acuerdo con el análisis primario. La razón de riesgo entre el subgrupo preespecificado de pacientes que recibieron corticosteroides sistémicos al inicio fue de 0,79 (IC del 95%: 0,70 a 0,89), y para el subgrupo preespecificado que no recibió corticosteroides sistémicos al inicio fue de 1,16 (IC del 95%: 0,91 a 0,89). 1,48).

La mediana de tiempo hasta el alta hospitalaria fue de 19 días en el brazo de tocilizumab + atención habitual y > 28 días en el brazo de atención habitual (hazard ratio [IC del 95%] = 1,22 [1,12 a 1,33]).

Entre los pacientes que no requirieron ventilación mecánica invasiva al inicio del estudio, la proporción de pacientes que requirieron ventilación mecánica o fallecieron el día 28 fue del 35% (619/1754) en el grupo de tratamiento tocilizumab + atención habitual y del 42% (754/1800) en el brazo de tratamiento habitual solo (hazard ratio [IC del 95%] = 0,84, [0,77 a 0,92] $p < 0,0001$).

Población pediátrica

Pacientes con AIJs

Eficacia clínica

La eficacia de tocilizumab para el tratamiento de AIJs activa fue evaluada en un ensayo de 12 semanas de duración, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, con grupos paralelos y de dos brazos. Los pacientes incluidos en el ensayo tenían una duración de la enfermedad de al menos 6 meses de enfermedad activa, pero sin haber experimentado un brote agudo que requiriese una dosis de corticosteroides de más de 0,5 mg/kg de prednisona o equivalente. No se ha investigado la eficacia para el tratamiento del síndrome de activación de los macrófagos.

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

Respuesta clínica

El objetivo primario fue la proporción de pacientes con al menos un 30 % de mejoría en el JIA ACR (respuesta ACR 30 en AIJ) en la semana 12 y sin fiebre (registro de temperatura no $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$ en los últimos 7 días). El 85 % de los pacientes tratados con tocilizumab (64/75) y el 24 % de los pacientes tratados con placebo alcanzaron este objetivo. Estas proporciones fueron significativamente diferentes ($p < 0,0001$)

El porcentaje de pacientes que mejoró el ACR AIJ 30, 50, 70, 90 se muestra en la tabla 8

Tabla 8. Respuestas ACR en AIJ rangos a las 12 semanas (% pacientes)

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

¹p<0,0001, tocilizumab vs. placebo

Efectos sistémicos

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

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

Disminución en corticosteroides

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

Resultados relacionados con la salud y la calidad de vida

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

Parámetros de laboratorio

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

Pacientes con AIJp

Eficacia clínica

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

Respuesta clínica

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

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

Durante la fase de retirada (Parte II), el porcentaje de pacientes que alcanzaron las respuestas ACR 30, 50 y 70 JIA en la semana 40 en relación a la respuesta basal, se muestran en la tabla 9. En este análisis estadístico, los pacientes que tuvieron un brote (y salieron de TCZ) durante la Parte II o que se retiraron, se clasificaron como no respondedores. Un análisis adicional de las respuestas ACR JIA, considerando los datos observados en la semana 40, independientemente del estado del brote, mostraron que en la semana 40, el 95,1 % de los pacientes que habían recibido terapia continuada de TCZ, habían alcanzado ACR 30 JIA o mayor.

Tabla 9. ACR JIA Tasa de respuesta observada en la semana 40 en comparación con la respuesta basal (Porcentaje de pacientes)

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

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

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

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

Las respuestas ACR fueron numéricamente inferiores en pacientes tratados con un biológico previo como se muestra en la tabla 10.

Tabla 10. Número y proporción de pacientes con un brote ACR 30 AIJ y proporción de pacientes con respuesta ACR 30/50/70/90 AIJ, en la semana 40, tratados con un biológico previo (Población ITT - Parte II Estudio)

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

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

SLC

La eficacia de tocilizumab para el tratamiento del SLC se evaluó en un análisis retrospectivo de datos de ensayos clínicos de terapias de células T con receptor de antígeno quimérico (tisagenlecleucel y axicabtagene ciloleucel) para neoplasias hematológicas. Los pacientes evaluados habían sido tratados con tocilizumab 8 mg/kg (12 mg/kg para pacientes con peso < 30 kg) con o sin dosis altas adicionales de corticosteroides para el SLC grave o potencialmente mortal; en el análisis sólo se incluyó el primer episodio de SLC. La población de eficacia para la cohorte de tisagenlecleucel incluyó 28 hombres y 23 mujeres (de un total de 51 pacientes) con una media de edad de 17 años (rango, de 3 a 68 años). La mediana de tiempo desde el inicio del SLC hasta la primera dosis de tocilizumab fue de 3 días (rango, de 0 a 18 días). La resolución del SLC se definió como ausencia de fiebre y vasopresores durante al menos 24 horas. Se consideró que los pacientes respondían si el SLC se resolvía dentro de los 14 días de la primera dosis de tocilizumab, si no se necesitaron más de 2 dosis de tocilizumab y no se usaron otros medicamentos además de tocilizumab y corticosteroides para el tratamiento. Treinta y nueve pacientes (76,5%; 95% IC: 62,5%-87,2%) obtuvieron respuesta. En una cohorte independiente de 15 pacientes (rango: de 9 a 75 años de edad) con SLC inducido por axicabtagene ciloleucel, el 53% respondió.

La Agencia Europea del Medicamento ha dispensado de la obligación de presentar los resultados de los estudios con tocilizumab en todos los subgrupos de población pediátrica para el tratamiento del síndrome de liberación de citoquinas (SLC) asociado a la terapia inducida por el receptor de antígeno quimérico (CAR, por sus siglas en inglés) de células T.

COVID-19

La Agencia Europea del Medicamento ha aplazado la obligación de presentar los resultados de los estudios con tocilizumab en uno o más subconjuntos de la población pediátrica en el tratamiento de COVID-19.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Vía intravenosa

Pacientes con AR

Se determinó la farmacocinética de tocilizumab usando un análisis de farmacocinética de poblaciones en una base de datos compuesta por 3 552 pacientes con artritis reumatoide tratados con una perfusión de una hora de 4 u 8 mg/kg de tocilizumab cada 4 semanas durante 24 semanas o con 162 mg de tocilizumab administrados por vía subcutánea una vez por semana o cada dos semanas durante 24 semanas.

Los siguientes parámetros son válidos para una dosis de 8 mg/kg de tocilizumab administrados cada 4 semanas: los valores medios previstos ($\pm$ DE) en equilibrio fueron de Área bajo la curva (AUC) = $38\,000 \pm 13\,000$ h· μ g/ml, Concentración mínima ($C_{\min}$) = $15,9 \pm 13,1$ μ g/ml y Concentración máxima ($C_{\max}$) = $182 \pm 50,4$ μ g/ml de tocilizumab. Los cocientes de acumulación para AUC y $C_{\max}$ fueron pequeños, de 1,32 y 1,09, respectivamente. El cociente de acumulación fue mayor para la $C_{\min}$ (2,49), lo que era esperado de acuerdo con la contribución del aclaramiento no lineal a concentraciones menores. Se alcanzó el equilibrio después de la primera administración para la $C_{\max}$ y después de 8 y 20 semanas para el AUC y la $C_{\min}$, respectivamente. El área bajo la curva (AUC), $C_{\min}$ y $C_{\max}$ de tocilizumab aumentó con el aumento del peso corporal. En un peso corporal ≥ 100 kg, los valores medios previstos ($\pm$ DE) en equilibrio de AUC, $C_{\min}$ y $C_{\max}$ de tocilizumab fueron $50\,000 \pm 16\,800$ μ g·h/ml, $24,4 \pm 17,5$ μ g/ml, y $226 \pm 50,3$ μ g/ml, respectivamente, los cuales son mayores que los valores de exposición media de los pacientes (es decir, cualquier peso corporal) indicados anteriormente. La curva dosis-respuesta para tocilizumab se allana a mayor exposición, resultando en una menor ganancia de eficacia por cada aumento incremental en la concentración de tocilizumab, de manera que no se demostraron incrementos de eficacia clínicamente significativos en pacientes

tratados con > 800 mg de tocilizumab. Por lo tanto, no se recomienda dosis de tocilizumab superiores a 800 mg en perfusión (ver sección 4.2).

Pacientes COVID-19

La farmacocinética de tocilizumab se caracterizó mediante un análisis farmacocinético poblacional de una base de datos compuesta por 380 pacientes adultos con COVID-19 en el Estudio WA42380 (COVACTA) y el Estudio CA42481 (MARIPOSA) que se trataron con una sola perfusión de 8 mg/kg de tocilizumab o dos perfusiones separadas por al menos 8 horas. Se estimaron los siguientes parámetros (media prevista + DE) para una dosis de tocilizumab de 8 mg/kg: área bajo la curva durante 28 días (AUC_{0-28}) = 18 312 (5 184) hora • $\mu\text{g} / \text{ml}$, concentración en el día 28 ($C_{\text{día}28}$) = 0,934 (1,93) $\mu\text{g} / \text{mL}$ y concentración máxima (C_{max}) = 154 (34,9) $\mu\text{g} / \text{mL}$. También se estimaron el AUC_{0-28} , $C_{\text{día}28}$ y C_{max} , después de dos dosis de 8 mg / kg de tocilizumab separadas por 8 horas (media prevista + DE): 42 240 (11 520) hora • $\mu\text{g} / \text{ml}$ y 8,94 (8,5) $\mu\text{g} / \text{ml}$, y 296 (64,7) $\mu\text{g} / \text{mL}$ respectivamente.

Distribución

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

En pacientes adultos con COVID-19, el volumen de distribución central fue de 4,52 l, el volumen de distribución periférico fue de 4,23 l, lo que resultó en un volumen de distribución de 8,75 l.

Eliminación

Después de la administración intravenosa, tocilizumab experimenta una doble eliminación de la circulación una tras un aclaramiento lineal y otra tras un aclaramiento no lineal dependiente de la concentración. En pacientes con AR, el aclaramiento lineal se estimó como parámetro en el análisis de farmacocinética de poblaciones y fue de 9,5 ml/h. En pacientes adultos con COVID-19 el aclaramiento lineal fue 17,6 ml/h en pacientes con categoría 3 de la escala ordinal inicial (OS 3, pacientes que requieren suplemento de oxígeno), 22,5 ml/h en pacientes con OS 4 inicial (pacientes que requieren alto flujo de oxígeno o ventilación no invasiva), 29 ml / h en pacientes con OS 5 basal (pacientes que requieren ventilación mecánica) y 35,4 ml/h en pacientes con OS 6 basal (pacientes que requieren oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO) o ventilación mecánica y apoyo adicional en órganos). El aclaramiento no lineal dependiente de la concentración desempeña un papel importante a concentraciones bajas de tocilizumab. Una vez saturada la vía de aclaramiento no lineal, a concentraciones mayores de tocilizumab, la eliminación viene determinada fundamentalmente por el aclaramiento lineal.

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

En pacientes con COVID-19, las concentraciones séricas estuvieron por debajo del límite de cuantificación después de un promedio de 35 días tras una perfusión de tocilizumab IV 8 mg/kg.

Linealidad

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

Poblaciones especiales

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

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

Edad, género y etnia: Los análisis de farmacocinética de poblaciones en pacientes con artritis reumatoide y COVID-19 demostraron que la edad, el sexo y la raza no afectaron a la farmacocinética de tocilizumab.

Los resultados del análisis farmacocinético poblacional de los pacientes con COVID-19 confirmaron que el peso corporal y la gravedad de la enfermedad son covariables que tienen un impacto considerable en el aclaramiento lineal de tocilizumab.

Pacientes con AIJs:

La farmacocinética de tocilizumab se determinó mediante un análisis farmacocinético de población incluida en una base de datos compuesta de 140 pacientes con AIJ tratados con 8 mg / kg IV administrado cada 2 semanas (pacientes con un peso corporal ≥ 30 kg) 12 mg / kg IV cada 2 semanas (pacientes con peso corporal <30 kg), 162 mg SC administrado cada semana (pacientes con un peso corporal ≥ 30 kg), 162 mg SC administrado cada 10 días o cada 2 semanas (pacientes con peso inferior a 30 kg).

Tabla 11. Valores medios previstos $\pm$ DE de los parámetros PK en estado estacionario después de la administración de la dosis IV en pacientes con AIJs

Parámetros PK de tocilizumab	8 mg/kg Q2W ≥ 30 kg	12 mg/kg Q2W inferior a 30 kg
C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	$256 \pm 60,8$	$274 \pm 63,8$
C_{min} ($\mu\text{g/mL}$)	$69,7 \pm 29,1$	$68,4 \pm 30,0$
C_{media} ($\mu\text{g/mL}$)	$119 \pm 36,0$	$123 \pm 36,0$
C_{max} acumulada	1,42	1,37
C_{min} acumulada	3,20	3,41
C_{media} acumulada o AUC_{τ}^*	2,01	1,95

* τ = 2 semanas para los regímenes IV

Después de la administración de la dosis IV, aproximadamente el 90% del estado estacionario se alcanzó en la semana 8 para ambos regímenes Q2W de 12 mg/kg (peso < 30 kg) y 8 mg/kg (peso ≥ 30 kg).

En pacientes con AIJs, el volumen de distribución central fue de 1,87l y el volumen de distribución periférico fue de 2,14l, resultando en un volumen de distribución en el equilibrio de 4,01l. El aclaramiento lineal estimado como parámetro en el análisis farmacocinético de la población, fue 5,7 ml/h.

La vida media de tocilizumab en pacientes con AIJs es de hasta 16 días para las dos categorías de peso (8mg/kg para pesos ≥ 30 kg o 12 mg/kg o para pesos < 30 kg) en la semana 12.

Pacientes con AIJp:

Se determinó la farmacocinética en pacientes AIJp de tocilizumab usando un análisis de farmacocinética de poblaciones la cual incluyó 237 pacientes que fueron tratados con 8mg/kg IV cada 4 semanas (pacientes con peso ≥ 30 kg), 10 mg/kg IV cada 4 semanas (pacientes con peso < 30 kg), 162 mg SC cada 2 semanas (pacientes con peso ≥ 30 kg), o 162 mg SC cada 3 semanas (pacientes con peso < 30 kg).

Tabla 12. Valores medios previstos $\pm$ DE de los parámetros PK en estado estacionario después de la administración de la dosis IV en pacientes con AIJp

Parámetros PK de tocilizumab	8 mg/kg Q4W $\geq$ 30 kg	10 mg/kg Q4W inferior a 30 kg
C _{max} (µg/ml)	<u>183 $\pm$ 42,3</u>	<u>168 $\pm$ 24,8</u>
C _{min} (µg/ml)	<u>6,55 $\pm$ 7,93</u>	<u>1,47 $\pm$ 2,44</u>
C _{media} (µg/ml)	<u>42,2 $\pm$ 13,4</u>	<u>31,6 $\pm$ 7,84</u>
C _{max} acumulada	<u>1,04</u>	<u>1,01</u>
C _{min} acumulada	<u>2,22</u>	<u>1,43</u>
C _{media} acumulada o AUC _{τ} *	<u>1,16</u>	<u>1,05</u>

* τ = 4 semanas para los regímenes IV

Después de la administración de la dosis IV de 10 mg/kg (PC < 30 kg), aproximadamente el 90% del estado estacionario se alcanzó en la semana 12 y en la semana 16 para la dosis de 8 mg/kg (PC $\geq$ 30 kg).

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

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

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

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

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

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

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

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

L-histidina
Monohidrocloruro de L-histidina monohidratado
L-treonina
L-metionina
Polisorbato 80
Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

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

6.3 Periodo de validez

Vial cerrado: 3 años

El vial sin abrir puede almacenarse a temperaturas de hasta un máximo de 25°C durante un único período de hasta 5 semanas. Si es necesario, el vial puede volver a refrigerarse una vez dentro de estas 5 semanas y almacenarse en el refrigerador hasta la fecha de caducidad. El vial debe protegerse de la luz y desecharse si no se utiliza dentro del período de 5 semanas.

Producto diluido: Después de la dilución, la solución preparada para perfusión es física y químicamente estable en solución para inyección de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9 %) o 4,5 mg/ml (0,45 %). Se puede almacenar durante 48 horas a 30°C y hasta 1 mes en nevera entre 2°C -8°C.

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

6.4 Precauciones especiales de conservación

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

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

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

6.5 Naturaleza y contenido del envase

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

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Instrucciones para la dilución previa a la administración

Los medicamentos parenterales deben inspeccionarse visualmente antes de la administración por si tienen partículas o cambio de color. Sólo se deben diluir las soluciones que sean transparentes a ligeramente opalescentes, incoloras a amarillo pálido y carentes de partículas visibles. Utilice una aguja y una jeringa estéril para preparar Avtozma. En el caso de las bolsas de perfusión de cloruro de polivinilo (PVC, por sus siglas en inglés), se deben utilizar bolsas de perfusión que no contengan di(2-etilhexil)ftalato (sin DEHP, por sus siglas en inglés).

Pacientes con AR, SLC (con peso $\geq$ 30 kg) y COVID-19

Retire de una bolsa de perfusión de 100 ml un volumen de solución para inyección estéril y apirógena de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9 %) o 4,5 mg/ml (0,45 %) igual que el volumen de concentrado de

Avtozma necesario para la dosis del paciente, en condiciones asépticas. La cantidad necesaria de concentrado de Avtozma (0,4 ml/kg) debe ser retirada del vial y colocada en los 100 ml de la bolsa de perfusión. El volumen final debe ser de 100 ml. Para mezclar la solución, invierta suavemente la bolsa de perfusión para evitar la formación de espuma.

Uso en la población pediátrica

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

Retire de una bolsa de perfusión de 100 ml un volumen de solución para inyección estéril y apirógena de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9 %) o 4,5 mg/ml (0,45 %) igual que el volumen de concentrado de Avtozma necesario para la dosis del paciente, en condiciones asépticas. La cantidad necesaria de concentrado de Avtozma (**0,4 ml/kg**) debe ser retirada del vial y colocada en los 100 ml de la bolsa de perfusión. El volumen final debe ser 100 ml. Para mezclar la solución, invierta suavemente la bolsa de perfusión para evitar la formación de espuma.

Pacientes con AIJs y SLC con peso < 30 kg

Retire de una bolsa de perfusión de 50 ml un volumen de solución para inyección estéril y apirógena de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9 %) o 4,5 mg/ml (0,45 %) igual que el volumen de concentrado de Avtozma necesario para la dosis del paciente, en condiciones asépticas. La cantidad necesaria de concentrado de Avtozma (**0,6 ml/kg**) debe ser retirada del vial y colocada en los 50 ml de la bolsa de perfusión. El volumen final debe ser de 50 ml. Para mezclar la solución, invierta suavemente la bolsa de perfusión para evitar la formación de espuma.

Pacientes con AIJp con peso < 30 kg

Retire de una bolsa de perfusión de 50 ml, un volumen de solución para inyección estéril y apirógena de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9 %) o 4,5 mg/ml (0,45 %) igual que el volumen de concentrado de Avtozma necesario para la dosis del paciente, en condiciones asépticas. La cantidad necesaria de concentrado de Avtozma (**0,5 ml/kg**) debe ser retirada del vial y colocada en los 50 ml de la bolsa de perfusión. El volumen final debe ser de 50 ml. Para mezclar la solución, invierta suavemente la bolsa de perfusión para evitar la formación de espuma.

Avtozma se suministra en viales de uso único.

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

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Hungria

8. NÚMEROS DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/24/1896/001
EU/1/24/1896/002
EU/1/24/1896/003
EU/1/24/1896/004
EU/1/24/1896/005
EU/1/24/1896/006

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

Fecha de la primera autorización: 14 febrero 2025

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

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

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Avtozma 162 mg solución inyectable en jeringa precargada

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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

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

Excipientes con efecto conocido:

Polisorbato

Cada jeringa precargada de 162 mg contiene 0,2 mg de polisorbato 80.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable en jeringa precargada.

Solución transparente a ligeramente opalescente, incolora a amarilla, con un pH de 5,7-6,3 y una osmolalidad de 280-340 mmol/kg.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Artritis reumatoide (AR)

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

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

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

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

Artritis idiopática juvenil sistémica (AIJs)

Avtozma está indicado para el tratamiento de artritis idiopática juvenil sistémica (AIJs) activa en pacientes desde 1 año de edad y mayores, que no han respondido adecuadamente a tratamientos anteriores con AINEs y corticoides sistémicos. Avtozma puede ser administrado como monoterapia

(en caso de intolerancia a MTX o cuando el tratamiento con MTX no es adecuado) o en combinación con MTX.

Artritis idiopática juvenil poliarticular (AIJp)

Avtozma en combinación con metotrexato (MTX) está indicado para el tratamiento de artritis idiopática juvenil poliarticular (AIJp; factor reumatoide positivo o negativo y oligoartritis extendida) en pacientes de 2 años de edad y mayores, que no han respondido adecuadamente al tratamiento previo con MTX. Avtozma puede ser administrado como monoterapia en caso de intolerancia a MTX o cuando el tratamiento continuado con MTX es inadecuado.

Arteritis de Células Gigantes (ACG)

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

4.2 Posología y forma de administración

La formulación de tocilizumab SC se administra en jeringas precargadas de un solo uso con un dispositivo de seguridad para la aguja. El tratamiento debe ser iniciado por profesionales sanitarios con experiencia en el diagnóstico y el tratamiento de AR, AIJs, AIJp y/o ACG.

La primera inyección debe ser administrada bajo la supervisión de un profesional sanitario cualificado. El paciente o padre/tutor puede autoinyectarse Avtozma solo si el médico determina que es adecuado, el paciente o padre/tutor está de acuerdo en realizar un seguimiento cuando sea necesario y ha sido instruido en la técnica de inyección adecuada.

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

Todos los pacientes tratados con Avtozma deben recibir la Tarjeta de Información para el Paciente.

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

Posología

AR

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

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

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

ACG

La posología recomendada es una dosis de 162 mg por vía subcutánea una vez por semana en combinación con una reducción gradual de glucocorticoides. Se puede usar Avtozma en monoterapia tras la suspensión de los glucocorticoides. Avtozma en monoterapia no debe ser usado para el tratamiento de recaídas agudas (ver sección 4.4).

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

AR y ACG

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

- Enzimas hepáticas fuera de los valores normales

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

- Bajo Recuento Absoluto de Neutrófilos (RAN)

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

Valores de laboratorio (células $\times 10^9/l$)	Acción
RAN > 1	Mantener la dosis.
RAN 0,5 a 1	Interrumpir el tratamiento con Avtozma. Cuando el RAN aumente > $1 \times 10^9/l$ reestablecer el tratamiento con Avtozma administrando una inyección cada dos semanas y aumentarlo a una inyección por semana, si es clínicamente apropiado.
RAN < 0.5	Interrumpir el tratamiento con Avtozma.

- Bajo recuento de plaquetas

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

AR y ACG

Omisión de dosis

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

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada:

No se requiere el ajuste de dosis en pacientes de edad avanzada de > 65 años de edad.

Insuficiencia renal:

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

Insuficiencia hepática:

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

Población Pediátrica

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de la formulación subcutánea de Avtozma en niños desde el nacimiento hasta los menores de 1 año de edad. No hay datos disponibles.

Un cambio en la dosis únicamente se debe justificar por un cambio sustancial en el peso del paciente. Avtozma puede ser utilizado en monoterapia o en combinación con MTX

Pacientes AIJs

En pacientes mayores de 1 año de edad, la dosis recomendada es de 162 mg por vía subcutánea una vez por semana en pacientes con un peso mayor o igual a 30 kg, o de 162 mg por vía subcutánea una vez cada 2 semanas en pacientes con un peso menor de 30 kg.

Los pacientes deben tener un peso mínimo de 10 kg cuando sean tratados con Avtozma subcutáneo.

Pacientes AIJp:

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

Ajustes de dosis si los valores de laboratorio están fuera de los parámetros normales (AIJs y AIJp)

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

- Enzimas hepáticas fuera de los valores normales

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

- Bajo Recuento Absoluto de Neutrófilos (RAN)

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

- Bajo recuento de plaquetas

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

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

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

Los datos disponibles con la formulación IV sugieren que la mejoría clínica se observa dentro de las 12 semanas tras iniciar el tratamiento con tocilizumab. La continuación del tratamiento debe ser

cuidadosamente reconsiderado en un paciente que no muestre ninguna mejoría dentro de este período de tiempo.

Omisión de dosis

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

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

Forma de administración

Avtozma es para uso subcutáneo.

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

La jeringa precargada no se debe agitar.

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

4.3 Contraindicaciones

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

Infecciones graves y activas (ver sección 4.4).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

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

La formulación subcutánea de Avtozma no está indicada para su administración en niños con AIJs con un peso menor de 10 Kg.

Trazabilidad

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

Infecciones

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

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

Tuberculosis

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

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

Reactivación viral

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

Complicaciones de la diverticulitis

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

Reacciones de hipersensibilidad

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

Enfermedad hepática activa e insuficiencia hepática

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

Hepatotoxicidad

Se han notificado frecuentemente elevaciones leves y moderadas transitorias o intermitentes de las transaminasas hepáticas con el tratamiento con tocilizumab (ver sección 4.8). Se observó un aumento de la frecuencia de estas elevaciones cuando se usaron fármacos, los cuales son conocidos por

producir hepatotoxicidad (p. ej., MTX) en combinación con tocilizumab. Se debe considerar realizar otras pruebas hepáticas, incluida bilirrubina, cuando este clínicamente indicado.

Se han observado casos de daño hepático grave inducido por medicamentos, incluyendo fallo hepático agudo, hepatitis e ictericia con tocilizumab (ver sección 4.8). El daño hepático grave ocurrió entre 2 semanas hasta más de 5 años después de iniciar tocilizumab. Se han notificado casos de fallo hepático que han precisado trasplante hepático. Aconseje a los pacientes que soliciten asistencia médica inmediata si experimentan signos y síntomas de fallo hepático.

Se debe tener precaución al valorar el inicio del tratamiento con Avtozma en pacientes con elevación de las transaminasas ALT o AST $> 1,5 \times \text{LSN}$. No se recomienda el tratamiento en pacientes con ALT o AST $> 5 \times \text{LSN}$ al inicio.

En pacientes con AR, ACG, AIJp y AIJs se deben vigilar la ALT /AST cada 4 y 8 semanas los 6 primeros meses de tratamiento y a partir de entonces cada 12 semanas. Para las modificaciones de las dosis basadas en los niveles de transaminasas, incluyendo discontinuación de Avtozma. Ver sección 4.2. En elevaciones de ALT o AST $> 3\text{-}5 \times \text{LSN}$, se debe interrumpir el tratamiento con Avtozma.

Efectos hematológicos

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

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

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

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

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

Parámetros lipídicos

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

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

Trastornos neurológicos

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

Tumores malignos

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

Vacunación

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

Riesgo cardiovascular

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

Combinación con agentes antagonistas del TNF

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

ACG

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

Pacientes con AIJs

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

Excipientes con efecto conocido

Polisorbato

Cada jeringa precargada de 162 mg contiene 0,2 mg de polisorbato 80.

Los polisorbatos pueden causar reacciones alérgicas. Los pacientes con alergia al polisorbato no deben usar este medicamento.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Los ensayos de interacciones se han realizado sólo en adultos.

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

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

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

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

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

Cuando se comienza o se detiene el tratamiento con tocilizumab, se debe vigilar a los pacientes que toman medicamentos que se ajustan individualmente y se metabolizan mediante CYP450, 3A4, 1A2, 2C9 (p. ej., metilprednisolona, dexametasona, (con la posibilidad de padecer el síndrome de abstinencia de los glucocorticoides orales), atorvastatina, antagonistas del canal del calcio, teofilina, warfarina, fenprocumona, fenitoína, ciclosporina o benzodiazepinas), porque puede ser necesario un aumento de dosis para mantener el efecto terapéutico. Dada la larga semivida de eliminación ($t_{1/2}$), el efecto de tocilizumab sobre la actividad del encima CYP450, podría persistir durante varias semanas después de suspender el tratamiento.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

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

Embarazo

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

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

Lactancia

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

Fertilidad

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

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

El perfil de seguridad resultó de la exposición a tocilizumab durante los ensayos clínicos de 4 510 pacientes; la mayoría de estos pacientes estaban participando en ensayos de AR (n=4 009), mientras

que el resto de la experiencia resultó de los ensayos en ACG (n=149), AIJp (n=240) y AIJs (n=112). El perfil de seguridad de tocilizumab permanece similar e indiferenciado en estas indicaciones.

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

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

Tabla con la lista de reacciones adversas

Las RAM procedentes de ensayos clínicos y/o experiencia poscomercialización con tocilizumab de acuerdo a los casos espontáneos, literatura y casos de estudios no intervencionales reportados, están listados en la Tabla 1 y se presentan según la clasificación MedDRA por órganos y sistemas. La correspondiente categoría de frecuencia para cada RAM está basada de la siguiente manera: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1\ 000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1\ 000$) o muy raras ($< 1/10\ 000$). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 1. Lista de las RAFs que se producen en pacientes tratados con tocilizumab.

Sistema de clasificación de órganos MedDRA	Categoría de frecuencia con términos preferidos			
	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raros
Infecciones e infestaciones	Infección de las vías respiratorias superiores	Celulitis, Neumonía, Herpes simple oral, Herpes zoster	Diverticulitis	
Trastornos de la sangre y el sistema linfático		Leucopenia, Neutropenia, Hipofibrinogenemia		
Trastornos del sistema inmunológico				Anafilaxia (mortal) ^{1,2,3}
Trastornos endocrinos			Hipotiroidismo	
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Hipercolesterolemia*		Hipertrigliceridemia	
Trastornos del sistema nervioso		Cefalea, Mareos		
Trastornos oculares		Conjuntivitis		
Trastornos vasculares		Hipertensión		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Tos, Disnea		
Trastornos digestivos		Dolor abdominal, Ulceración oral, Gastritis	Estomatitis, Úlcera gástrica	
Trastornos hepatobiliares				Daño hepático inducido por medicamentos, Hepatitis, Ictericia Muy raros: Fallo hepático

Sistema de clasificación de órganos MedDRA	Categoría de frecuencia con términos preferidos			
	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raros
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Erupción, Prurito, Urticaria		Síndrome de Stevens-Johnson ³
Trastornos renales y del tracto urinario			Nefrolitiasis	
Trastornos Generales y en el lugar de administración		Edema periférico, Reacciones de hipersensibilidad		
Exploraciones complementarias		Elevación de las transaminasas hepáticas, Aumento de peso, Elevación de la bilirrubina total*		

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

¹ Ver sección 4.3

² Ver sección 4.4

³ Esta reacción adversa se identificó por vigilancia post-comercialización, pero se observó en ensayos clínicos controlados. La categoría de frecuencia se estimó utilizando el límite superior del intervalo de confianza del 95% calculado a partir del número total de pacientes expuestos a TCZ en ensayos clínicos.

Uso subcutáneo

AR

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

Reacciones en el lugar de la inyección

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

Anomalías hematológicas:

Neutrófilos

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

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

Plaquetas

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

Elevaciones de las transaminasas hepáticas

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

Parámetros lipídicos

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

AIJs (SC)

El perfil de seguridad de tocilizumab subcutáneo se evaluó en 51 pacientes pediátricos (de 1 año a 17 años de edad) con AIJs. En general, las reacciones adversas en pacientes con AIJs fueron similares en tipo a las observadas en pacientes con RA (ver sección de Efectos Adversos)

Infecciones

La tasa de infección en pacientes con AIJs tratados con tocilizumab SC fue comparable con la tasa de infección en pacientes con AIJs tratados con tocilizumab IV.

Reacciones en el lugar de la inyección

En el estudio SC (WA28118), un total de 41,2% (21/51) de los pacientes con AIJs experimentaron RLI con tocilizumab SC. Las RLI más frecuentes fueron eritema, prurito, dolor e hinchazón en el lugar de la inyección. La mayoría de las RLI notificadas fueron de Grado 1 y ninguna RLI notificada fue grave ni requirieron la retirada del tratamiento o la interrupción de la dosis.

Anomalías en los valores de laboratorio

En el estudio SC (WA28118) abierto, de 52 semanas, se produjo una disminución del recuento de neutrófilos inferior a 1×10^9 /L en el 23,5% de los pacientes tratados con tocilizumab SC. Se produjo un descenso del recuento de plaquetas por debajo de 100×10^3 / μ L en el 2% de los pacientes tratados con tocilizumab SC. Se produjo una elevación la ALT o la AST de ≥ 3 x LSN en un 9,8% y un 4,0% de los pacientes tratados con tocilizumab SC, respectivamente.

Parámetros lipídicos

En el estudio SC (WA28118) abierto, de 52 semanas, el 23,4% y el 35,4% de los pacientes experimentaron una elevación posbasal de su valor de colesterol LDL a ≥ 130 mg/dl y un valor de colesterol total de ≥ 200 mg/dl, respectivamente, en cualquier momento del estudio.

AIJp (SC)

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

Infecciones

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

Reacciones en el lugar de la inyección

Un total de 28,8% (15/52) de los pacientes con AIJp experimentaron RLI con tocilizumab SC. Estas RLI ocurrieron en un 44% de los pacientes con peso ≥ 30 kg en comparación con un 14,8% en pacientes con peso por debajo de los 30 kg. Las RLI más frecuentes fueron eritema, hinchazón,

hematoma, dolor y prurito en el lugar de la inyección. Todas las RLI notificadas no fueron eventos graves, Grado 1, y ninguna de las RLI requirió la retirada del tratamiento o la interrupción de la dosis.

Anomalías en los valores de laboratorio

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

Parámetros lipídicos

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

ACG (SC)

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

Infecciones

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

Reacciones en el lugar de inyección

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

Anomalías hematológicas:

Neutrófilos

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

Plaquetas

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

Elevaciones de las transaminasas hepáticas

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

Parámetros lipídicos

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

Vía intravenosa

AR

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

La población control total incluye a todos los pacientes de las fases doble ciego de cada ensayo principal desde la randomización hasta el primer cambio en la pauta posológica de tratamiento o bien al alcanzar los dos años. El periodo doble ciego controlado fue de 6 meses en cuatro ensayos y de hasta 2 años en un ensayo. En los ensayos doble ciego controlados, 774 pacientes recibieron tocilizumab a una dosis de 4 mg/kg en combinación con MTX, 1870 pacientes recibieron tocilizumab a una dosis de 8 mg/kg en combinación con MTX u otros FAMEs y 288 pacientes recibieron tocilizumab a una dosis de 8 mg/kg en monoterapia.

La población expuesta total a largo plazo incluye a todos los pacientes que recibieron al menos una dosis de tocilizumab bien en el periodo doble ciego controlado o en la fase abierta de los estudios de extensión. De los 4009 pacientes expuestos, 3577 recibieron tratamiento durante al menos 6 meses, 3296 durante al menos 1 año, 2806 recibieron tratamiento durante al menos 2 años y 1222 durante 3 años.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Infecciones

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

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

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

Enfermedad pulmonar intersticial

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

Perforación gastrointestinal

Durante 6 meses de ensayos clínicos controlados, la tasa global de perforaciones gastrointestinales fue de 0,26 acontecimientos por 100 pacientes-años en tratamiento con tocilizumab. En la población expuesta a largo plazo la tasa global de perforaciones gastrointestinales fue 0,28 acontecimientos por 100 pacientes-años. Las notificaciones de perforación gastrointestinal con tocilizumab fueron

comunicadas inicialmente como complicaciones de la diverticulitis, tales como peritonitis purulenta generalizada, perforación gastrointestinal inferior, fístulas y abscesos.

Reacciones relacionadas con la perfusión

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

La tasa de reacciones anafilácticas (que se produjeron en un total de 6/3 778 pacientes, 0,2 %) fue varias veces más elevada con la dosis de 4 mg/kg que con la de 8 mg/kg. Se notificaron reacciones de hipersensibilidad clínicamente significativas asociadas a tocilizumab y que precisaron suspensión del tratamiento en un total de 13 de 3 778 pacientes (0,3 %) tratados con tocilizumab durante los ensayos clínicos controlados y abiertos. Estas reacciones se observaron generalmente de la segunda a la quinta perfusión de tocilizumab (ver sección 4.4). Se ha notificado una reacción de anafilaxia mortal durante el tratamiento con tocilizumab después de la autorización de comercialización (ver sección 4.4).

Anomalías hematológicas:

Neutrófilos

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

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

Plaquetas

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

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

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

Elevaciones de las transaminasas hepáticas

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

La adición de fármacos potencialmente hepatotóxicos (p. ej., MTX) a la monoterapia con tocilizumab produjo aumento de la frecuencia de estas elevaciones. Se observaron elevaciones de ALT/AST $> 5 \times LSN$ en el 0,7 % de los pacientes en monoterapia con tocilizumab y en el 1,4 % de los pacientes con tocilizumab más FAMEs, la mayoría de los cuales abandonaron de forma permanente el tratamiento con tocilizumab. Durante un periodo controlado doble ciego la incidencia de niveles de bilirrubina

indirecta por encima del límite superior normal, obtenidos como un parámetro de rutina de laboratorio, es de 6,2 % en pacientes tratados con 8 mg/kg de tocilizumab + FAMEs. Un total de 5,8 % de pacientes sufrieron una elevación de los niveles de bilirrubina indirecta de > 1 a 2 x LSN y 0,4 % tuvieron una elevación de > 2 x LSN.

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

Parámetros lipídicos

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

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

Tumores malignos

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

Reacciones Cutáneas

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

Inmunogenicidad

Durante el tratamiento con tocilizumab se pueden desarrollar anticuerpos anti-tocilizumab. Se puede observar una correlación entre el desarrollo de anticuerpos y la respuesta clínica o los efectos adversos.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

4.9 Sobredosis

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

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

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

Avtozma es un medicamento biosimilar. La información detallada sobre este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>.

Mecanismo de acción

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

Efectos farmacodinámicos

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

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

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

Uso subcutáneo

AR

Eficacia clínica

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

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

Respuesta clínica

El ensayo SC-I evalúa a pacientes con artritis reumatoide activa de moderada a grave que tuvieron una respuesta clínica inadecuada a las terapias reumatológicas existentes, incluyendo uno o más FAMEs donde aproximadamente el 20 % tuvieron una historia de respuesta inadecuada a al menos un

inhibidor del TNF. En SC-I, 1262 pacientes fueron aleatorizados 1:1 para recibir 162 mg de tocilizumab subcutáneo una vez por semana u 8 mg/kg de tocilizumab intravenoso cada cuatro semanas en combinación con FAMEs no biológicos. La variable principal en el ensayo fue la diferencia en la proporción de pacientes que consiguieron una respuesta ACR20 a la semana 24. Los resultados del ensayo SC-I se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2. Respuestas ACR en el ensayo SC-I (% pacientes) a la semana 24

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

TCZ = tocilizumab

a = población por protocolo

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

Respuesta radiográfica

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

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

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

Resultados relacionados con la salud y la calidad de vida

En el ensayo SC-I, la disminución media en HAQ-DI desde el inicio a la semana 24 fue 0,6 tanto en el brazo de tocilizumab subcutáneo como en brazo de tocilizumab intravenoso. La proporción de pacientes que consiguieron una mejoría clínicamente relevante en HAQ-DI a la semana 24 (cambio

desde el inicio de $\geq 0,3$ unidades) fue también comparable en ambos brazos, 65,2 % en el subcutáneo frente a 67,4 % en el intravenoso, con una diferencia ponderada en proporciones de -2,3 % (95 % IC- 8,1; 3,4). Para SF 36, el cambio medio desde el inicio hasta la semana 24 en el valor del componente mental fue de 6,22 para el brazo subcutáneo y de 6,54 para el brazo intravenoso, y para el valor del componente físico fue también similar en ambos brazos 9,49 para el brazo subcutáneo y 9,65 para el brazo intravenoso.

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

AIJs (SC)

Eficacia clínica

Se realizó un estudio (WA28118) PK/PD y de seguridad de 52 semanas, abierto, multicéntrico en pacientes pediátricos con AIJs, de 1 a 17 años de edad, para determinar la dosis subcutánea de tocilizumab adecuada que lograra unos perfiles PK/PD y de seguridad comparables a la administración por vía IV.

Los pacientes elegibles recibieron tocilizumab dosificado según el peso corporal (PC), en pacientes que pesan ≥ 30 kg (n= 26) se les administró una dosis de 162 mg de tocilizumab cada semana (QW) y en pacientes que pesan menos de 30 kg (n= 25) se les administró una dosis de 162 mg de tocilizumab cada 10 días (Q10D;n=8) o cada 2 semanas (Q2W) durante 52 semanas. De estos 51 pacientes, 26 (51%) no habían recibido tratamiento previo con tocilizumab y 25 (49%) habían recibido tocilizumab IV y se cambiaron a tocilizumab SC al inicio del estudio.

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

AIJp (SC)

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

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

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

Los resultados exploratorios de eficacia demostraron que tocilizumab SC mejoró la mediana de la Puntuación de Actividad de la Enfermedad de Artritis Juvenil (JADAS) -71 para los pacientes que no habían recibido tratamiento previo con tocilizumab y la mediana JADAS-71 se mantuvo a lo largo de

todo el estudio en los pacientes que pasaron del tratamiento con tocilizumab IV al tratamiento con tocilizumab SC en ambos grupos de peso corporal (por debajo de 30 kg y ≥ 30 kg).

ACG (SC)

Eficacia clínica

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

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

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

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

La duración del tratamiento con glucocorticoides durante el cribado y antes del inicio de la administración del tratamiento con tocilizumab (o placebo), fue similar en los 4 grupos de tratamiento (ver Tabla 3).

Tabla 3. Duración del tratamiento con corticosteroides durante la visita de selección en el ensayo WA28119

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

Se alcanzó el objetivo de eficacia primario del ensayo, evaluado por la proporción de pacientes que lograron la remisión sostenida libre de esteroides en la semana 52, comparando el grupo de pacientes tratados con tocilizumab más 26 semanas de reducción gradual de prednisona con el grupo de pacientes tratados con placebo más 26 semanas de reducción gradual de prednisona (ver Tabla 4).

Se alcanzó el objetivo de eficacia secundario del ensayo, también basado en la proporción de pacientes que lograron la remisión sostenida libre de esteroides en la semana 52, comparando tocilizumab más 26 semanas de reducción gradual de prednisona con placebo más 52 semanas de reducción gradual de prednisona, (ver Tabla 4).

Se observó un efecto estadísticamente significativo superior a favor de tocilizumab sobre placebo en el logro de la remisión sostenida libre de esteroides en la semana 52 en el grupo de tocilizumab más 26

semanas de reducción gradual de prednisona comparado con los grupos de placebo más 26 semanas de reducción gradual de prednisona, y con placebo más 52 semanas de reducción gradual de prednisona.

El porcentaje de pacientes que alcanzan la remisión sostenida en la semana 52, se muestran en la Tabla 4.

Variables secundarias

La evaluación del tiempo hasta el primer brote de ACG mostró un riesgo significativamente menor de brote para el grupo semanal de tocilizumab subcutáneo en comparación con los grupos de placebo más 26 semanas y placebo más 52 semanas de reducción gradual de prednisona; y para el grupo de tocilizumab subcutáneo bisemanal comparado con placebo más 26 semanas de reducción gradual de prednisona (cuando se comparó con un nivel de significación de 0,01). La dosis semanal subcutánea de tocilizumab también mostró una disminución clínicamente significativa en el riesgo de brote comparado con placebo más 26 semanas de reducción gradual de prednisona en pacientes que entraron en el ensayo con ACG recurrente, así como aquellos con enfermedad de inicio reciente (ver Tabla 4).

Dosis acumulada de glucocorticoides

La dosis acumulada de prednisona en la semana 52 fue significativamente menor en los dos grupos de dosis de tocilizumab en comparación con los dos grupos de placebo (ver Tabla 4). En un análisis separado de los pacientes que recibieron tratamiento de rescate con prednisona para tratar el brote de ACG durante las primeras 52 semanas, la dosis acumulativa de prednisona varió mucho. Las dosis medias de rescate para los pacientes de los grupos de administración de tocilizumab semanal y bisemanal fueron 3 129,75 mg y 3 847 mg, respectivamente. Ambas considerablemente más bajas que en el grupo de placebo más 26 semanas de reducción gradual de prednisona y el grupo de placebo más 52 semanas de reducción gradual de prednisona, 4 023,5 mg y 5 389,5 mg, respectivamente.

Tabla 4. Resultados de eficacia del ensayo WA28119

	Placebo + 26 semanas de reducción gradual de prednisona N=50	Placebo + 52 semanas de reducción gradual de prednisona N=51	Tocilizumab 162 mg SC semanal + 26 semanas de reducción gradual de prednisona N=100	Tocilizumab 162 mg SC bisemanal + 26 semanas de reducción gradual de prednisona N=49
Objetivo primario				
****Remisión mantenida (grupos Tocilizumab vs Placebo+26)				
Respondedores en la Semana 52, n (%)	7 (14 %)	9 (17,6 %)	56 (56 %)	26 (53,1 %)
Diferencia de proporciones no ajustadas (IC 99,5 %)	N/A	N/A	42 %* (18,00; 66,00)	39,06 %* (12,46; 65,66)
Objetivo secundario principal				
Remisión mantenida (grupos Tocilizumab vs Placebo+52)				
Respondedores en la Semana 52, n (%)	7 (14 %)	9 (17,6 %)	56 (56 %)	26 (53,1 %)
Diferencia de proporciones no ajustadas (IC 99,5 %)	N/A	N/A	38,35 %* (17,89; 58,81)	35,41 %** (10,41; 60,41)

	Placebo + 26 semanas de reducción gradual de prednisona N=50	Placebo + 52 semanas de reducción gradual de prednisona N=51	Tocilizumab 162 mg SC semanal + 26 semanas de reducción gradual de prednisona N=100	Tocilizumab 162 mg SC bisemanal + 26 semanas de reducción gradual de prednisona N=49
Otros objetivos secundarios				
Tiempo hasta el primer brote ¹ de ACG (grupos Tocilizumab vs Placebo+26) HR (IC 99 %)	N/A	N/A	0,23* (0,11; 0,46)	0,28** (0,12; 0,66)
Tiempo hasta el primer brote ¹ de ACG (grupos Tocilizumab vs Placebo+52) HR (IC 99 %)	N/A	N/A	0,39** (0,18; 0,82)	0,48 (0,20; 1,16)
Tiempo hasta el primer brote ¹ de ACG (Pacientes recurrentes; grupos Tocilizumab vs Placebo +26) HR (IC 99%)	N/A	N/A	0,23*** (0,09; 0,61)	0,42 (0,14; 1,28)
Tiempo hasta el primer brote ¹ de ACG (Pacientes recurrentes; grupos Tocilizumab vs Placebo + 52) HR (IC 99%)	N/A	N/A	0,36 (0,13; 1,00)	0,67 (0,21; 2,10)
Tiempo hasta el primer brote ¹ de ACG (Casos de nueva aparición; grupos Tocilizumab vs Placebo +26) HR (IC 99%)	N/A	N/A	0,25*** (0,09; 0,70)	0,20*** (0,05; 0,76)
Tiempo hasta el primer brote ¹ de ACG (Casos de nueva aparición; grupos Tocilizumab vs Placebo + 52) HR (IC 99%)	N/A	N/A	0,44 (0,14; 1,32)	0,35 (0,09; 1,42)
<i>Dosis acumulada de glucocorticoides (mg)</i>				
<i>mediana en la Semana 52 (grupos Tocilizumab vs Placebo+26²)</i>	3.296,00	N/A	1.862,00*	1.862,00*
<i>mediana en la Semana 52 (grupos Tocilizumab vs Placebo +52²)</i>	N/A	3.817,50	1.862,00*	1.862,00*
Objetivos exploratorios				
Tasa de recaída anual, Semana 52 [§]	1,74 (2,18)	1,30 (1,84)	0,41 (0,78)	0,67 (1,10)
Media (DE)				

* p<0,0001

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

***valor p descriptivo <0,005

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

Remisión: ausencia de brote y normalización del PCR

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

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

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

[§] no se ha realizado análisis estadístico

N/A= No aplica

HR = Hazard Ratio

IC = Intervalo de Confianza

Resultados de calidad de vida

En el ensayo WA28119, los resultados de SF-36 se separaron en el resumen de las puntuaciones del componente físico y mental (PCS y MCS, respectivamente). El cambio de la PCS más importante desde el inicio hasta la semana 52 fue mayor (mostrando más mejoría) en los grupos semanal y bisemanal de administración de tocilizumab [4,10; 2,76; respectivamente] que en los dos grupos de

administración de placebo [placebo más 26 semanas; -0,28, placebo más 52 semanas; -1,49], a pesar de que la sola comparación entre tocilizumab semanal más 26 semanas de reducción gradual de prednisona y placebo más 52 semanas de reducción gradual de prednisona (5,59; IC 99 %: 8,6; 10,32) ya mostraron una diferencia estadísticamente significativa ($p=0,0024$). Para MCS, el cambio más importante desde el inicio a la semana 52 en los grupos semanal y bisemanal de administración de tocilizumab [7,28; 6,12; respectivamente] fueron mayores que el grupo de placebo más 52 semanas de reducción gradual de prednisona [2,84] (aunque las diferencias no fueron estadísticamente significativas [$p=0,0252$ para el grupo semanal, $p=0,1468$ para el grupo bisemanal] y fue similar para el grupo de administración de placebo más 26 semanas de reducción gradual de prednisona [6,67].

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

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

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

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

Vía intravenosa

AR

Eficacia clínica

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

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

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

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

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

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

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

Respuesta clínica

En todos los ensayos, los pacientes tratados con tocilizumab 8 mg/kg tuvieron unas tasas de respuesta en ACR 20, 50 y 70 significativamente mayores a los 6 meses que los controles (ver Tabla 5). En el ensayo I, se demostró la superioridad de tocilizumab 8 mg/kg frente al comparador activo MTX.

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

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

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

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

Tabla 5. Respuestas ACR en ensayos controlados con placebo / MTX / FAMEs (Porcentaje de pacientes)

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

TCZ -Tocilizumab

MTX - Metotrexato

PBO -Placebo

FAME - Fármaco Antirreumático Modificador de la Enfermedad

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

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

Respuesta clínica mayor

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

Respuesta radiográfica

En el ensayo II, en pacientes con una respuesta inadecuada a MTX, se evaluó radiográficamente la inhibición del daño articular estructural y se expresó como un cambio en la escala de Sharp modificada y sus componentes, la puntuación de erosión y la puntuación de estrechamiento del espacio articular. Se demostró inhibición del daño estructural articular con una progresión radiográfica significativamente menor en los pacientes que recibieron tocilizumab en comparación con el control (ver Tabla 6).

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

Tabla 6. Cambios radiográficos medios en 52 semanas en el ensayo II

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

PBO -Placebo

MTX - Metotrexato

TCZ - Tocilizumab

EEA - Estrechamiento del espacio articular

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

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

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

Resultados relacionados con la salud y la calidad de vida

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

Niveles de hemoglobina

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

Tocilizumab versus adalimumab en monoterapia

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

Se observó un efecto de tratamiento superior, estadísticamente significativo de tocilizumab sobre adalimumab, en el control de la actividad de la enfermedad, desde el valor basal a la semana 24, para la variable primaria cambio en DAS28 y para todas las variables secundarias (ver Tabla 7).

Tabla 7: Resultados de eficacia para el ensayo VI (WA19924)

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

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

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

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

5.2 Propiedades farmacocinéticas

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

AR

Vía intravenosa

Se determinó la farmacocinética de tocilizumab usando un análisis de farmacocinética de poblaciones en una base de datos compuesta por 3552 pacientes con artritis reumatoide tratados con una perfusión de una hora de 4 u 8 mg/kg de tocilizumab cada 4 semanas durante 24 semanas o con 162 mg de tocilizumab administrados por vía subcutánea una vez por semana o cada dos semanas durante 24 semanas.

Los siguientes parámetros son válidos para una dosis de 8 mg/kg de tocilizumab administrados cada 4 semanas: los valores medios previstos ($\pm$ DE) en equilibrio fueron de Área bajo la curva (AUC) = $38\,000 \pm 13\,000 \text{ h} \cdot \mu\text{g/ml}$, Concentración mínima ($C_{\min}$) = $15,9 \pm 13,1 \mu\text{g/ml}$ y Concentración máxima ($C_{\max}$) = $182 \pm 50,4 \mu\text{g/ml}$ de tocilizumab. Los cocientes de acumulación para AUC y $C_{\max}$ fueron pequeños, de 1,32 y 1,09, respectivamente. El cociente de acumulación fue mayor para la $C_{\min}$ (2,49), lo que era esperado de acuerdo con la contribución del aclaramiento no lineal a concentraciones menores. Se alcanzó el equilibrio después de la primera administración para la $C_{\max}$ y después de 8 y 20 semanas para el AUC y la $C_{\min}$, respectivamente. El área bajo la curva (AUC), $C_{\min}$ y $C_{\max}$ de tocilizumab aumentó con el aumento del peso corporal. En un peso corporal $\geq 100 \text{ kg}$, los valores medios previstos ($\pm$ DE) en equilibrio de AUC, $C_{\min}$ y $C_{\max}$ de tocilizumab fueron $50\,000 \pm 16\,800 \mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$, $24,4 \pm 17,5 \mu\text{g/ml}$, y $226 \pm 50,3 \mu\text{g/ml}$, respectivamente, los cuales son mayores que los valores de exposición media de los pacientes (es decir, cualquier peso corporal) indicados anteriormente. La curva dosis-respuesta para tocilizumab se allana a mayor exposición, resultando en una menor ganancia de eficacia por cada aumento incremental en la concentración de tocilizumab, de manera que no se demostraron incrementos de eficacia clínicamente significativos en pacientes tratados con $> 800 \text{ mg}$ de tocilizumab. Por lo tanto, no se recomienda dosis de tocilizumab superiores a 800 mg en perfusión (ver sección 4.2).

Distribución

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

Eliminación

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

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

Linealidad

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

Uso subcutáneo

La farmacocinética de tocilizumab se determinó usando un análisis farmacocinético poblacional de una base de datos compuesta de 3552 pacientes con AR tratados con 162 mg vía subcutánea cada semana, 162 mg vía subcutánea cada dos semanas, y ó 4 u 8 mg/kg vía intravenosa cada 4 semanas durante 24 semanas.

Los parámetros farmacocinéticos de tocilizumab no cambiaron con el tiempo. Para la dosis de 162 mg cada semana, los valores medios previstos ($\pm$ DE) en equilibrio, del área bajo la curva (AUC) semana 1, $C_{\min}$ y $C_{\max}$ de tocilizumab fueron $7970 \pm 3432 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$, $43,0 \pm 19,8 \mu\text{g}/\text{ml}$, y $49,8 \pm 21,0 \mu\text{g}/\text{ml}$, respectivamente. El cociente de acumulación para AUC, $C_{\min}$, y $C_{\max}$ fueron 6,32; 6,30; 5,27, respectivamente. El estado estacionario se alcanzó después de 12 semanas para AUC, $C_{\min}$ y $C_{\max}$.

Para la dosis de 162 cada dos semanas, los valores medios previstos ($\pm$ DE) en equilibrio, del área bajo la curva (AUC) semana 2, $C_{\min}$ y $C_{\max}$ de tocilizumab fueron $3430 \pm 2660 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$, $5,7 \pm 6,8 \mu\text{g}/\text{ml}$, y $13,2 \pm 8,8 \mu\text{g}/\text{ml}$ respectivamente. El cociente de acumulación para AUC, $C_{\min}$ y $C_{\max}$ fueron 2,67; 6,02 y 2,12, respectivamente. El estado estacionario se alcanzó después de 12 semanas para AUC y $C_{\min}$, y después de 10 semanas para $C_{\max}$.

Absorción

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

Eliminación

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

AIJs

Uso subcutáneo

En pacientes con AIJs la farmacocinética de tocilizumab se caracterizó en un análisis farmacocinético poblacional que incluyó 140 pacientes que fueron tratados con una dosis de 8 mg/kg por vía IV cada 2 semanas (en pacientes con un peso ≥ 30 kg), 12 mg/kg por vía IV cada 2 semanas (en pacientes con un

peso inferior a 30 kg), 162 mg por vía SC cada semana (pacientes con un peso corporal ≥ 30 kg), 162 mg SC cada 10 días o cada 2 semanas (en pacientes con un peso inferior a 30 kg).

No se disponen de datos suficientes sobre las exposiciones posteriores a la administración subcutánea de tocilizumab en pacientes con AIJs menores de 2 años de edad con un peso corporal inferior a 10 kg. Los pacientes con AIJs deben tener un peso corporal mínimo de 10 kg cuando reciben tocilizumab subcutánea (ver sección 4.2).

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

Parámetros PK de tocilizumab	162 mg QW ≥ 30 kg	162 mg Q2W inferior a 30 kg
C _{max} (µg/ml)	99,8 $\pm$ 46,2	134 $\pm$ 58,6
C _{min} (µg/ml)	79,2 $\pm$ 35,6	65,9 $\pm$ 31,3
C _{media} (µg/ml)	91,3 $\pm$ 40,4	101 $\pm$ 43,2
C _{max} Acumulada	3,66	1,88
C _{min} Acumulada	4,39	3,21
C _{media} Acumulada o AUC _τ *	4,28	2,27

*τ = 1 semana o 2 semanas para los dos regímenes SC

Después de la dosificación SC, aproximadamente el 90% del estado estacionario se alcanzó en la semana 12 para ambos regímenes QW y Q2W de 162 mg SC.

Absorción

En pacientes con AIJs después de la administración de la dosis SC, la vida media de absorción fue de aproximadamente 2 días, y la biodisponibilidad en la formulación SC en pacientes con AIJs fue del 95%.

Distribución

En pacientes pediátricos con AIJs, el volumen central de distribución fue de 1,87 l, el volumen periférico de distribución fue de 2,14 l, resultando en un volumen de distribución en estado estacionario de 4,01 l.

Eliminación

El aclaramiento total de tocilizumab fue dependiente de la concentración y es la suma del aclaramiento lineal y el no lineal. El aclaramiento lineal se estimó como parámetro en el análisis farmacocinético de poblaciones y fue de 5,7 ml/h en pacientes pediátricos con artritis idiopática juvenil sistémica.

Después de la administración subcutánea, la t_{1/2} efectiva de tocilizumab en pacientes con AIJs es de hasta 14 días para ambos regímenes QW y Q2Q de 162 mg durante un intervalo de dosis en estado estacionario.

AIJp

Uso subcutáneo

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

Tabla 9. Valores medios previstos $\pm$ DE de los parámetros PK en estado estacionario después de la administración de la dosis SC en pacientes con AIJp

Parámetros PK de tocilizumab	162 mg Q2W ≥ 30 kg	162 mg Q3W inferior a 30 kg
C _{max} (µg/ml)	29,4 $\pm$ 13,5	75,5 $\pm$ 24,1
C _{min} (µg/ml)	11,8 $\pm$ 7,08	18,4 $\pm$ 12,9
C _{media} (µg/ml)	21,7 $\pm$ 10,4	45,5 $\pm$ 19,8

Parámetros PK de tocilizumab	162 mg Q2W $\geq$ 30 kg	162 mg Q3W inferior a 30 kg
C_{max} acumulada	1,72	1,32
C_{min} acumulada	3,58	2,08
C_{media} acumulada o AUC_{τ} *	2,04	1,46

* τ = 2 semanas o 3 semanas para las dos pautas posológicas SC, respectivamente

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

Absorción

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

Distribución

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

Eliminación

Los resultados del análisis PK poblacional en pacientes con AIJp confirmaron que el tamaño corporal impacta en el aclaramiento lineal, por lo que debe tenerse en cuenta la dosificación en base al peso corporal (ver Tabla 9).

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

El aclaramiento lineal se estimó como parámetro en el análisis farmacocinético de poblaciones y fue de 6,25 ml/h. El aclaramiento no lineal dependiente de la concentración desempeña un papel importante a concentraciones bajas de tocilizumab. Una vez saturada la vía de aclaramiento no lineal, a concentraciones mayores de tocilizumab, la eliminación viene determinada fundamentalmente por el aclaramiento lineal.

ACG

Vía subcutánea

La PK de tocilizumab en pacientes con ACG se determinó usando un modelo PK de población a partir de un conjunto de datos de análisis compuesto por 149 pacientes con ACG tratados con una dosis de 162 mg por vía subcutánea cada semana o con una dosis de 162 mg por vía subcutánea cada dos semanas. El modelo desarrollado tenía la misma estructura que el modelo de población PK desarrollado anteriormente basado en datos de pacientes con AR (ver Tabla 10).

Tabla 10. Parámetros medios predictivos PK en estado estacionario $\pm$ DE después de la dosificación por vía subcutánea en ACG

Parámetros PK tocilizumab	Vía Subcutánea	
	162 mg cada dos semanas	162 mg semanales
C_{max} (μ g/mL)	19,3 $\pm$ 12,8	73 $\pm$ 30,4
C_{min} (μ g/mL)	11,1 $\pm$ 10,3	68,1 $\pm$ 29,5
C_{media} (μ g/mL)	16,2 $\pm$ 11,8	71,3 $\pm$ 30,1
C_{max} acumulada	2,18	8,88

Parámetros PK tocilizumab	Vía Subcutánea	
	162 mg cada dos semanas	162 mg semanales
C _{min} acumulada	5,61	9,59
C _{media} acumulada o AUC _τ *	2,81	10,91

*τ = 2 semanas o 1 semana para los dos regímenes SC

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

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

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

Absorción

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

Distribución

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

Eliminación

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

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

Poblaciones especiales

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

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

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

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

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

Los resultados del análisis PK poblacional en pacientes con AIJs y AIJp confirmaron que el tamaño corporal es la única covariable que tiene un impacto apreciable en la PK de tocilizumab incluyendo la eliminación y la absorción, por lo que debe tenerse en cuenta la dosificación en base al peso corporal (ver Tablas 8 y 9).

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

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

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

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

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

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

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

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

L-histidina
Monohidrocloreto de L-histidina monohidrato
L-treonina
L-metionina
Polisorbato 80
Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

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

6.3 Período de validez

4 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2°C – 8°C). No congelar. Una vez fuera de la nevera, la jeringa precargada se puede conservar hasta 3 semanas a una temperatura igual o inferior a 30°C. Si es necesario, la jeringa precargada puede devolverse al refrigerador una vez dentro de estas 3 semanas y conservarse refrigerada hasta la fecha de vencimiento. La jeringa precargada debe desecharse si no se utiliza dentro del período de 3 semanas.

Mantener las jeringas precargadas en el embalaje exterior para proteger de la luz y la humedad.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Solución de 0,9 ml en una jeringa precargada (vidrio tipo I) con una aguja fija. La jeringa está cerrada por un protector de aguja rígido (goma de poliisopreno y polipropileno) y un émbolo elastomérico estéril recubierto con fluorotec (con silicona).

La jeringa precargada de Avtozma para uso por el paciente está disponible en envases que contienen:

- 1 jeringa precargada
- 2 jeringas precargadas
- 4 jeringas precargadas
- 12 (3 envases de 4) jeringas precargadas (envases múltiples)

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Avtozma se suministra en jeringas precargadas de un solo uso, equipadas en un dispositivo de seguridad para la aguja. Una vez fuera de la nevera, la jeringa precargada debe alcanzar la temperatura ambiente (de 18 °C a 28 °C) esperando 30 minutos, antes de la inyección de Avtozma. La jeringa precargada no se debe agitar.

Después de retirar el tapón, la inyección se debe utilizar dentro de los 5 minutos siguientes, para evitar que el medicamento se seque y bloquee la aguja. Si la jeringa precargada no se utiliza dentro de los 5 minutos siguientes a retirar el tapón, se debe eliminar en un contenedor para objetos punzantes y utilizar una nueva jeringa precargada.

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

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

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

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

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Hungría

8. NÚMEROS DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/24/1896/007
EU/1/24/1896/008
EU/1/24/1896/009
EU/1/24/1896/013

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

Fecha de la primera autorización: 14 febrero 2025

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

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

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Avtozma 162 mg solución inyectable en pluma precargada

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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

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

Excipientes con efecto conocido:

Polisorbato

Cada pluma precargada de 162 mg contiene 0,2 mg de polisorbato 80.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable en pluma precargada. Solución transparente a ligeramente opalescente, incolora a amarilla, con un pH de 5,7-6,3 y una osmolalidad de 280-340 mmol/kg.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Artritis reumatoide (AR)

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

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

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

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

Artritis idiopática juvenil sistémica (AIJs)

Avtozma está indicado para el tratamiento de artritis idiopática juvenil sistémica (AIJs) activa en pacientes de 12 años de edad y mayores, que no han respondido adecuadamente a tratamientos anteriores con AINEs y corticoides sistémicos (ver Sección 4.2).

Avtozma puede ser administrado como monoterapia (en caso de intolerancia a MTX o cuando el tratamiento con MTX no es adecuado) o en combinación con MTX

Artritis idiopática juvenil poliarticular (AIJp)

Avtozma en combinación con metotrexato (MTX) está indicado para el tratamiento de artritis idiopática juvenil poliarticular (AIJp; factor reumatoide positivo o negativo y oligoartritis extendida) en pacientes de 12 años de edad y mayores, que no han respondido adecuadamente al tratamiento previo con MTX (ver Sección 4.2).

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

Arteritis de Células Gigantes (ACG)

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

4.2 Posología y forma de administración

La formulación de tocilizumab SC se administra en plumas precargadas de un solo uso. El tratamiento debe ser iniciado por profesionales sanitarios con experiencia en el diagnóstico y el tratamiento de AR, AIJs, AIJp y/o ACG. La pluma precargada no debe usarse para tratar a pacientes pediátricos <12 años de edad dado que existe el riesgo potencial de inyección intramuscular por tener una capa más delgada de tejido subcutáneo.

La primera inyección debe realizarse bajo la supervisión de un profesional sanitario cualificado. El paciente o sus padres/cuidadores pueden inyectar Avtozma sólo si el médico determina que es apropiado y que el paciente o sus padres/cuidadores están de acuerdo en seguir control médico necesario y han sido entrenados apropiadamente en la técnica de inyección.

Los pacientes que cambian de tratamiento con tocilizumab IV a administración SC deben recibir la primera dosis SC en el momento de la siguiente dosis IV programada bajo la supervisión de un profesional sanitario cualificado.

Todos los pacientes tratados con Avtozma deben recibir la Tarjeta de Información para el Paciente.

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

Posología

AR

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

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

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

ACG

La posología recomendada es una dosis de 162 mg por vía subcutánea una vez por semana en combinación con una reducción gradual de glucocorticoides. Se puede usar Avtozma en monoterapia tras la suspensión de los glucocorticoides. Avtozma en monoterapia no debe ser usado para el tratamiento de recaídas agudas (ver sección 4.4).

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

AR y ACG

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

- Enzimas hepáticas fuera de los valores normales

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

- Bajo Recuento Absoluto de Neutrófilos (RAN)

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

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

- Bajo recuento de plaquetas

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

< 50	Interrumpir el tratamiento con Avtozma.
------	---

AR y ACG

Omisión de dosis

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

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada:

No se requiere el ajuste de dosis en pacientes de edad avanzada de >65 años de edad.

Insuficiencia renal:

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

Insuficiencia hepática:

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

Población Pediátrica

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

Un cambio de dosis sólo debe basarse en un cambio consistente en el peso corporal del paciente a lo largo del tiempo. Avtozma se puede usar solo ó en combinación con MTX.

Pacientes AIJs

En pacientes mayores de 12 años de edad, la dosis recomendada es de 162 mg por vía subcutánea una vez por semana en pacientes con un peso mayor o igual a 30 kg, o de 162 mg por vía subcutánea una vez cada 2 semanas en pacientes con un peso menor de 30 kg.

La pluma precargada no debe usarse para tratar pacientes pediátricos <12 años de edad.

Los pacientes deben tener un peso mínimo de 10 kg cuando sean tratados con Avtozma subcutáneo.

Pacientes AIJp:

La posología recomendada en pacientes mayores de 12 años de edad, es de 162 mg por vía subcutánea una vez cada 2 semanas en pacientes con un peso mayor o igual a 30 kg, o de 162 mg por vía subcutánea una vez cada 3 semanas en pacientes con un peso menor de 30 kg.

La pluma precargada no debe usarse para tratar pacientes pediátricos < 12 años de edad.

Ajustes de dosis si los valores de laboratorio están fuera de los parámetros normales (AIJs y AIJp)

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

- Enzimas hepáticas fuera de los valores normales

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

- Bajo Recuento Absoluto de Neutrófilos (RAN)

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

- Bajo recuento de plaquetas

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

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

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

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

Omisión de dosis

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

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

Forma de administración

Avtozma es para uso subcutáneo.

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

La pluma precargada no se debe agitar.

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

4.3 Contraindicaciones

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

Infecciones graves y activas (ver sección 4.4).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

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

Trazabilidad

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

Infecciones

Se han notificado infecciones graves y en algunos casos mortales en pacientes que reciben agentes inmunosupresores, incluido tocilizumab (ver sección 4.8 Reacciones adversas). No se debe iniciar el tratamiento con Avtozma en pacientes con infecciones activas (ver sección 4.3). Se debe interrumpir la

administración de tocilizumab si un paciente desarrolla una infección grave, hasta que la infección esté controlada (ver sección 4.8). Los profesionales sanitarios deben tener precaución, cuando consideren el uso de Avtozma en pacientes con un historial de infecciones recurrentes o crónicas o con procesos subyacentes (p.ej., diverticulitis, diabetes y enfermedad pulmonar intersticial) que puedan predisponer a los pacientes a infecciones.

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

Tuberculosis

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

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

Reactivación viral

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

Complicaciones de la diverticulitis

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

Reacciones de hipersensibilidad

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

Enfermedad hepática activa e insuficiencia hepática

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

Hepatotoxicidad

Se han notificado frecuentemente elevaciones leves y moderadas transitorias o intermitentes de las transaminasas hepáticas con el tratamiento con tocilizumab (ver sección 4.8). Se observó un aumento de la frecuencia de estas elevaciones cuando se usaron fármacos, los cuales se conocen por producir hepatotoxicidad (p. ej., MTX) en combinación con tocilizumab. Se debe considerar realizar otras pruebas hepáticas, incluida bilirrubina, cuando este clínicamente indicado.

Se han observado casos graves de daño hepático inducido por medicamentos, incluyendo fallo hepático agudo, hepatitis e ictericia con tocilizumab (ver sección 4.8). El daño hepático grave ocurrió entre 2 semanas hasta más de 5 años después de iniciar tocilizumab. Se han notificado casos de fallo hepático que han precisado trasplante hepático. Aconseje a los pacientes que soliciten asistencia médica inmediata si experimentan signos y síntomas de fallo hepático.

Se debe tener precaución al valorar el inicio del tratamiento con Avtozma en pacientes con elevación de las transaminasas ALT o AST $> 1,5 \times \text{LSN}$. No se recomienda el tratamiento en pacientes con ALT o AST $> 5 \times \text{LSN}$ al inicio.

En pacientes con AR, ACG, AIJp y AIJs, se deben vigilar la ALT /AST cada 4 y 8 semanas los 6 primeros meses de tratamiento y a partir de entonces cada 12 semanas. Para las modificaciones de la dosis basadas en los niveles de transaminasas, incluyendo discontinuación de Avtozma ver sección 4.2. En elevaciones de ALT o AST $> 3\text{-}5 \times \text{LSN}$, se debe interrumpir el tratamiento con Avtozma.

Efectos hematológicos

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

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

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

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

En pacientes con AIJs y AIJp, se deben monitorizar los neutrófilos y plaquetas en el momento de la segunda administración y posteriormente de acuerdo a buena práctica clínica (ver sección 4.2).

Parámetros lipídicos

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

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

Trastornos neurológicos

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

Tumores malignos

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

Vacunación

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

Riesgo cardiovascular

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

Combinación con agentes antagonistas del TNF

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

ACG

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

Pacientes con AIJs

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

Excipientes con efecto conocido

Polisorbato

Cada pluma precargada de 162 mg contiene 0,2 mg de polisorbato 80.

Los polisorbatos pueden causar reacciones alérgicas. Los pacientes con alergia al polisorbato no deben usar este medicamento.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Los ensayos de interacciones se han realizado sólo en adultos.

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

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

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

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

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

Cuando se comienza o se detiene el tratamiento con tocilizumab, se debe vigilar a los pacientes que toman medicamentos que se ajustan individualmente y se metabolizan mediante CYP450, 3A4, 1A2 o 2C9 (p. ej., metilprednisolona, dexametasona, (con la posibilidad de padecer el síndrome de abstinencia de los glucocorticoides orales), atorvastatina, antagonistas del canal del calcio, teofilina, warfarina, fenprocumona, fenitoína, ciclosporina o benzodiazepinas), porque puede ser necesario un aumento de dosis para mantener el efecto terapéutico. Dada la larga semivida de eliminación ($t_{1/2}$), el efecto de tocilizumab sobre la actividad del enzima CYP450, podría persistir durante varias semanas después de suspender el tratamiento.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

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

Embarazo

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

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

Lactancia

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

Fertilidad

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

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

El perfil de seguridad resultó de la exposición a tocilizumab durante los ensayos clínicos de 4510 pacientes; la mayoría de estos pacientes estaban participando en ensayos de AR (n=4009), mientras que el resto de la experiencia resultó de los ensayos en ACG (n=149), AIJp (n=240) y AIJs (n=112). El perfil de seguridad de tocilizumab permanece similar e indiferenciado en estas indicaciones.

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

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

Tabla con la lista de reacciones adversas

Las RAM de los ensayos clínicos y/o de la experiencia poscomercialización con tocilizumab de acuerdo a los casos espontáneos, literatura y casos de estudios no intervencionales reportados, están listados en la Tabla 1 y se presentan según la clasificación MedDRA por órganos y sistemas. La correspondiente categoría de frecuencia para cada RAM está basada de la siguiente manera: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1\,000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10\,000$ a $< 1/1\,000$) o muy raras ($< 1/10\,000$). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 1. Lista de las RAM que se producen en pacientes tratados con tocilizumab.

Sistema de clasificación de órganos MedDRA	Categoría de frecuencia con términos preferidos			
	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raros
Infecciones e infestaciones	Infección de las vías respiratorias superiores	Celulitis, Neumonía, Herpes simple oral, Herpes zoster	Diverticulitis	
Trastornos de la sangre y el sistema linfático		Leucopenia, Neutropenia, Hipofibrinogenemia		
Trastornos del sistema inmunológico				Anafilaxia (mortal) ^{1,2,3}
Trastornos endocrinos			Hipotiroidismo	
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Hipercolesterolemia*		Hipertrigliceridemia	
Trastornos del sistema nervioso		Cefalea, Mareos		
Trastornos oculares		Conjuntivitis		
Trastornos vasculares		Hipertensión		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Tos, Disnea		
Trastornos digestivos		Dolor abdominal, Ulceración oral, Gastritis	Estomatitis, Úlcera gástrica	

Sistema de clasificación de órganos MedDRA	Categoría de frecuencia con términos preferidos			
	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raros
Trastornos hepatobiliares				Daño hepático inducido por medicamentos, Hepatitis, Ictericia Muy raros: Fallo hepático
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Erupción, Prurito, Urticaria		Síndrome de Stevens-Johnson ³
Trastornos renales y del tracto urinario			Nefrolitiasis	
Trastornos Generales y en el lugar de administración		Edema periférico, Reacciones de hipersensibilidad		
Exploraciones complementarias		Elevación de las transaminasas hepáticas, Aumento de peso, Elevación de la bilirrubina total*		

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

¹ Ver sección 4.3

² Ver sección 4.4

³ Esta reacción adversa se identificó por vigilancia post-comercialización pero no se observó en ensayos clínicos controlados. La categoría de frecuencia se estimó utilizando el límite superior del intervalo de confianza del 95% calculado a partir del número total de pacientes expuestos a TCZ en ensayos clínicos.

Uso subcutáneo

AR

La seguridad de tocilizumab subcutáneo en AR incluye un ensayo doble ciego, controlado, multicéntrico, SC-I. SC-I es un ensayo de no inferioridad, que comparó la eficacia y seguridad de tocilizumab 162 mg administrados una vez por semana frente a 8 mg/kg vía intravenosa en 1262 pacientes con AR. Todos los pacientes recibieron previamente FAMES no biológicos. La seguridad e inmunogenicidad observada por la administración de tocilizumab subcutáneo, estuvo en línea con el perfil de seguridad conocido de tocilizumab intravenoso y no se observaron reacciones adversas nuevas o inesperadas (ver tabla 1). Se observó una mayor frecuencia de reacciones en el lugar de la inyección en el brazo subcutáneo comparado con la inyección subcutánea con placebo del brazo intravenoso.

Reacciones en el lugar de la inyección

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

Anomalías hematológicas:

Neutrófilos

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

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

Plaquetas

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

Elevaciones de las transaminasas hepáticas

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

Parámetros lipídicos

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

Uso subcutáneo

AIJs

El perfil de seguridad de tocilizumab subcutáneo se evaluó en 51 pacientes pediátricos (de 1 año a 17 años de edad) con AIJs. En general, las reacciones adversas en pacientes con AIJs fueron similares en tipo a las observadas en pacientes con RA (ver sección de Efectos Adversos).

Infecciones

La tasa de infección en pacientes con AIJs tratados con tocilizumab SC fue comparable con la tasa de infección en pacientes con AIJs tratados con tocilizumab IV.

Reacciones en el lugar de la inyección

En el estudio SC (WA28118), un total de 41,2% (21/51) de los pacientes con AIJs experimentaron RLI con tocilizumab SC. Las RLI más frecuentes fueron eritema, prurito, dolor e hinchazón en el lugar de la inyección. La mayoría de las RLI notificadas fueron de Grado 1 y ninguna RLI notificada fue grave ni requirió la retirada del tratamiento o la interrupción de la dosis.

Anomalías en los valores de laboratorio

En el estudio SC (WA28118) abierto, de 52 semanas, se produjo una disminución del recuento de neutrófilos inferior a $1 \times 10^9/lL$ en el 23,5% de los pacientes tratados con tocilizumab SC. Se produjo un descenso del recuento de plaquetas por debajo de $100 \times 10^3/\mu lL$ en el 2% de los pacientes tratados con tocilizumab SC. Se produjo una elevación la ALT o la AST de $\geq 3 \times$ LSN en un 9,8% y un 4,0% de los pacientes tratados con tocilizumab SC, respectivamente.

Parámetros lipídicos

En el estudio SC (WA28118) abierto, de 52 semanas, el 23,4% y el 35,4% de los pacientes experimentaron una elevación posbasal de su valor de colesterol LDL ≥ 130 mg/dl y un valor de colesterol total de ≥ 200 mg/dl, respectivamente, en cualquier momento del estudio.

Uso subcutáneo

AIJp

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

Infecciones

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

Reacciones en el lugar de la inyección

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

Anomalías en los valores de laboratorio

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

Parámetros lipídicos

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

Uso subcutáneo

ACG

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

Infecciones

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

Reacciones en el lugar de inyección

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

Anomalías hematológicas:

Neutrófilos

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

Plaquetas

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

Elevaciones de las transaminasas hepáticas

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

Parámetros lipídicos

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

Vía intravenosa

AR

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

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

La población expuesta a largo plazo incluye a todos los pacientes que recibieron al menos una dosis de tocilizumab bien en el periodo doble ciego controlado o en la fase abierta de los estudios de extensión. De los 4009 pacientes expuestos, 3577 recibieron tratamiento durante al menos 6 meses, 3296 durante al menos 1 año, 2806 recibieron tratamiento durante al menos 2 años y 1222 durante 3 años.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Infecciones

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

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

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

Se han notificado casos de infecciones oportunistas.

Enfermedad pulmonar intersticial

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

Perforación gastrointestinal

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

Reacciones relacionadas con la perfusión

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

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

Anomalías hematológicas:

Neutrófilos

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

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

Plaquetas

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

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

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

Elevaciones de las transaminasas hepáticas

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

La adición de fármacos potencialmente hepatotóxicos (p. ej., MTX) a la monoterapia con tocilizumab produjo aumento de la frecuencia de estas elevaciones. Se observaron elevaciones de ALT/AST > 5 x LSN en el 0,7 % de los pacientes en monoterapia con tocilizumab y en el 1,4 % de los pacientes con tocilizumab más FAMEs, la mayoría de los cuales abandonaron de forma permanente el tratamiento con tocilizumab. Durante un periodo controlado doble ciego la incidencia de niveles de bilirrubina indirecta por encima del límite superior normal, obtenidos como un parámetro de rutina de laboratorio, es de 6,2 % en pacientes tratados con 8 mg/kg de tocilizumab + FAMEs. Un total de 5,8 % de pacientes sufrieron una elevación de los niveles de bilirrubina indirecta de > 1 a 2 x LSN y 0,4 % tuvieron una elevación de > 2 x LSN.

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

Parámetros lipídicos

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

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

Tumores malignos

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

Reacciones Cutáneas

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

Inmunogenicidad

Durante el tratamiento con tocilizumab se pueden desarrollar anticuerpos anti-tocilizumab. Se puede observar una correlación entre el desarrollo de anticuerpos y la respuesta clínica o los efectos adversos.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

4.9 Sobredosis

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

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

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

Avtozma es un medicamento biosimilar. La información detallada sobre este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>.

Mecanismo de acción

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

Efectos farmacodinámicos

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

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

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

Uso subcutáneo

AR

Eficacia clínica

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

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

Respuesta clínica

El ensayo SC-I evalúa a pacientes con artritis reumatoide activa de moderada a grave que tuvieron una respuesta clínica inadecuada a las terapias reumatológicas existentes, incluyendo uno o más FAMEs donde aproximadamente el 20 % tuvieron una historia de respuesta inadecuada a al menos un inhibidor del TNF. En SC-I, 1262 pacientes fueron aleatorizados 1:1 para recibir 162 mg de tocilizumab subcutáneo una vez por semana u 8 mg/kg de tocilizumab intravenoso cada cuatro semanas en combinación con FAMEs no biológicos. La variable principal en el ensayo fue la diferencia en la proporción de pacientes que consiguieron una respuesta ACR20 a la semana 24.

Los resultados del ensayo SC-I se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2. Respuestas ACR en el ensayo SC-I (% pacientes) a la semana 24

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

TCZ = tocilizumab

a = población por protocolo

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

Respuesta radiográfica

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

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

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

Resultados relacionados con la salud y la calidad de vida

En el ensayo SC-I, la disminución media en HAQ-DI desde el inicio a la semana 24 fue 0,6 tanto en el brazo de tocilizumab subcutáneo como en brazo de tocilizumab intravenoso. La proporción de pacientes que consiguieron una mejoría clínicamente relevante en HAQ-DI a la semana 24 (cambio desde el inicio de $\geq 0,3$ unidades) fue también comparable en ambos brazos, 65,2 % en el subcutáneo frente a 67,4 % en el intravenoso, con una diferencia ponderada en proporciones de -2,3 % (95 % IC- 8,1; 3,4). Para SF 36, el cambio medio desde el inicio hasta la semana 24 en el valor del componente mental fue de 6,22 para el brazo subcutáneo y de 6,54 para el brazo intravenoso, y para el valor del componente físico fue también similar en ambos brazos 9,49 para el brazo subcutáneo y 9,65 para el brazo intravenoso.

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

Uso subcutáneo

AIJs

Eficacia clínica

Se realizó un estudio (WA28118) farmacocinético/farmacodinámico y de seguridad de 52 semanas, abierto, multicéntrico en pacientes pediátricos con AIJs, de 1 a 17 años de edad, para determinar la dosis subcutánea de tocilizumab adecuada que lograra unos perfiles farmacocinéticos/farmacodinámicos y de seguridad comparables a la administración por vía IV.

Los pacientes elegibles recibieron tocilizumab dosificado según el peso corporal (PC), en pacientes que pesan ≥ 30 kg (n= 26) se les administró una dosis de 162 mg de tocilizumab cada semana (QW) y en pacientes que pesan menos de 30 kg (n= 25) se les administró una dosis de 162 mg de tocilizumab cada 10 días (Q10D;n=8) o cada 2 semanas (Q2W) durante 52 semanas. De estos 51 pacientes, 26 (51%) no habían recibido tratamiento previo con tocilizumab y 25 (49%) habían recibido tocilizumab IV y se cambiaron a tocilizumab SC al inicio del estudio.

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

Uso subcutáneo

AIJp

Eficacia clínica

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

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

Los regímenes de tocilizumab SC de 162 mg Q3W para pacientes que pesen menos de 30 kg y 162 mg Q2W para pacientes que pesen ≥ 30 kg, respectivamente, proporcionan una exposición farmacocinética y unas respuestas farmacodinámicas para respaldar los resultados de eficacia y seguridad similares a los obtenidos con los regímenes aprobados de tocilizumab IV en pacientes con AIJp.

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

Uso subcutáneo

ACG

Eficacia clínica

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

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

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

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

La duración del tratamiento con glucocorticoides durante el cribado y antes del inicio de la administración del tratamiento con tocilizumab (o placebo), fue similar en los 4 grupos de tratamiento (ver Tabla 3).

Tabla 3. Duración del tratamiento con corticosteroides durante la visita de selección en el ensayo WA28119

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

Se alcanzó el objetivo de eficacia primario del ensayo, evaluado por la proporción de pacientes que lograron la remisión sostenida libre de esteroides en la semana 52, comparando el grupo de pacientes tratados con tocilizumab más 26 semanas de reducción gradual de prednisona con el grupo de pacientes tratados con placebo más 26 semanas de reducción gradual de prednisona (ver Tabla 4).

Se alcanzó el objetivo de eficacia secundario del ensayo, también basado en la proporción de pacientes que lograron la remisión sostenida libre de esteroides en la semana 52, comparando tocilizumab más 26 semanas de reducción gradual de prednisona con placebo más 52 semanas de reducción gradual de prednisona, (ver Tabla 4).

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

El porcentaje de pacientes que alcanzan la remisión sostenida en la semana 52, se muestran en la Tabla 4.

Variables secundarias

La evaluación del tiempo hasta el primer brote de ACG mostró un riesgo significativamente menor de brote para el grupo semanal de tocilizumab subcutáneo en comparación con los grupos de placebo más 26 semanas y placebo más 52 semanas de reducción gradual de prednisona; y para el grupo de tocilizumab subcutáneo bisemanal comparado con placebo más 26 semanas de reducción gradual de prednisona (cuando se comparó con un nivel de significación de 0,01). La dosis semanal subcutánea de tocilizumab también mostró una disminución clínicamente significativa en el riesgo de brote comparado con placebo más 26 semanas de reducción gradual de prednisona en pacientes que entraron en el ensayo con ACG recurrente, así como aquellos con enfermedad de inicio reciente (ver Tabla 4).

Dosis acumulada de glucocorticoides

La dosis acumulada de prednisona en la semana 52 fue significativamente menor en los dos grupos de dosis de tocilizumab en comparación con los dos grupos de placebo (ver Tabla 4). En un análisis separado de los pacientes que recibieron tratamiento de rescate con prednisona para tratar el brote de ACG durante las primeras 52 semanas, la dosis acumulativa de prednisona varió mucho. Las dosis medias de rescate para los pacientes de los grupos de administración de tocilizumab semanal y bisemanal fueron 3129,75 mg y 3847 mg, respectivamente. Ambas considerablemente más bajas que en el grupo de placebo más 26 semanas de reducción gradual de prednisona y el grupo de placebo más 52 semanas de reducción gradual de prednisona, 4023,5 mg y 5389,5 mg, respectivamente.

Tabla 4. Resultados de eficacia del ensayo WA28119

	Placebo + 26 semanas de reducción gradual de prednisona N=50	Placebo + 52 semanas de reducción gradual de prednisona N=51	Tocilizumab 162 mg SC semanal + 26 semanas de reducción gradual de prednisona N=100	Tocilizumab 162 mg SC bisemanal + 26 semanas de reducción gradual de prednisona N=49
Objetivo primario				
****Remisión mantenida (grupos Tocilizumab vs Placebo+26)				
Respondedores en la Semana 52, n (%)	7 (14 %)	9 (17,6 %)	56 (56 %)	26 (53,1 %)
Diferencia de proporciones no ajustadas (IC 99,5 %)	N/A	N/A	42 %* (18,00; 66,00)	39,06 %* (12,46; 65,66)
Objetivo secundario principal				
Remisión mantenida (grupos Tocilizumab vs Placebo+52)				
Respondedores en la Semana 52, n (%)	7 (14 %)	9 (17,6 %)	56 (56 %)	26 (53,1 %)
Diferencia de proporciones no ajustadas (IC 99,5 %)	N/A	N/A	38,35 %* (17,89; 58,81)	35,41 %** (10,41; 60,41)
Otros objetivos secundarios				
Tiempo hasta el primer brote ¹ de ACG (grupos Tocilizumab vs Placebo+26) HR (IC 99 %)	N/A	N/A	0,23* (0,11; 0,46)	0,28** (0,12; 0,66)
Tiempo hasta el primer brote ¹ de ACG (grupos Tocilizumab vs Placebo+52) HR (IC 99 %)	N/A	N/A	0,39** (0,18; 0,82)	0,48 (0,20; 1,16)
Tiempo hasta el primer brote ¹ de ACG (Pacientes recurrentes; grupos Tocilizumab vs Placebo +26) HR (IC 99%)	N/A	N/A	0,23*** (0,09; 0,61)	0,42 (0,14; 1,28)
Tiempo hasta el primer brote ¹ de ACG (Pacientes recurrentes; grupos Tocilizumab vs Placebo + 52) HR (IC 99%)	N/A	N/A	0,36 (0,13; 1,00)	0,67 (0,21; 2,10)
Tiempo hasta el primer brote ¹ de ACG (Casos de nueva aparición; grupos Tocilizumab vs Placebo +26) HR (IC 99%)	N/A	N/A	0,25*** (0,09; 0,70)	0,20*** (0,05; 0,76)
Tiempo hasta el primer brote ¹ de ACG (Casos de nueva aparición; grupos Tocilizumab vs Placebo + 52) HR (IC 99%)	N/A	N/A	0,44 (0,14; 1,32)	0,35 (0,09; 1,42)
<i>Dosis acumulada de glucocorticoides (mg) mediana en la Semana 52 (grupos Tocilizumab vs Placebo+26²)</i>	3.296,00	N/A	1.862,00*	1.862,00*
<i>mediana en la Semana 52 (grupos Tocilizumab vs Placebo +52²)</i>	N/A	3.817,50	1.862,00*	1.862,00*
Objetivos exploratorios				
Tasa de recaída anual, Semana 52 [§] Media (DE)	1,74 (2,18)	1,30 (1,84)	0,41 (0,78)	0,67 (1,10)

* p<0,0001

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

***valor p descriptivo <0,005

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

Remisión: ausencia de brote y normalización del PCR

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

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

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

[§] no se ha realizado análisis estadístico

N/A= No aplica

HR = Hazard Ratio

IC = Intervalo de Confianza

Resultados de calidad de vida

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

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

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

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

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

Vía intravenosa

AR

Eficacia clínica

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

En el ensayo I, tocilizumab se administró por vía intravenosa cada cuatro semanas como monoterapia. En los ensayos II, III y V, tocilizumab se administró por vía intravenosa cada cuatro semanas en combinación con MTX frente a placebo y MTX. En el ensayo IV, tocilizumab se administró por vía intravenosa cada 4 semanas en combinación con otros FAMEs frente a placebo y otros FAMEs. El

objetivo primario de los cinco ensayos fue la proporción de pacientes que alcanzaron respuesta ACR20 la semana 24.

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

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

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

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

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

Respuesta clínica

En todos los ensayos, los pacientes tratados con tocilizumab 8 mg/kg tuvieron unas tasas de respuesta en ACR 20, 50 y 70 significativamente mayores a los 6 meses que los controles (ver Tabla 5). En el ensayo I, se demostró la superioridad de tocilizumab 8 mg/kg frente al comparador activo MTX.

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

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

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

2,6 a la semana 104, comparado con un 48 % que lo alcanzó a la semana 52 y un 33 % que lo alcanzó en la semana 24.

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

Tabla 5. Respuestas ACR en ensayos controlados con placebo / MTX / FAMEs (Porcentaje de pacientes)

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

TCZ - Tocilizumab

MTX - Metotrexato

PBO - Placebo

FAME - Fármaco Antirreumático Modificador de la Enfermedad

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

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

Respuesta clínica mayor

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

Respuesta radiográfica

En el ensayo II, en pacientes con una respuesta inadecuada a MTX, se evaluó radiográficamente la inhibición del daño articular estructural y se expresó como un cambio en la escala de Sharp modificada y sus componentes, la puntuación de erosión y la puntuación de estrechamiento del espacio articular. Se demostró inhibición del daño estructural articular con una progresión radiográfica significativamente menor en los pacientes que recibieron tocilizumab en comparación con el control (ver Tabla 6).

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

Tabla 6. Cambios radiográficos medios en 52 semanas en el ensayo II

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

PBO - Placebo

MTX - Metotrexato

TCZ - Tocilizumab

EEA - Estrechamiento del espacio articular

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

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

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

Resultados relacionados con la salud y la calidad de vida

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

Niveles de hemoglobina

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

Tocilizumab versus adalimumab en monoterapia

En el ensayo VI (WA19924), un ensayo doble ciego de 24 semanas que comparó tocilizumab en monoterapia con adalimumab en monoterapia, se evaluó a 326 pacientes con AR que eran intolerantes a MTX o dónde el tratamiento continuado con MTX se consideraba inapropiado (incluyendo respondedores inadecuados a MTX). Los pacientes en el brazo de tocilizumab recibieron una perfusión intravenosa (IV) de tocilizumab (8 mg/kg) cada 4 semanas (q4w) y una inyección subcutánea (SC) de placebo cada 2 semanas (q2w). Los pacientes en el brazo de adalimumab recibieron una inyección SC de adalimumab (40 mg) cada 2 semanas (q2w) más una perfusión IV de placebo cada 4 semanas (q4w). Se observó un efecto de tratamiento superior, estadísticamente significativo de tocilizumab sobre adalimumab, en el control de la actividad de la enfermedad, desde el valor basal a la semana 24, para la variable primaria cambio en DAS28 y para todas las variables secundarias (ver Tabla 7).

Tabla 7: Resultados de eficacia para el ensayo VI (WA19924)

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

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

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

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

5.2 Propiedades farmacocinéticas

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

AR

Vía intravenosa

Se determinó la farmacocinética de tocilizumab usando un análisis de farmacocinética de poblaciones en una base de datos compuesta por 3552 pacientes con artritis reumatoide tratados con una perfusión de una hora de 4 u 8 mg/kg de tocilizumab cada 4 semanas durante 24 semanas o con 162 mg de

tocilizumab administrados por vía subcutánea una vez por semana o cada dos semanas durante 24 semanas.

Los siguientes parámetros son válidos para una dosis de 8 mg/kg de tocilizumab administrados cada 4 semanas: los valores medios previstos ($\pm$ DE) en equilibrio fueron de Área bajo la curva (AUC) = $38\,000 \pm 13\,000 \text{ h}\cdot\mu\text{g/ml}$, Concentración mínima ($C_{\min}$) = $15,9 \pm 13,1 \mu\text{g/ml}$ y Concentración máxima ($C_{\max}$) = $182 \pm 50,4 \mu\text{g/ml}$ de tocilizumab. Los cocientes de acumulación para AUC y $C_{\max}$ fueron pequeños, de 1,32 y 1,09, respectivamente. El cociente de acumulación fue mayor para la $C_{\min}$ (2,49), lo que era esperado de acuerdo con la contribución del aclaramiento no lineal a concentraciones menores. Se alcanzó el equilibrio después de la primera administración para la $C_{\max}$ y después de 8 y 20 semanas para el AUC y la $C_{\min}$, respectivamente. El área bajo la curva (AUC), $C_{\min}$ y $C_{\max}$ de tocilizumab aumentó con el aumento del peso corporal. En un peso corporal $\geq 100 \text{ kg}$, los valores medios previstos ($\pm$ DE) en equilibrio de AUC, $C_{\min}$ y $C_{\max}$ de tocilizumab fueron $50\,000 \pm 16\,800 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$, $24,4 \pm 17,5 \mu\text{g/ml}$, y $226 \pm 50,3 \mu\text{g/ml}$, respectivamente, los cuales son mayores que los valores de exposición media de los pacientes (es decir, cualquier peso corporal) indicados anteriormente. La curva dosis-respuesta para tocilizumab se allana a mayor exposición, resultando en una menor ganancia de eficacia por cada aumento incremental en la concentración de tocilizumab, de manera que no se demostraron incrementos de eficacia clínicamente significativos en pacientes tratados con $> 800 \text{ mg}$ de tocilizumab. Por lo tanto, no se recomienda dosis de tocilizumab superiores a 800 mg en perfusión (ver sección 4.2).

Distribución

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

Eliminación

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

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

Linealidad

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

Uso subcutáneo

La farmacocinética de tocilizumab se determinó usando un análisis farmacocinético poblacional de una base de datos compuesta de 3552 pacientes con AR tratados con 162 mg vía subcutánea cada semana, 162 mg vía subcutánea cada dos semanas, y ó 4 u 8 mg/kg vía intravenosa cada 4 semanas durante 24 semanas.

Los parámetros farmacocinéticos de tocilizumab no cambiaron con el tiempo. Para la dosis de 162 mg cada semana, los valores medios previstos ($\pm$ DE) en equilibrio, del área bajo la curva (AUC) semana 1, $C_{\min}$ y $C_{\max}$ de tocilizumab fueron $7\,970 \pm 3\,432 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$, $43,0 \pm 19,8 \mu\text{g/ml}$, y $49,8 \pm 21,0 \mu\text{g/ml}$, respectivamente. El cociente de acumulación para AUC, $C_{\min}$, y $C_{\max}$ fueron 6,32; 6,30; 5,27, respectivamente. El estado estacionario se alcanzó después de 12 semanas para AUC, $C_{\min}$ y $C_{\max}$.

Para la dosis de 162 cada dos semanas, los valores medios previstos ($\pm$ DE) en equilibrio, del área bajo la curva (AUC) semana 2, C_{min} y C_{max} de tocilizumab fueron $3\,430 \pm 2\,660 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$, $5,7 \pm 6,8 \mu\text{g}/\text{ml}$, y $13,2 \pm 8,8 \mu\text{g}/\text{ml}$ respectivamente. El cociente de acumulación para AUC, C_{min} y C_{max} fueron 2,67; 6,02 y 2,12, respectivamente. El estado estacionario se alcanzó después de 12 semanas para AUC y C_{min} , y después de 10 semanas para C_{max} .

Absorción

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

Eliminación

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

AIJs

Uso subcutáneo

En pacientes con AIJs la farmacocinética de tocilizumab se caracterizó en un análisis farmacocinético poblacional que incluyó 140 pacientes que fueron tratados con una dosis de 8 mg/kg por vía IV cada 2 semanas (en pacientes con un peso ≥ 30 kg), 12 mg/kg por vía IV cada 2 semanas (en pacientes con un peso inferior a 30 kg), 162 mg por vía SC cada semana (pacientes con un peso corporal ≥ 30 kg), 162 mg SC cada 10 días o cada 2 semanas (en pacientes con un peso inferior a 30 kg).

No se disponen de datos suficientes sobre las exposiciones posteriores a la administración subcutánea de tocilizumab en pacientes con AIJs menores de 2 años de edad con un peso corporal inferior a 10 kg.

Los pacientes con AIJs deben tener un peso corporal mínimo de 10 kg cuando reciben tocilizumab subcutánea (ver sección 4.2).

Tabla 8. Valores medios previstos $\pm$ DE de los parámetros farmacocinéticos (PK) en estado estacionario después de la administración de la dosis SC en pacientes con AIJs

Parámetros PK de tocilizumab	162 mg QW ≥ 30 kg	162 mg Q2W inferior a 30 kg
C_{max} ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	$99,8 \pm 46,2$	$134 \pm 58,6$
C_{min} ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	$79,2 \pm 35,6$	$65,9 \pm 31,3$
C_{media} ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	$91,3 \pm 40,4$	$101 \pm 43,2$
C_{max} Acumulada	3,66	1,88
C_{min} Acumulada	4,39	3,21
C_{media} Acumulada o AUC_{τ}^*	4,28	2,27

* τ = 1 semana o 2 semanas para los dos regímenes SC

Después de la dosificación SC, aproximadamente el 90% del estado estacionario se alcanzó en la semana 12 para ambos regímenes QW y Q2W de 162 mg SC.

Absorción

En pacientes con AIJs después de la administración de la dosis SC, la vida media de absorción fue de aproximadamente 2 días, y la biodisponibilidad en la formulación SC en pacientes con AIJs fue del 95%.

Distribución

En pacientes pediátricos con AIJs, el volumen central de distribución fue de 1,87 l, el volumen periférico de distribución fue de 2,14 l, resultando en un volumen de distribución en estado estacionario de 4,01 l.

Eliminación

El aclaramiento total de tocilizumab fue dependiente de la concentración y es la suma del aclaramiento lineal y el no lineal. El aclaramiento lineal se estimó como parámetro en el análisis farmacocinético de poblaciones y fue de 5,7 ml/h en pacientes pediátricos con artritis idiopática juvenil sistémica. Después de la administración subcutánea, la $t_{1/2}$ efectiva de tocilizumab en pacientes con AIJs es de hasta 14 días para ambos regímenes QW y Q2Q de 162 mg durante un intervalo de dosis en estado estacionario.

AIJp

Uso subcutáneo

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

Tabla 9. Valores medios previstos $\pm$ DE de los parámetros PK en estado estacionario después de la administración de la dosis SC en pacientes con AIJp

Parámetros PK de tocilizumab	162 mg Q2W ≥ 30 kg	162 mg Q3W inferior a 30 kg
$C_{\max}$ ($\mu\text{g/ml}$)	$29,4 \pm 13,5$	$75,5 \pm 24,1$
$C_{\min}$ ($\mu\text{g/ml}$)	$11,8 \pm 7,08$	$18,4 \pm 12,9$
C_{media} ($\mu\text{g/ml}$)	$21,7 \pm 10,4$	$45,5 \pm 19,8$
$C_{\max}$ acumulada	1,72	1,32
$C_{\min}$ acumulada	3,58	2,08
C_{media} acumulada o AUC_{τ} *	2,04	1,46

* τ = 2 semanas o 3 semanas para las dos pautas posológicas SC, respectivamente

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

Absorción

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

Distribución

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

Eliminación

Los resultados del análisis PK poblacional en pacientes con AIJp confirmaron que el tamaño corporal impacta en el aclaramiento lineal, por lo que debe tenerse en cuenta la dosificación en base al peso corporal (ver Tabla 9).

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

a concentraciones mayores de tocilizumab, la eliminación viene determinada fundamentalmente por el aclaramiento lineal.

ACG

Vía subcutánea

La PK de tocilizumab en pacientes con ACG se determinó usando un modelo PK de población a partir de un conjunto de datos de análisis compuesto por 149 pacientes con ACG tratados con una dosis de 162 mg por vía subcutánea cada semana o con una dosis de 162 mg por vía subcutánea cada dos semanas. El modelo desarrollado tenía la misma estructura que el modelo de población PK desarrollado anteriormente basado en datos de pacientes con AR (ver Tabla 10).

Tabla 10. Parámetros medios predictivos PK en estado estacionario $\pm$ DE después de la dosificación por vía subcutánea en ACG

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

* τ = 2 semanas o 1 semana para los dos regímenes SC

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

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

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

Absorción

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

Distribución

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

Eliminación

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

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

Poblaciones especiales

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

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

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

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

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

Los resultados del análisis farmacocinético poblacional en pacientes con AIJs y AIJp confirmaron que el tamaño corporal es la única covariable que tiene un impacto apreciable en la PK de tocilizumab incluyendo la eliminación y la absorción, por lo que debe tenerse en cuenta la dosificación en base al peso corporal (ver Tablas 8 y 9).

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

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

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

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

Los datos no-clínicos disponibles no sugieren un efecto sobre la fertilidad bajo el tratamiento con tocilizumab. No se observaron efectos sobre los órganos endocrinos activos y del aparato reproductor en un estudio de toxicidad crónica en macacos y el rendimiento reproductor no se vio afectado en ratones deficientes en IL-6. Se observó que tocilizumab administrado a macacos durante la gestación precoz no tiene efecto lesivo directo o indirecto sobre el embarazo o el desarrollo embrionario-fetal. Sin embargo, se observó un leve aumento de los abortos/las muertes embrionarias-fetales con una alta exposición sistémica ($> 100 \times$ la exposición humana) en el grupo de dosis alta de 50 mg/kg/día en

comparación con placebo y otros grupos de dosis bajas. Aunque la IL-6 no parece ser una citocina crítica para el crecimiento fetal o el control inmunológico de la interfaz materno/fetal, no puede excluirse una relación de este hallazgo con tocilizumab.

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

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

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

L-histidina
Monohidrocloruro de L-histidina clorhidrato monohidrato
L-treonina
L-metionina
Polisorbato 80
Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

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

6.3 Periodo de validez

4 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2°C – 8°C). No congelar. Una vez fuera de la nevera, la pluma precargada se puede conservar hasta 3 semanas a una temperatura igual o inferior a 30°C. Si es necesario, la pluma precargada puede devolverse al refrigerador una vez dentro de estas 3 semanas y almacenarse refrigerado hasta la fecha de caducidad. La pluma precargada debe desecharse si no se utiliza dentro del período de 3 semanas.

Mantener las plumas precargadas en el embalaje exterior para proteger de la luz y la humedad.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Solución de 0,9 ml en una jeringa precargada (vidrio tipo I) con una aguja fija que contiene 162 mg de Avtozma en una pluma precargada. La jeringa está cerrada por un protector de aguja rígido (goma de poliisopreno y polipropileno) y un émbolo elastomérico estéril recubierto con fluorotec (con silicona).

La pluma precargada de Avtozma para uso por el paciente está disponible en envases que contienen:

- 1 pluma precargada
- 2 plumas precargadas
- 4 plumas precargadas
- 12 (3 envases de 4) plumas precargadas (envases múltiples)

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

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

Si tras presionar el protector de la aguja el indicador naranja no se mueve, se debe eliminar la pluma precargada en un contenedor para objetos punzantes. No intente reutilizar la pluma precargada. Si lo hace, la pluma precargada se bloquea y la aguja queda cubierta por el protector de la aguja. No repita la inyección con otra pluma precargada. Si tiene alguna pregunta o algún problema, consulte con su profesional sanitario.

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

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

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

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Hungria

8. NÚMEROS DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/24/1896/010
EU/1/24/1896/011
EU/1/24/1896/012
EU/1/24/1896/014

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

Fecha de la primera autorización: 14 febrero 2025

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>, y en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) <http://www.aemps.gob.es>.

ANEXO II

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

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

Nombre y dirección de los fabricantes del principio activo biológico.

Binex Co., Ltd.,
3, Gaetbeol-ro, Yeonsu-gu,
Incheon, República de Corea

CELLTRION Inc. (Plant III),
20, Academy-ro, 51 beon-gil,
Yeonsu-gu, Incheon, 22014, República de Corea

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

Nuvisan France SARL
2400 Route des Colles,
06410 Biot,
Francia

Midas Pharma GmbH
Rheinstr. 49,
55218 Ingelheim,
Alemania

KYMOS S.L.
Ronda Can Fatjó, 7B.
08290 Cerdanyola del Vallès,
Barcelona,
España

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINSTRO Y USO

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

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

• **Informes periódicos de seguridad (IPS)**

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

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

• **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

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

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

Si coincide la presentación de un IPS con la actualización del PGR, ambos documentos se pueden presentar conjuntamente.

- **Medidas adicionales de minimización de riesgos**

El Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) debe presentar un material informativo que cubra las indicaciones de Artritis Reumatoide, AIJs, AIJp y ACG, dirigido a todos los médicos que se espera que prescriban/utilicen Avtozma que incluirá la siguiente información:

- Material informativo para los médicos.
- Material informativo para las enfermeras.
- Material informativo para los pacientes.

El TAC debe acordar el contenido y el formato del material informativo, además del plan de comunicación (incluyendo los canales de distribución), con la Autoridad Nacional competente, antes de la distribución del material informativo.

El material informativo para los médicos debe contener los siguientes puntos claves:

- Referencia a la Ficha Técnica (p.e. enlace a la página web de la EMA)
- Guía del cálculo de dosis (para pacientes con AR, AIJs y AIJp), y preparación de las perfusiones y velocidad de perfusión.
- Riesgo de infecciones graves:
 - El producto no se debe utilizar en pacientes con infección activa o sospecha de infección.
 - El producto puede reducir los signos y síntomas de la infección aguda retrasando su diagnóstico.
- Riesgo de Hepatotoxicidad:
 - Se debe tener precaución si se considera iniciar tratamiento con tocilizumab en pacientes con valores de ALT o AST >1.5 veces por encima del límite superior de la normalidad (LSN). No se recomienda el tratamiento con tocilizumab en pacientes con ALT o AST >5 veces por encima del LSN.
 - En AR, ACG, AIJs y AIJp, la ALT/AST debe ser monitorizada cada 4 a 8 semanas durante los primeros 6 meses de tratamiento y cada 12 semanas a partir de entonces. Las modificaciones recomendadas de dosis, incluyendo la discontinuación de tocilizumab, basadas en los niveles de transaminasas, figuran en la Ficha Técnica sección 4.2.
- Riesgo de perforaciones gastrointestinales especialmente en pacientes con historial de diverticulitis o úlceras gastrointestinales.
- Detalles en cómo notificar los efectos adversos graves.
- Material informativo para pacientes (que debe ser entregado por el profesional sanitario)
- Guía sobre cómo diagnosticar para el síndrome de activación de macrófagos en pacientes con AIJs
- Recomendaciones para interrupción de dosis en pacientes con AIJs y AIJp

El material informativo para enfermeras debe contener los siguientes puntos claves:

- Prevención de errores médicos y reacciones relacionadas con la perfusión/inyección
 - Preparación de la perfusión/inyección
 - Velocidad de perfusión
- Seguimiento de pacientes en las reacciones relacionadas con la perfusión/inyección
- Detalles en cómo notificar los efectos adversos graves.

El material informativo para pacientes debe contener los siguientes puntos claves:

- Prospecto (con instrucciones de uso para SC) (p.e. enlace a la página web de la EMA)
- Tarjeta de Información para el Paciente
 - Control del riesgo de contraer infecciones que pueden llegar a ser graves si no se tratan. Además, algunas infecciones anteriores pueden volver a aparecer.
 - Control del riesgo de los pacientes en tratamiento con Avtozma, que pueden desarrollar complicaciones de la diverticulitis, que puede llegar a ser graves si no se tratan.
 - Control del riesgo de los pacientes en tratamiento con Avtozma, que pueden desarrollar daño hepático grave. Los pacientes deben ser monitorizados con test de función hepática. Los pacientes deben informar inmediatamente a su médico si experimentan signos y síntomas de toxicidad hepática incluyendo cansancio, dolor abdominal e ictericia.

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR ESTUCHE

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Avtozma 20 mg/ml concentrado para solución para perfusión
tocilizumab

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

1 vial contiene 80 mg de tocilizumab.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: L-histidina, Monohidrocloruro de L-histidina clorhidrato monohidrato, L-treonina, L-metionina, polisorbato 80 y agua para preparaciones inyectables.
Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Concentrado para solución para perfusión
80 mg/4ml
1 vial de 4 ml
4 viales de 4 ml

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN
--

Para perfusión intravenosa, previa dilución
El producto diluido se debe utilizar inmediatamente
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO
--

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera

No congelar

Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

1062 Budapest

Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony

Hungría

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/24/1896/001 1 vial

EU/1/24/1896/002 4 viales

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica

15. INSTRUCCIONES DE USO**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC

SN

NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR ESTUCHE

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Avtozma 20 mg/ml, concentrado para solución para perfusión
tocilizumab

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

1 vial contiene 200 mg de tocilizumab.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: L-histidina, Monohidrócloruro de L-histidina clorhidrato monohidrato, L-treonina, L-metionina, polisorbato 80 y agua para preparaciones inyectables.
Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Concentrado para solución para perfusión
200 mg/10 ml
1 vial de 10 ml
4 viales de 10 ml

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN
--

Para perfusión intravenosa, previa dilución
El producto diluido se debe utilizar inmediatamente
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO
--

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera

No congelar

Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

1062 Budapest

Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony

Hungría

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/24/1896/003 1 vial

EU/1/24/1896/004 4 viales

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica

15. INSTRUCCIONES DE USO**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC

SN

NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR ESTUCHE

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Avtozma 20 mg/ml, concentrado para solución para perfusión
tocilizumab

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

1 vial contiene 400 mg de tocilizumab.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: L-histidina, Monohidrocloruro de L-histidina clorhidrato monohidrato, L-treonina, L-metionina, polisorbato 80 y agua para preparaciones inyectables.
Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Concentrado para solución para perfusión
400 mg/20 ml
1 vial de 20 ml
4 viales de 20 ml

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN
--

Para perfusión intravenosa, previa dilución
El producto diluido se debe utilizar inmediatamente
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO
--

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera

No congelar

Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

1062 Budapest

Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony

Hungría

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/24/1896/005 1 vial

EU/1/24/1896/006 4 viales

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica

15. INSTRUCCIONES DE USO**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC

SN

NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR ESTUCHE DE LA JERINGA PRECARGADA
--

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Avtozma 162 mg solución inyectable en jeringa precargada
tocilizumab

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

1 jeringa precargada contiene 162 mg de tocilizumab

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: L-histidina, Monohidrocloruro de L-histidina clorhidrato monohidrato, L-treonina, L-metionina, polisorbato 80, agua para preparaciones inyectables.
Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable en jeringa precargada
1 jeringa precargada
2 jeringas precargadas
4 jeringas precargadas
162 mg/0,9 ml

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN
--

Vía subcutánea
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO
--

Antes de su uso, deje que la jeringa alcance la temperatura ambiente fuera de la caja durante 30 minutos

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera

No congelar

Una vez fuera de la nevera, la jeringa precargada se puede conservar hasta 3 semanas a una temperatura igual o inferior a 30°C

Conservar la jeringa precargada en el embalaje exterior para protegerla de la luz y la humedad

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

1062 Budapest

Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony

Hungría

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/24/1896/007 1 jeringa precargada

EU/1/24/1896/008 4 jeringas precargadas

EU/1/24/1896/013 2 jeringas precargadas

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

avtozma 162 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC

SN

NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**ESTUCHE DE LA JERINGA PRECARGADA (CON BLUE BOX) – Envase múltiple****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Avtozma 162 mg solución inyectable en jeringa precargada
tocilizumab

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

1 jeringa precargada contiene 162 mg de tocilizumab

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: L-histidina, Monohidrocloruro de L-histidina clorhidrato monohidrato, L-treonina, L-metionina, polisorbato 80, agua para preparaciones inyectables.
Para mayor información, consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable en jeringa precargada
Envase múltiple: 12 (3 envases de 4) jeringas precargadas
162 mg/0,9 ml

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía subcutánea
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

Antes de su uso, deje que la jeringa alcance la temperatura ambiente fuera de la caja durante 30 minutos

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera

No congelar

Una vez fuera de la nevera, la jeringa precargada se puede conservar hasta 3 semanas a una temperatura igual o inferior a 30°C

Conservar la jeringa precargada en el embalaje exterior para protegerla de la luz y la humedad

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

1062 Budapest

Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony

Hungría

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/24/1896/009 12 (3 x 4) jeringas precargadas (envase múltiple)

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

avtozma 162 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**ESTUCHE DE LA JERINGA PRECARGADA (SIN BLUE BOX) – Envase múltiple****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Avtozma 162 mg solución inyectable en jeringa precargada
tocilizumab

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

1 jeringa precargada contiene 162 mg de tocilizumab

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: L-histidina, Monohidrocloruro de L-histidina clorhidrato monohidrato, L-treonina, L-metionina, polisorbato 80, agua para preparaciones inyectables.
Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable en jeringa precargada
4 jeringas precargadas.
Las subunidades del envase múltiple no pueden venderse por separado
162 mg/0,9 ml

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía subcutánea
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

Antes de su uso, deje que la jeringa alcance la temperatura ambiente fuera de la caja durante 30 minutos

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera

No congelar

Una vez fuera de la nevera, la jeringa precargada se puede conservar hasta 3 semanas a una temperatura igual o inferior a 30°C

Conservar la jeringa precargada en el embalaje exterior para protegerla de la luz y la humedad

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

1062 Budapest

Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony

Hungría

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/24/1896/009 12 (3 x 4) jeringas precargadas (envase múltiple)

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

avtozma 162 mg.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC

SN

NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**ESTUCHE DE LA PLUMA PRECARGADA****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Avtozma 162 mg solución inyectable en pluma precargada.
tocilizumab

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

1 pluma precargada contiene 162 mg de tocilizumab.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: L-histidina, Monohidrocloreto L-histidina clorhidrato monohidrato, L-treonina, L-metionina, polisorbato 80, agua para preparaciones inyectables.
Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable en pluma precargada
1 pluma precargada
2 plumas precargadas
4 plumas precargadas
162 mg/0,9 ml

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía subcutánea
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

Antes de su uso, deje que la pluma alcance la temperatura ambiente fuera de la caja durante 45 minutos.

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera

No congelar

Una vez fuera de la nevera, la pluma precargada se puede conservar hasta 3 semanas a una temperatura igual o inferior a 30°C

Conservar la pluma precargada en el embalaje exterior para protegerla de la luz y la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

1062 Budapest

Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony

Hungría

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/24/1896/010 1 pluma precargada

EU/1/24/1896/011 4 plumas precargadas

EU/1/24/1896/014 2 plumas precargadas

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

avtozma 162 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC

SN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**ESTUCHE DE LA PLUMA PRECARGADA (CON BLUE BOX) – Envase múltiple****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Avtozma 162 mg solución inyectable en pluma precargada.
tocilizumab

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

1 pluma precargada contiene 162 mg de tocilizumab

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: L-histidina, Monohidrocloruro de L-histidina clorhidrato monohidrato, L-treonina, L-metionina, polisorbato 80, agua para preparaciones inyectables. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable en pluma precargada
Envase múltiple: 12 (3 envases de 4) plumas precargadas
162 mg/0,9 ml

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía subcutánea.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

Antes de su uso, deje que la pluma precargada alcance la temperatura ambiente fuera de la caja durante 45 minutos.

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera

No congelar

Una vez fuera de la nevera, la pluma precargada se puede conservar hasta 3 semanas a una temperatura igual o inferior a 30°C.

Conservar la pluma precargada en el embalaje exterior para protegerla de la luz y la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

1062 Budapest

Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony

Hungría

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/24/1896/012 12 (3 x 4) plumas precargadas (envase múltiple)

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

avtozma 162 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC

SN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**ESTUCHE DE LA PLUMA PRECARGADA (SIN BLUE BOX) – Envase múltiple****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Avtozma 162 mg solución inyectable en pluma precargada.
tocilizumab

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

1 pluma precargada contiene 162 mg de tocilizumab

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: L-histidina, Monohidrocloruro de L-histidina clorhidrato monohidrato, L-treonina, L-metionina, polisorbato 80, agua para preparaciones inyectables. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable en pluma precargada
4 plumas precargadas.
Las subunidades del envase múltiple no pueden venderse por separado
162 mg/0,9 ml

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía subcutánea.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

Antes de su uso, deje que la pluma precargada alcance la temperatura ambiente fuera de la caja durante 45 minutos.

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera

No congelar

Una vez fuera de la nevera, la pluma precargada se puede conservar hasta 3 semanas a una temperatura igual o inferior a 30°C.

Conservar la pluma precargada en el embalaje exterior para protegerla de la luz y la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

1062 Budapest

Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony

Hungría

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/24/1896/012 12 (3 x 4) plumas precargadas (envase múltiple)

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

avtozma 162 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

VIAL

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Avtozma 20 mg/ml, concentrado estéril.
tocilizumab
IV

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Uso IV

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

80 mg/4 ml

6. OTROS

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

VIAL

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Avtozma 20 mg/ml, concentrado estéril
tocilizumab
IV

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Uso IV

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

200 mg/10 ml

6. OTROS

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

VIAL

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Avtozma 20 mg/ml, concentrado estéril.
tocilizumab
IV

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Uso IV

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

400 mg/20 ml

6. OTROS

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

ETIQUETA DE LA JERINGA PRECARGADA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Avtozma 162 mg inyectable
tocilizumab
SC

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

162 mg/0,9 ml

6. OTROS

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

ETIQUETA DE LA PLUMA PRECARGADA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Avtozma 162 mg inyectable
tocilizumab
SC

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

162 mg/0,9 ml

6. OTROS

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el usuario

Avtozma 20 mg/ml concentrado para solución para perfusión tocilizumab

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Además de este prospecto, se le dará una **tarjeta de información para el paciente**, que contiene información importante de seguridad que debe conocer antes de recibir Avtozma y durante el tratamiento con Avtozma.

Contenido del prospecto:

1. Qué es Avtozma y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Avtozma
3. Cómo usar Avtozma
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Avtozma
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Avtozma y para qué se utiliza

Avtozma contiene una sustancia activa llamada tocilizumab, que es una proteína obtenida a partir de células inmunitarias específicas (anticuerpo monoclonal), que bloquea la acción de un tipo de proteína específica (citoquina) llamada inter-leucina 6. Esta proteína está implicada en procesos inflamatorios del cuerpo, y bloqueándola se puede reducir la inflamación. Avtozma ayuda a reducir síntomas tales como el dolor y la hinchazón en sus articulaciones y puede también mejorar así su rendimiento en las tareas diarias. Avtozma ha demostrado disminuir la progresión del daño en el cartílago y los huesos de las articulaciones causados por la enfermedad y mejorar su capacidad para realizar sus actividades diarias.

- **Avtozma se usa para tratar adultos** con artritis reumatoide activa (AR) de moderada a grave, que es una enfermedad autoinmune, si los tratamientos previos no han funcionado bien. Avtozma normalmente se utiliza en combinación con metotrexato. Sin embargo, Avtozma se le puede administrar solo, si su médico determina que el metotrexato no es adecuado.
- Avtozma se puede usar también para el tratamiento de adultos que no han sido tratados previamente con metotrexato si tienen artritis reumatoide grave, activa y progresiva.
- **Avtozma se utiliza en el tratamiento de niños con AIJs.** Avtozma se utiliza en niños de 2 años de edad en adelante, que tengan **artritis idiopática juvenil sistémica activa (AIJs)**, una enfermedad inflamatoria que causa dolor e hinchazón en una o más articulaciones, así como fiebre y erupción. Avtozma se utiliza para mejorar los síntomas de la AIJs y puede administrarse o en combinación con metotrexato o solo.

- **Avtozma se utiliza en el tratamiento de niños con AIJp.** Avtozma se utiliza en niños de 2 años de edad y en adelante con **artritis idiopática juvenil poliarticular activa (AIJp)**, una enfermedad inflamatoria que provoca dolor e hinchazón en una o más articulaciones. Avtozma se utiliza para mejorar los síntomas de la AIJp y puede administrarse en combinación con metotrexato o solo.
- **Avtozma se utiliza en el tratamiento de adultos y niños** de 2 años de edad y en adelante con síndrome de **liberación de citoquinas (SLC)** grave o potencialmente mortal, un efecto adverso en pacientes tratados por terapias con receptor de antígeno quimérico (CAR, por sus siglas en inglés) de células T, utilizadas para tratar ciertos tipos de cáncer.
- **Avtozma se utiliza en el tratamiento de adultos** con enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19), que reciben corticosteroides sistémicos y requieren suplemento de oxígeno o ventilación mecánica.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Avtozma

No se le administrará Avtozma

- Si es alérgico al tocilizumab o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6). (Véanse las advertencias especiales al final de esta sección bajo el subtítulo “Avtozma contiene polisorbato”).
- Si tiene una infección activa grave.

Si le sucede algo de esto, consulte con el médico o el enfermero que le administra la perfusión.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o enfermero antes de empezar a recibir Avtozma.

- Si experimenta **reacciones alérgicas** como sensación de opresión torácica, sibilancias, mareos o aturdimiento intenso, hinchazón de los labios o erupción cutánea durante o después de la perfusión, **informe a su médico inmediatamente.**
- Si tiene cualquier tipo de **infección**, ya sea de evolución corta o larga, o si contrae infecciones a menudo. **Informe inmediatamente a su médico** si se encuentra mal. Avtozma puede reducir la capacidad de su cuerpo para responder a las infecciones y puede hacer que una infección existente empeore o aumente la probabilidad de adquirir una nueva infección.
- Si ha tenido **tuberculosis**, informe a su médico. Su médico comprobará los signos y síntomas de tuberculosis antes de comenzar el tratamiento con Avtozma. Informe a su médico inmediatamente si los síntomas de tuberculosis (tos persistente, pérdida de peso, malestar general, febrícula), o cualquier otra infección aparecen durante o después del tratamiento.
- Si ha tenido **úlcera intestinal o diverticulitis**, informe a su médico. Los síntomas incluirían dolor abdominal y cambios inexplicables en los hábitos intestinales con fiebre.
- Si tiene **enfermedad hepática**, informe a su médico. Antes de usar Avtozma, su médico le realizará un análisis de sangre para medir su función hepática.
- **Si algún paciente ha sido vacunado recientemente** (adulto o niño) o tiene previsto vacunarse, informe a su médico. Todos los pacientes, especialmente los niños deben estar al día con su calendario de vacunación antes de comenzar el tratamiento con Avtozma, a no ser que se requiera iniciar tratamiento urgente. Determinados tipos de vacunas no deben administrarse mientras reciba Avtozma.
- Si tiene **cáncer**, avise a su médico. Su médico tendrá que decidir si puede seguir recibiendo tratamiento con Avtozma.

- Si tiene **factores de riesgo cardiovascular**, tales como aumento de la presión arterial, y valores altos de colesterol, informe a su médico. Estos factores necesitan ser controlados mientras recibe tratamiento con Avtozma.
- Si tiene problemas de riñón de moderados a graves, su médico le vigilará.
- Si tiene dolores de cabeza persistentes.

Su médico le realizará análisis de sangre antes de que reciba Avtozma, y durante su tratamiento, para determinar si tiene un recuento bajo de glóbulos blancos sanguíneos, un recuento bajo de plaquetas o una elevación de las enzimas hepáticas.

Niños y adolescentes

No se recomienda el uso de Avtozma en niños menores de 2 años.

Avisé a su médico, si el niño tiene antecedentes del **síndrome de activación de macrófagos**, (activación y proliferación incontrolada de células específicas de la sangre). Su médico decidirá si puede seguir recibiendo Avtozma.

Otros medicamentos y Avtozma

Informe a su médico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento (o si los está tomando su hijo, si él es el paciente). Esto incluye los medicamentos adquiridos sin receta. Avtozma puede afectar a la forma en la que actúan algunos medicamentos, y puede necesitarse un ajuste de dosis. **Informe a su médico** si está utilizando medicamentos que contienen cualquiera de estas sustancias activas:

- metilprednisolona, dexametasona, utilizadas para reducir la inflamación
- simvastatina o atorvastatina, utilizada para reducir los **niveles de colesterol**
- antagonistas de los canales del calcio, como el amlodipino utilizado en el tratamiento del **aumento de la presión arterial**
- teofilina utilizado en el tratamiento del **asma**
- warfarina o fenprocumona utilizados como **anticoagulantes**
- fenitoína utilizado en el tratamiento de las **convulsiones**
- ciclosporina utilizado en los trasplantes de órganos como **inmunosupresor**
- benzodiazepinas, como el temazepam utilizado para calmar la **ansiedad**.

Debido a que no hay experiencia clínica no se recomienda el uso de tocilizumab con otros medicamentos biológicos empleados para tratar la AR, AIJs o AIJp.

Embarazo, lactancia y fertilidad

Avtozma no se debe utilizar durante el embarazo, salvo que sea claramente necesario. Hable con su médico si está embarazada, cree que pudiera estarlo, o tiene previsto quedarse embarazada.

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

Interrumpa la lactancia si comienza el tratamiento con Avtozma, y consulte con su médico. Antes de reiniciar la lactancia deben haber pasado al menos 3 meses desde su último tratamiento con Avtozma. Se desconoce si Avtozma pasa a la leche materna.

Los datos disponibles hasta el momento no sugieren que este tratamiento tenga ningún efecto sobre la fertilidad.

Conducción y uso de máquinas

Este medicamento puede producir mareos, si usted se siente mareado, no conduzca ni utilice máquinas.

Avtozma contiene polisorbato

Este medicamento contiene 0,5 mg de polisorbato 80 en cada ml. Los polisorbatos pueden causar reacciones alérgicas. Informe a su médico si tiene cualquier alergia conocida.

3. Cómo usar Avtozma

Este medicamento está sujeto a prescripción médica restringida por su médico.

Avtozma se le administrará **por goteo intravenoso, por un médico o enfermero**. Ellos diluirán la solución, prepararán la perfusión intravenosa y le vigilarán durante y después del tratamiento.

Pacientes adultos con AR

La dosis habitual de Avtozma es de 8 miligramos (mg) por kilogramo (kg) de peso corporal. Dependiendo de la respuesta el médico puede decidir disminuir la dosis a 4mg/kg y después volver a aumentarla a 8 mg/kg cuando sea apropiado.

A los adultos se les administrará Avtozma una vez cada 4 semanas a través de goteo en vena (perfusión intravenosa) durante una hora.

Niños con AIJs (de 2 años de edad en adelante)

La dosis habitual de Avtozma depende de su peso.

- Si usted pesa menos de 30 kg, la dosis es de **12 mg por cada kilogramo de peso corporal**.
- Si usted pesa 30 kg o más, la dosis es de **8 mg por cada kilogramo de peso corporal**.

La dosis se calcula en función del peso corporal en cada administración.

A los niños con AIJs se les administrará Avtozma una vez cada 2 semanas a través de goteo en vena (perfusión intravenosa) durante una hora.

Niños con AIJp (de 2 años de edad en adelante)

La dosis habitual de Avtozma se calcula en función del peso corporal.

- Si usted pesa menos de 30 kg: la dosis es de **10 mg por cada kilogramo de peso corporal**.
- Si usted pesa 30 kg o más: la dosis es de **8 mg por cada kilogramo de peso corporal**.

La dosis se calcula en base a su peso corporal en cada administración.

Los niños con AIJp recibirán Avtozma una vez cada 4 semanas por goteo en vena (perfusión intravenosa) durante una hora.

Pacientes de SLC

La dosis habitual de Avtozma es de **8 mg por cada kg de peso corporal si usted pesa 30 kg o más**.

La dosis es de **12 mg por cada kg de peso corporal si usted pesa menos de 30 kg**.

Avtozma puede ser administrado solo o en combinación con corticosteroides.

Pacientes con COVID-19

La dosis habitual de Avtozma es de 8 mg por cada kg de peso corporal. Puede ser necesaria una segunda dosis.

Si se le administra más Avtozma del que debe

Como Avtozma lo administra un médico o enfermero, es poco probable que se le administre demasiado. Sin embargo, si le preocupa, hable con su médico.

Si olvidó una dosis de Avtozma

Como Avtozma lo administra un médico o enfermero, es poco probable que se salte una dosis. Sin embargo, si le preocupa, hable con su médico o enfermero.

Si interrumpe el tratamiento con Avtozma

No debe detener el tratamiento con Avtozma sin consultárselo a su médico previamente.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o enfermero.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Los efectos adversos pueden ocurrir hasta al menos 3 meses después de su última dosis de Avtozma.

Posibles efectos adversos graves: consulte con su médico inmediatamente.

Estos son frecuentes: Pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes

Reacciones alérgicas durante o después de la perfusión:

- dificultad para respirar, opresión torácica o aturdimiento
- erupción cutánea, picor, ronchas, hinchazón de los labios, lengua o cara

Si presenta cualquiera de estos síntomas, consulte con su médico **inmediatamente**.

Signos de infecciones graves

- fiebre y escalofríos
- ampollas en la boca o la piel
- dolor de estómago

Signos y síntomas de toxicidad hepática

Pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 pacientes

- cansancio
- dolor abdominal
- ictericia (decoloración amarillenta de piel u ojos)

Si nota alguno de estos síntomas, avise a su médico **lo antes posible**.

Efectos adversos muy frecuentes:

Pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes

- infecciones de las vías respiratorias superiores, con síntomas típicos como tos, congestión nasal, moqueo, dolor de garganta y dolor de cabeza
- niveles altos de grasa en sangre (colesterol)

Efectos adversos frecuentes:

Pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes

- infección de pulmón (neumonía)
- herpes (herpes zoster)
- calenturas (herpes simple oral), ampollas
- infecciones en la piel (Celulitis), a veces con fiebre y escalofríos
- erupción y picor, urticaria
- reacciones alérgicas (hipersensibilidad)
- infección ocular (conjuntivitis)
- dolor de cabeza, mareos, hipertensión
- úlceras en la boca, dolor de estómago
- retención de líquido (edema) en la parte inferior de las piernas, aumento de peso
- tos, respiración entrecortada

- recuentos bajos de los glóbulos blancos en análisis de sangre (neutropenia, leucopenia)
- pruebas de función hepática alteradas (elevación de las transaminasas)
- aumento de la bilirrubina medido mediante análisis de sangre
- niveles bajos de fibrinógeno en sangre (proteína involucrada en la coagulación de la sangre)

Efectos adversos poco frecuentes:

Pueden afectar hasta 1 de cada 100 pacientes

- diverticulitis (fiebre, náuseas, diarrea, estreñimiento, dolor de estómago)
- zonas hinchadas y rojas en la boca
- grasas elevadas en la sangre (triglicéridos)
- úlceras estomacales
- piedras en el riñón
- hipotiroidismo

Efectos adversos raros:

Pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 pacientes

- Síndrome de Stevens-Johnson (erupción cutánea, que puede dar lugar a ampollas y descamación grave de la piel)
- Reacciones alérgicas mortales (Anafilaxia [mortal])
- inflamación del hígado (hepatitis), ictericia

Efectos adversos muy raros:

Pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 pacientes

- valores bajos en el recuento de glóbulos blancos, glóbulos rojos, y plaquetas
- fallo hepático

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

Niños con AIJs

En general, los efectos adversos en pacientes con AIJs fueron de un tipo similar a los de los adultos con AR. Algunos efectos adversos se observaron con más frecuencia: inflamación de nariz y garganta, diarrea, disminución en el recuento de los glóbulos blancos de la sangre y aumento de las enzimas hepáticas.

Niños con AIJp

En general, los efectos adversos en pacientes con AIJp fueron de un tipo similar a los de los adultos con AR. Algunos efectos adversos se observaron con más frecuencia: inflamación de nariz y garganta, dolor de cabeza, sensación de malestar (náusea) y disminución en el recuento de glóbulos blancos de la sangre.

5. Conservación de Avtozma

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C). No congelar.

El vial sin abrir puede conservarse a una temperatura máxima de 25 °C durante un periodo de hasta 5 semanas. Si es necesario, puede volver a refrigerarse una vez dentro de estas 5 semanas y conservarse refrigerado hasta la fecha de caducidad. El vial debe desecharse si no se utiliza en el plazo de 5 semanas.

Mantener los viales en el embalaje exterior para protegerlos de la luz.

En caso necesario, la solución para perfusión diluida en solución para inyección de cloruro sódico al 0,9 % o al 0,45 % se puede conservar hasta 1 mes en condiciones refrigeradas o hasta 48 horas a temperatura ambiente de hasta 30 °C.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Avtozma

- El principio activo es tocilizumab.
Cada vial de 4 ml contiene 80 mg de tocilizumab (20 mg/ml).
Cada vial de 10 ml contiene 200 mg de tocilizumab (20 mg/ml).
Cada vial de 20 ml contiene 400 mg de tocilizumab (20 mg/ml).
- Los demás componentes son L-histidina, Monohidrocloruro de L-histidina clorhidrato monohidrato, L-treonina, L-metionina, polisorbato 80 y agua para preparaciones inyectables.

Aspecto del producto y contenido del envase

Avtozma es un concentrado para solución para perfusión. El concentrado es un líquido transparente a ligeramente opalescente, incoloro a amarillo pálido.

Avtozma es suministrado en viales que contienen 4 ml, 10 ml, y 20 ml de concentrado para solución para perfusión. Tamaño de envase de 1 y 4 viales. Puede que no se comercialicen todos los tamaños de envase.

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Hungria

Responsable de la fabricación

Nuvisan France SARL
2400 Route des Colles,
06410 Biot,
Francia

Midas Pharma GmbH
Rheinstr. 49,
55218 Ingelheim,
Alemania

KYMOS S.L.
Ronda Can Fatjó, 7B.
08290 Cerdanyola del Vallès,
Barcelona,
España

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien

Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: +32 2 643 71 81
BEinfo@celltrionhc.com

Lietuva

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

България

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Тел.: +36 1 231 0493

Luxembourg/Luxemburg

Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: +32 2 643 71 81
BEinfo@celltrionhc.com

Česká republika

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Magyarország

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

Danmark

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tlf: +36 1 231 0493

Malta

Mint Health Ltd.
Tel: +356 2093 9800

Deutschland

Celltrion Healthcare Deutschland GmbH
Tel: +49(0)30 346494150
infoDE@celltrionhc.com

Nederland

Celltrion Healthcare Netherlands B.V.
Tel: + 31 20 888 7300
NLinfo@celltrionhc.com

Eesti

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Norge

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tlf: +36 1 231 0493

España

CELLTRION FARMACEUTICA (ESPAÑA)
S.L.
Tel: +34 910 498 478

Österreich

Astro-Pharma GmbH
Tel: +43 1 97 99 860

Ελλάδα

BIANEE A.E.
Τηλ: +30 210 8009111

Polska

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

France

Celltrion Healthcare France SAS
Tél.: +33 (0)1 71 25 27 00

Portugal

CELLTRION PORTUGAL, UNIPessoal
LDA.
Tel: +351 21 936 8542

Hrvatska

Oktal Pharma d.o.o.
Tel: +385 1 6595 777

România

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Ireland

Celltrion Healthcare Ireland Limited
Tel: +353 1 223 4026

Slovenija

OPH Oktal Pharma d.o.o.
Tel.: +386 1 519 29 22

Ísland

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Sími: +36 1 231 0493

Slovenská republika

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Italia

Celltrion Healthcare Italy S.r.l.
Tel: +39 02 47927040

Suomi/Finland

Celltrion Healthcare Finland Oy.
Puh/Tel: +358 29 170 7755

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd
Τηλ: +357 22741741

Sverige

Celltrion Sweden AB
contact_se@celltrionhc.com

Latvija

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tāl.: +36 1 231 0493

Fecha de la última revisión de este prospecto**Otras fuentes de información**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>, y en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) <http://www.aemps.gob.es>.

Esta información está destinada únicamente a profesionales sanitarios:

Instrucciones para la dilución previa a la administración

Los medicamentos parenterales se deben inspeccionar visualmente antes de la administración por si tienen partículas o cambio de color. Sólo se deben diluir las soluciones que sean transparentes a ligeramente opalescentes, incoloras a amarillo pálido y carentes de partículas visibles. Utilice una aguja y una jeringa estéril para preparar Avtozma. En el caso de las bolsas de perfusión de cloruro de polivinilo (PVC, por sus siglas en inglés), se deben utilizar bolsas de perfusión que no contienen di(2-etilhexil)ftalato (sin DEHP, por sus siglas en inglés).

Pacientes adultos con AR, COVID 19 y SLC (con peso ≥ 30 kg)

Retire de una bolsa de perfusión de 100 ml un volumen de solución para inyección estéril y apirógena de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9 %) o 4,5 mg/ml (0,45 %) igual que el volumen de concentrado de Avtozma necesario para la dosis del paciente, en condiciones asépticas. La cantidad necesaria de concentrado de Avtozma (**0,4 ml/kg**) debe ser retirada del vial y depositada en la bolsa de perfusión de 100 ml. El volumen final debe ser de 100 ml. Para mezclar la solución, invierta suavemente la bolsa de perfusión para evitar la formación de espuma.

Uso en población pediátrica

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

Retire de una bolsa de perfusión de 100 ml un volumen de solución para inyección estéril y apirógena de cloruro sódico 9mg/ml (0,9%) o 4,5 mg/ml (0,45 %) igual que el volumen de concentrado de Avtozma necesario para la dosis del paciente, en condiciones asépticas. La cantidad necesaria de concentrado de Avtozma (**0,4 ml/kg**) debe ser retirada del vial y depositada en la bolsa de perfusión de 100 ml. El volumen final debe ser 100 ml. Para mezclar la solución, invierta suavemente la bolsa de perfusión para evitar la formación de espuma.

Pacientes con AIJs y SLC con peso < 30 kg

Retire de una bolsa de perfusión de 50 ml un volumen de solución para inyección estéril y apirógena de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9 %) o 4,5 mg/ml (0,45 %) igual que el volumen de concentrado de Avtozma necesario para la dosis del paciente, en condiciones asépticas. La cantidad necesaria de concentrado de Avtozma (**0,6 ml/kg**) debe ser retirada del vial y depositada en la bolsa de perfusión de 50 ml. El volumen final debe ser de 50 ml. Para mezclar la solución, invierta suavemente la bolsa de perfusión para evitar la formación de espuma.

Pacientes con AIJp con peso < 30 kg

Retire de una bolsa de perfusión de 50 ml, un volumen de solución para inyección estéril y apirógena de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9 %) o 4,5 mg/ml (0,45 %) igual al volumen de concentrado de Avtozma necesario para la dosis del paciente, en condiciones asépticas. La cantidad necesaria de concentrado de Avtozma (**0,5 ml/kg**) debe ser retirada del vial y depositada en la bolsa de perfusión de 50 ml. El volumen final debe ser de 50 ml. Para mezclar la solución, invierta suavemente la bolsa de perfusión para evitar la formación de espuma.

Avtozma es para un único uso.

Todo producto no usado o material de desecho debe eliminarse de acuerdo con los requisitos locales.

Prospecto: Información para el usuario

Avtozma 162 mg, solución inyectable en jeringa precargada tocilizumab

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Además de este prospecto, se le dará una **tarjeta de información para el paciente**, que contiene información importante de seguridad que debe conocer antes de recibir Avtozma y durante el tratamiento con Avtozma.

Contenido del prospecto:

1. Qué es Avtozma y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Avtozma
3. Cómo usar Avtozma
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Avtozma
6. Contenido del envase e información adicional
7. Instrucciones de uso

1. Qué es Avtozma y para qué se utiliza

Avtozma contiene una sustancia activa llamada tocilizumab, que es una proteína obtenida a partir de células inmunitarias específicas (anticuerpo monoclonal), que bloquea la acción de un tipo de proteína específica (citoquina) llamada inter-leucina 6. Esta proteína está implicada en procesos inflamatorios del cuerpo, y bloqueándola se puede reducir la inflamación. Avtozma está indicado para tratar:

- **adultos con artritis reumatoide activa (AR) de moderada a grave**, que es una enfermedad autoinmune, si los tratamientos previos no han funcionado bien.
- **adultos con artritis reumatoide (AR) grave, activa y progresiva**, que no han sido previamente tratados con metotrexato.

Avtozma ayuda a reducir los síntomas de la AR tales como el dolor y la hinchazón en sus articulaciones y puede también mejorar así su rendimiento en las tareas diarias. Avtozma ha demostrado disminuir la progresión del daño en el cartílago y los huesos de sus articulaciones causados por la enfermedad y mejorar su capacidad para realizar sus actividades diarias.

Avtozma normalmente se utiliza en combinación con otro medicamento para la AR llamado metotrexato. Sin embargo, Avtozma se le puede administrar solo, si su médico determina que el metotrexato no es adecuado.

- **adultos con una enfermedad de las arterias llamada arteritis de células gigantes (ACG)**, causada por la inflamación de las arterias más grandes del cuerpo, especialmente aquellas que suministran sangre a la cabeza y al cuello. Los síntomas pueden incluir dolor de cabeza, fatiga y dolor en la mandíbula. Los efectos pueden incluir derrames cerebrales y ceguera.

Avtozma puede reducir el dolor e hinchazón de las arterias y venas de cabeza, cuello y brazos.

La ACG se trata a menudo con medicamentos llamados esteroides. Por lo general son eficaces, pero pueden tener efectos secundarios si se usan a dosis altas durante mucho tiempo. La reducción de la dosis de esteroides también puede conducir a un brote de ACG. La adición de Avtozma al tratamiento hace que el tiempo de uso de los esteroides pueda ser más corto, mientras que siguen controlando la ACG.

- **niños y adolescentes, de 1 año de edad y mayores con artritis idiopática juvenil sistémica (AIJs) activa**, una enfermedad inflamatoria que causa dolor e hinchazón en una o más articulaciones, así como fiebre y erupción cutánea.

Avtozma se utiliza para mejorar los síntomas de la AIJs. Se puede administrar en combinación con metotrexato o solo.

- **niños y adolescentes, de 2 años de edad en adelante, con artritis idiopática juvenil poliarticular activa (AIJp)**. Ésta es una enfermedad inflamatoria que causa dolor e hinchazón en una o más articulaciones.

Avtozma se utiliza para mejorar los síntomas de la AIJp. Se puede administrar en combinación con metotrexato o solo.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Avtozma

No se le administrará Avtozma

- Si usted o un niño (si él es el paciente al que cuida) es alérgico al tocilizumab o a alguno de los demás componentes de este medicamento (enumerados en la sección 6). (Ver las advertencias especiales al final de esta sección bajo el subtítulo “Avtozma contiene polisorbato”).
- Si tiene usted o un niño (si él es el paciente al que cuida) una infección activa grave.

Si le sucede algo de esto, consulte con el médico. No utilice Avtozma.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de empezar a recibir Avtozma.

- Si experimenta **reacciones alérgicas** como sensación de opresión torácica, sibilancias, mareos o aturdimiento intenso, hinchazón de los labios, lengua, cara o erupción cutánea, ronchas o picor durante o después de la inyección, **informe a su médico inmediatamente**.
- Si ha experimentado algún síntoma de reacción alérgica después de la administración de Avtozma, no tome la siguiente dosis hasta haber informado a su médico y que su médico le haya indicado que tome la siguiente dosis.
- Si tiene cualquier tipo de **infección**, ya sea de evolución corta o larga, o si contrae infecciones a menudo. **Informe inmediatamente a su médico** si se encuentra mal. Avtozma puede reducir la capacidad de su cuerpo para responder a las infecciones y puede hacer que una infección existente empeore o aumente la probabilidad de adquirir una nueva infección.

- Si ha tenido **tuberculosis**, informe a su médico. Su médico comprobará los signos y síntomas de tuberculosis antes de comenzar el tratamiento con Avtozma. Informe a su médico inmediatamente si los síntomas de tuberculosis (tos persistente, pérdida de peso, malestar general, febrícula), o cualquier otra infección aparecen durante o después del tratamiento.
- Si ha tenido **úlcera intestinal o diverticulitis**, informe a su médico. Los síntomas incluirían dolor abdominal y cambios inexplicables en los hábitos intestinales con fiebre.
- Si tiene **enfermedad hepática**, informe a su médico. Antes de usar Avtozma, su médico le realizará un análisis de sangre para medir su función hepática.
- **Si algún paciente ha sido vacunado recientemente**, o tiene previsto vacunarse, informe a su médico. Todos los pacientes deben estar al día con su calendario de vacunación antes de comenzar el tratamiento con Avtozma. Determinados tipos de vacunas no deben administrarse mientras reciba Avtozma.
- Si tiene **cáncer**, avise a su médico. Su médico tendrá que decidir si puede seguir recibiendo tratamiento con Avtozma.
- Si tiene **factores de riesgo cardiovascular**, tales como aumento de la presión arterial, y valores altos de colesterol, informe a su médico. Estos factores necesitan ser controlados mientras recibe tratamiento con Avtozma.
- Si tiene **problemas de riñón de moderados a graves**, su médico le vigilará.
- Si tiene **dolores de cabeza persistentes**.

Su médico le realizará análisis de sangre antes de que reciba Avtozma, para determinar si tiene un recuento bajo de glóbulos blancos sanguíneos, un recuento bajo de plaquetas o una elevación de las enzimas hepáticas.

Niños y adolescentes

No se recomienda la inyección de Avtozma subcutáneo en niños menores de 1 año de edad. Avtozma no se debe administrar a niños con AIJs con un peso inferior a 10 kg.

Si un niño tiene un historial de **síndrome de activación de macrófagos** (activación y proliferación incontrolada de células sanguíneas específicas), informe a su médico. Su médico deberá decidir si aún se le puede administrar Avtozma.

Otros medicamentos y Avtozma

Informe a su médico si está tomando cualquier otro medicamento, o ha tomado recientemente alguno. Esto se debe a que Avtozma puede afectar a la forma en la que actúan algunos medicamentos, y puede necesitarse un ajuste de dosis. **Informe a su médico** si ha utilizado recientemente medicamentos que contienen cualquiera de estas sustancias activas:

- metilprednisolona, dexametasona, usados para reducir la inflamación
- simvastatina o atorvastatina, utilizada para reducir los niveles de colesterol
- antagonistas de los canales del calcio, como el amlodipino utilizado en el tratamiento del aumento de la presión arterial
- teofilina utilizado en el tratamiento del asma
- warfarina o fenprocumona, utilizados como anticoagulantes
- fenitoína utilizado en el tratamiento de las convulsiones
- ciclosporina utilizado en los trasplantes de órganos como inmunosupresor
- benzodiazepinas, como el temazepam utilizado para calmar la ansiedad.

Debido a que no hay experiencia clínica no se recomienda el uso de tocilizumab con otros medicamentos biológicos empleados para tratar la AR, AIJs, AIJp o ACG.

Embarazo, lactancia y fertilidad

Avtozma no se debe utilizar durante el embarazo, salvo que sea claramente necesario. Hable con su médico si está embarazada, cree que pudiera estarlo, o tiene previsto quedarse embarazada.

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

Interrumpa la lactancia si comienza el tratamiento con Avtozma, y consulte con su médico. Antes de reiniciar la lactancia deben haber pasado al menos 3 meses desde su último tratamiento con Avtozma. Se desconoce si Avtozma pasa a la leche materna.

Conducción y uso de máquinas

Este medicamento puede producir mareos, si usted se siente mareado, no conduzca ni utilice máquinas.

Avtozma contiene polisorbato

Este medicamento contiene 0,2 mg de polisorbato 80 en cada jeringa precargada. Los polisorbatos pueden causar reacciones alérgicas. Informe a su médico si tiene cualquier alergia conocida.

3. Cómo usar Avtozma

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico, farmacéutico o enfermero. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico, farmacéutico o enfermero.

El tratamiento se debe iniciar por un profesional sanitario con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de la AR, AIJs, AIJp o ACG.

La dosis recomendada

La dosis para los adultos con AR y ACG es de 162 mg (el contenido de una jeringa precargada) administrada una vez por semana.

Niños y adolescentes con AIJs (de 1 año de edad en adelante)

La dosis habitual de Avtozma depende del peso del paciente.

- Si el paciente pesa **menos de 30 kg**: la dosis es de 162 mg (el contenido de 1 jeringa precargada), una vez cada 2 semanas
- Si el paciente pesa **30 kg o más**: la dosis es de 162 mg (el contenido de 1 jeringa precargada), una vez cada semana.

Niños y adolescentes con AIJp (de 2 años de edad en adelante)

La dosis habitual de Avtozma depende del peso del paciente.

- Si el paciente pesa **menos de 30 kg**: la dosis es de 162 mg (el contenido de 1 jeringa precargada), **una vez cada 3 semanas**
- Si el paciente pesa **30 kg o más**: la dosis es de 162 mg (el contenido de 1 jeringa precargada), **una vez cada 2 semanas**.

Avtozma se administra mediante inyección debajo de la piel (*subcutáneamente*). Al inicio, su médico o enfermero puede inyectarle Avtozma. Sin embargo, su médico puede decidir que usted mismo se inyecte Avtozma. En este caso usted recibirá información de cómo autoinyectarse Avtozma. Los padres y cuidadores recibirán instrucciones sobre cómo inyectar Avtozma a los pacientes que no pueden inyectarse por sí mismos, como los niños.

Hable con su médico si tiene alguna pregunta sobre como autoadministrarse una inyección o al niño que cuida. Al final de este prospecto usted encontrará “instrucciones de administración” detalladas.

Si se le administra más Avtozma del que debe

Como Avtozma se administra en una jeringa precargada, es poco probable que se le administre demasiado. Sin embargo, si le preocupa, hable con su médico, farmacéutico o enfermero.

Si un adulto con AR y ACG o un niño o adolescente con AIJs perdió u olvidó una dosis

Es muy importante usar Avtozma exactamente como lo prescribe su médico. Mantenga el registro de su próxima dosis.

- Si usted olvida su dosis semanal dentro de los 7 días, tome su dosis en el próximo día programado.
- Si usted se olvida de su dosis de cada dos semanas dentro de los 7 días, inyecte una dosis tan pronto como se acuerde y administre su siguiente dosis según su calendario original.
- Si usted olvida su dosis durante 7 días o más, o no está seguro de cuándo inyectarse Avtozma, llame a su médico o farmacéutico.

Si un niño o adolescente con AIJp perdió u olvidó una dosis

Es muy importante usar Avtozma exactamente como lo prescribe el médico. Mantenga el registro de la próxima dosis.

- Si olvida una dosis dentro de los 7 días, inyecte una dosis tan pronto como se acuerde y administre la siguiente dosis según su calendario original.
- Si olvida una dosis durante 7 días o más, o no está seguro de cuándo inyectarse Avtozma, llame al médico o al farmacéutico.

Si interrumpe el tratamiento con Avtozma

No debe detener el tratamiento con Avtozma sin consultárselo a su médico previamente.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Los efectos adversos pueden ocurrir hasta al menos 3 meses después de su última dosis de Avtozma.

Posibles efectos adversos graves: consulte con su médico inmediatamente.

Estos son frecuentes: Pueden afectar hasta de 1 de cada 10 pacientes

Reacciones alérgicas durante o después de la inyección:

- dificultad para respirar, opresión torácica o aturdimiento
- erupción cutánea, picor, ronchas, hinchazón de los labios, lengua o cara

Si experimenta cualquiera de estos síntomas hable con su médico **inmediatamente**.

Signos de infecciones graves:

- fiebre y escalofríos
- ampollas en la boca o la piel
- dolor de estómago

Signos y síntomas de toxicidad hepática

Pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 pacientes

- cansancio
- dolor abdominal
- ictericia (decoloración amarillenta de piel u ojos)

Si nota alguno de estos síntomas, avise a su médico **lo antes posible**.

Efectos adversos muy frecuentes:

Pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes

- infecciones de las vías respiratorias superiores, con síntomas típicos como tos, congestión nasal, moqueo, dolor de garganta y dolor de cabeza
- niveles altos de grasa en sangre (colesterol)
- reacciones en el lugar de la inyección

Efectos adversos frecuentes:

Pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes

- infección de pulmón (neumonía)
- herpes (herpes zoster)
- calenturas (herpes simple oral), ampollas
- infecciones en la piel (celulitis), a veces con fiebre y escalofríos
- erupción y picor, urticaria
- reacciones alérgicas (hipersensibilidad)
- infección ocular (conjuntivitis)
- dolor de cabeza, mareos, hipertensión
- úlceras en la boca, dolor de estómago
- retención de líquido (edema) en la parte inferior de las piernas, aumento de peso
- tos, respiración entrecortada
- recuentos bajos de los glóbulos blancos en análisis de sangre (neutropenia, leucopenia)
- pruebas de función hepática alteradas (elevación de las transaminasas)
- aumento de la bilirrubina medido mediante análisis de sangre
- niveles bajos de fibrinógeno en sangre (proteína involucrada en la coagulación de la sangre)

Efectos adversos poco frecuentes:

Pueden afectar hasta 1 de cada 100 pacientes

- diverticulitis (fiebre, náuseas, diarrea, estreñimiento, dolor de estómago)
- zonas hinchadas y rojas en la boca
- grasas elevadas en la sangre (triglicéridos)
- úlceras estomacales
- piedras en el riñón
- hipotiroidismo

Efectos adversos raros:

Pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 pacientes

- Síndrome de Stevens-Johnson (erupción cutánea, que puede dar lugar a ampollas y descamación grave de la piel)
- Reacciones alérgicas mortales (Anafilaxia [mortal])
- inflamación del hígado (hepatitis), ictericia

Efectos adversos muy raros:

Pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 pacientes

- recuento bajo de glóbulos blancos, glóbulos rojos y plaquetas en los análisis de sangre
- fallo hepático

Efectos adversos en niños y adolescentes con AIJs o AIJp

En niños y adolescentes con AIJs o AIJp los efectos adversos son en general, similares a los de los adultos. Algunos efectos adversos se observan con mayor frecuencia en niños y adolescentes: inflamación de nariz y garganta, dolor de cabeza, náuseas y disminución del recuento de glóbulos blancos.

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Avtozma

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta de la jeringa precargada y en la caja (CAD). La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C). No congelar. Una vez fuera de la nevera, la jeringa precargada se puede conservar hasta 3 semanas a una temperatura igual o inferior a 30°C. Si es necesario, Avtozma puede devolverse al refrigerador una vez durante estas 3 semanas y mantenerse refrigerado hasta la fecha de caducidad. Avtozma debe desecharse si no se utiliza dentro del período de 3 semanas.

Mantener las jeringas precargadas en el embalaje exterior para proteger de la luz y la humedad.

No utilice este medicamento si observa que está turbio o contiene partículas, es de algún color distinto a incoloro y amarillo, o alguna parte de la jeringa precargada aparece dañada.

No agitar la jeringa. Después de retirar el tapón de la aguja, la inyección se debe iniciar en los 5 minutos siguientes para evitar que el medicamento se seque y bloquee la aguja. Si la jeringa precargada no se utiliza dentro de los 5 minutos siguientes a retirar el tapón, se debe eliminar en un contenedor para objetos punzantes y utilizar una nueva jeringa precargada.

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

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Avtozma

- El principio activo es tocilizumab.
Cada jeringa precargada contiene 162 mg de tocilizumab en 0,9 ml.
- Los demás componentes son L-histidina, Monohidrocloruro de L-histidina clorhidrato monohidrato, L-treonina, L-metionina, polisorbato 80 y agua para preparaciones inyectables.

Aspecto del producto y contenido del envase

Avtozma es una solución para inyección. La solución es incolora a amarilla.

Avtozma es suministrado en jeringas precargadas de 0,9 ml que contienen 162 mg de tocilizumab solución para inyección.

La jeringa precargada de Avtozma para uso por el paciente está disponible en envases que contienen:

- 1 jeringa precargada
- 2 jeringas precargadas
- 4 jeringas precargadas
- 12 (3 envases de 4) jeringas precargadas (envases múltiples)

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Hungria

Responsable de la fabricación

Nuvisan France SARL
2400 Route des Colles,
06410 Biot,
Francia

Midas Pharma GmbH
Rheinstr. 49,
55218 Ingelheim,
Alemania

KYMOS S.L.
Ronda Can Fatjó, 7B.
08290 Cerdanyola del Vallès,
Barcelona,
España

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien

Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: +32 2 643 71 81
BEinfo@celltrionhc.com

Lietuva

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

България

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Тел.: +36 1 231 0493

Luxembourg/Luxemburg

Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: +32 2 643 71 81
BEinfo@celltrionhc.com

Česká republika

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Magyarország

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

Danmark

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tlf: +36 1 231 0493

Malta

Mint Health Ltd.
Tel: +356 2093 9800

Deutschland

Celltrion Healthcare Deutschland GmbH
Tel: +49(0)30 346494150
infoDE@celltrionhc.com

Nederland

Celltrion Healthcare Netherlands B.V.
Tel: + 31 20 888 7300
NLinfo@celltrionhc.com

Eesti

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Norge

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tlf: +36 1 231 0493

España

CELLTRION FARMACEUTICA (ESPAÑA)
S.L.
Tel: +34 910 498 478

Österreich

Astro-Pharma GmbH
Tel: +43 1 97 99 860

Ελλάδα

BIANEE A.E.
Τηλ: +30 210 8009111

Polska

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

France

Celltrion Healthcare France SAS
Tél.: +33 (0)1 71 25 27 00

Portugal

CELLTRION PORTUGAL, UNIPessoal
LDA.
Tel: +351 21 936 8542

Hrvatska

Oktal Pharma d.o.o.
Tel: +385 1 6595 777

România

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Ireland

Celltrion Healthcare Ireland Limited
Tel: +353 1 223 4026

Slovenija

OPH Oktal Pharma d.o.o.
Tel.: +386 1 519 29 22

Ísland

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Sími: +36 1 231 0493

Slovenská republika

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Italia

Celltrion Healthcare Italy S.r.l.
Tel: +39 02 47927040

Suomi/Finland

Celltrion Healthcare Finland Oy.
Puh/Tel: +358 29 170 7755

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd
Τηλ: +357 22741741

Sverige

Celltrion Sweden AB
contact_se@celltrionhc.com

Latvija

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tāl.: +36 1 231 0493

Fecha de la última revisión de este prospecto**Otras fuentes de información**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>, y en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) <http://www.aemps.gob.es>.

7. Instrucciones de uso

Lea y siga las instrucciones de uso que se proporcionan con la jeringa precargada de Avtozma antes de empezar a usarla y cada vez que le entreguen un nuevo suministro. Pueden contener información nueva. Antes de usar Avtozma, asegúrese de que su profesional sanitario le enseñe a usarlo correctamente.

Información importante

- **No** retire el tapón de la jeringa precargada hasta que esté listo para administrar la inyección de Avtozma.
- **No intente nunca desmontar la jeringa precargada.**
- **No** vuelva a utilizar una misma jeringa.
- **No** agite la jeringa precargada.
- **No** utilice la jeringa precargada si se le ha caído o está dañada.
- **Información para el paciente sobre reacciones de hipersensibilidad (o de anafilaxia):** si presenta síntomas como erupción cutánea, picor, escalofríos, hinchazón de cara, labios, lengua o garganta, dolor torácico, sibilancias, dificultad para respirar o tragar o sensación de mareo o desmayo, entre otros, en cualquier momento cuando no esté en el centro durante o después de una inyección, debe buscar atención médica urgente inmediatamente.

Cómo conservar Avtozma

- Conserve la jeringa precargada sin utilizar en su caja original en una nevera a una temperatura de entre 2 °C y 8 °C. **No** congelar.
- Una vez fuera de la nevera, Avtozma se puede conservar hasta 3 semanas a una temperatura igual o inferior a 30 °C. Si es necesario, Avtozma puede ser devuelto al refrigerador una vez dentro de estas 3 semanas. Avtozma debe ser desechado si no se utiliza dentro del período de 3 semanas.
- Mantenga la jeringa precargada alejada de la luz solar directa.
- **No** saque la jeringa precargada de su caja original mientras esté almacenada.
- **No** deje la jeringa precargada desatendida.
- Mantenga la jeringa precargada fuera del alcance de los niños. Contiene componentes pequeños.

Componentes de la jeringa precargada (ver Figura A).

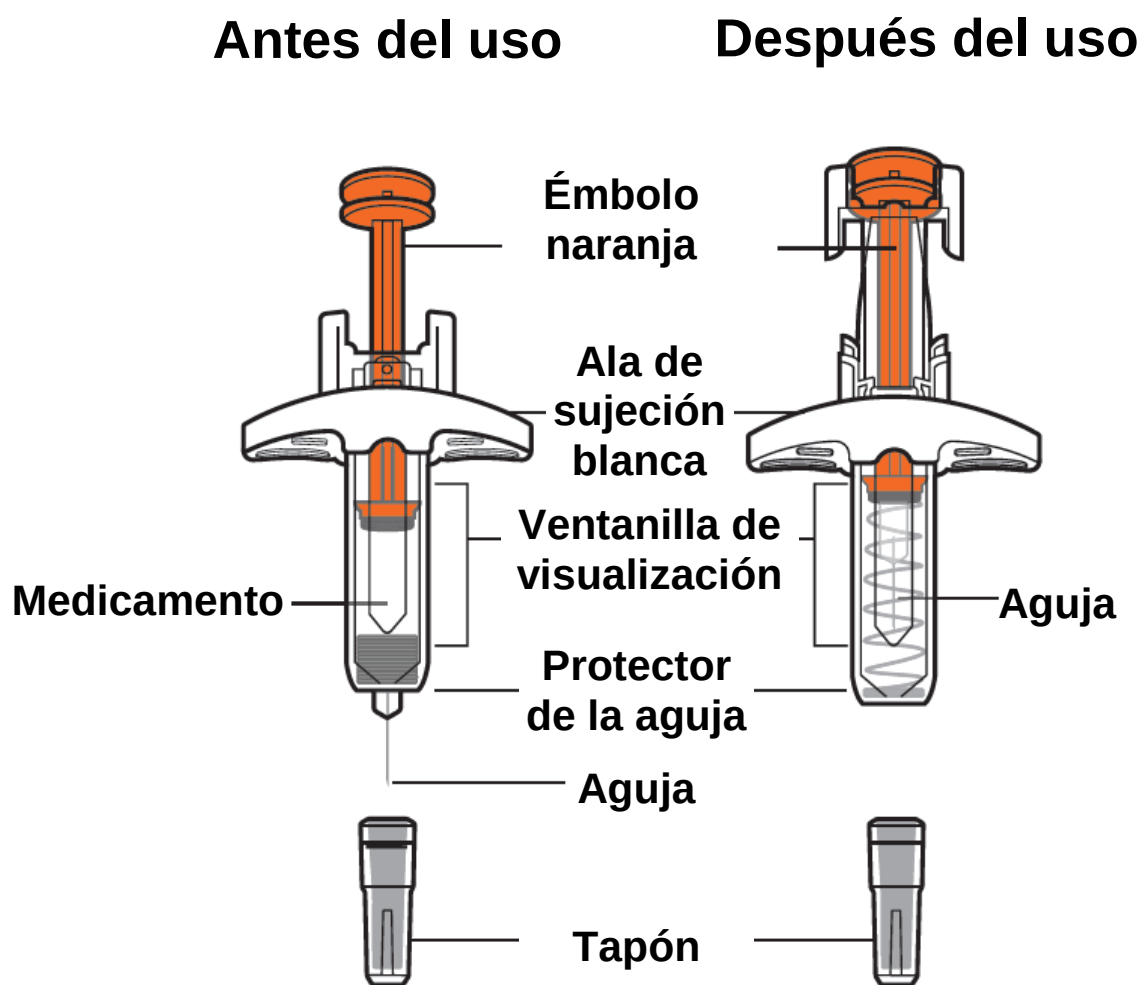
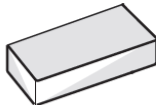
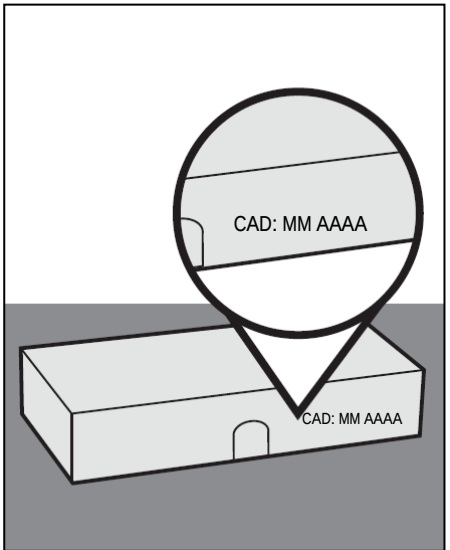


Figura A

Preparación para la inyección

 Caja con la jeringa precargada  Algodón o gasa y toallita impregnada en alcohol  Tirita  Contenedor para objetos punzantes	1. Reúna los materiales para la inyección. - Prepare una superficie limpia y plana, como una mesa o una encimera, en un lugar bien iluminado. - Saque la caja que contiene la jeringa precargada de la nevera. - Compruebe que dispone de los materiales siguientes (ver Figura B): - Caja con la jeringa precargada de Avtozma No se incluyen en la caja: - Algodón o gasa - Tirita - Contenedor para objetos punzantes - Toallita impregnada en alcohol
	2. Inspeccione la caja - Inspeccione la caja y compruebe que tiene el medicamento y la dosis correctos (Avtozma). - Compruebe la fecha de caducidad en la caja y asegúrese de que no ha pasado. • No utilice la jeringa precargada si la fecha de caducidad ha pasado. • No utilice la jeringa precargada si la caja parece ya estar abierta o está dañada cuando la abra por primera vez, y compruebe que está debidamente precintada.

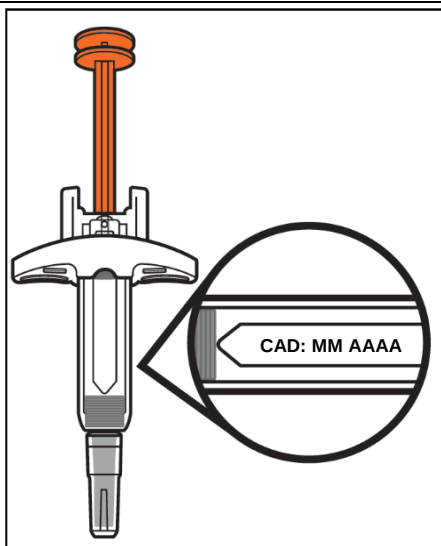


Figura D

3. Inspeccione la jeringa precargada.

- Abra la caja y saque 1 jeringa precargada de dosis única. Vuelva a meter todas las demás jeringas precargadas de Avtozma que puedan quedar en la caja en la nevera.
- Compruebe la fecha de caducidad en la jeringa precargada de Avtozma (ver **Figura D**).
 - No** utilice la jeringa precargada si la fecha de caducidad ha pasado. Si la fecha de caducidad ha pasado, deseche con cuidado la jeringa precargada en el contenedor para objetos punzantes y utilice una nueva.
- Compruebe que la jeringa precargada no está dañada ni contiene indicios de fugas.
 - No** utilice la jeringa precargada si se le ha caído, está dañada o tiene fugas.

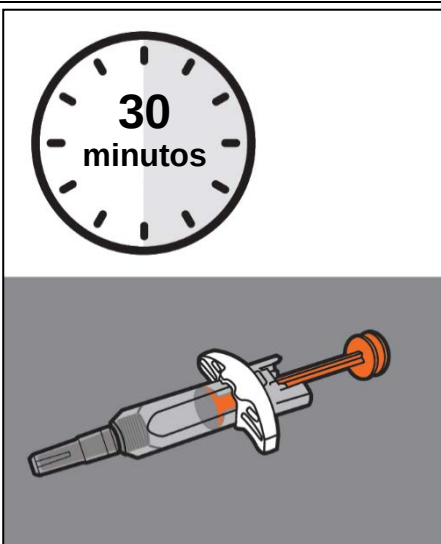


Figura E

4. Espere 30 minutos.

- Deje la jeringa precargada fuera de la caja a temperatura ambiente (entre 18 °C y 28 °C) durante 30 minutos para que se temple (ver **Figura E**).
 - No** caliente la jeringa precargada utilizando una fuente de calor como agua caliente o un microondas.
 - No** deje la jeringa precargada bajo la luz solar directa.
 - No** retire el tapón mientras espera a que la jeringa precargada alcance la temperatura ambiente.
 - Si la jeringa precargada no alcanza la temperatura ambiente, la inyección puede ser molesta y puede que sea difícil presionar el émbolo.

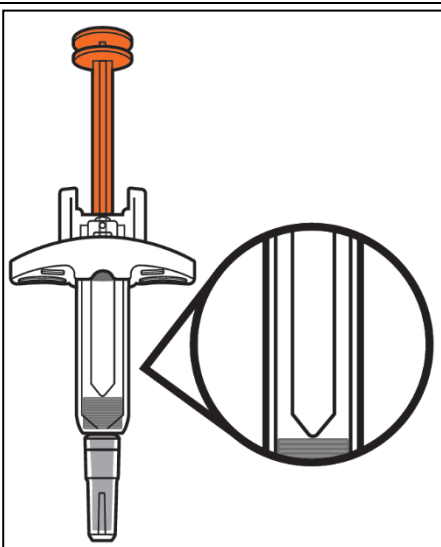


Figura F

5. Inspeccione el medicamento.

- Sostenga la jeringa precargada de Avtozma con el tapón apuntando hacia abajo.
- Inspeccione el medicamento y confirme que el líquido es transparente, de incoloro a amarillo pálido, y que no contiene partículas ni escamas (ver **Figura F**).
 - No** utilice la jeringa precargada si el líquido está descolorido, turbio o contiene partículas o escamas. Deseche con cuidado la jeringa precargada en un contenedor para objetos punzantes y utilice una nueva.
 - Es normal observar burbujas de aire.

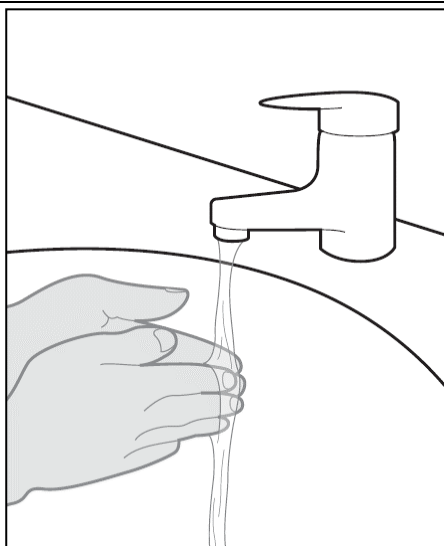


Figura G

6. Lávese las manos.

- a. Lávese las manos con agua y jabón y séqueselas bien (ver **Figura G**).

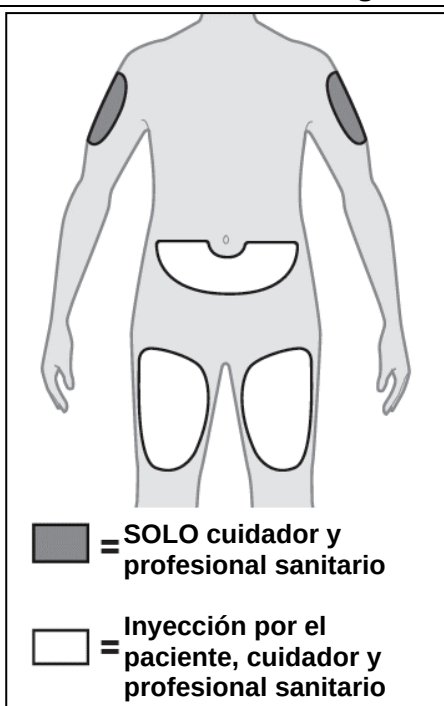


Figura H

7. Elija un lugar de inyección adecuado (ver Figura H).

- a. La inyección se puede administrar en:
- la parte delantera del muslo;
 - el abdomen, excepto en un área de 5 cm alrededor del ombligo;
 - la cara externa de la parte superior del brazo (solo si es usted un cuidador o profesional sanitario).
- **No** se debe administrar usted mismo la inyección en la parte superior del brazo.
 - Elija un lugar distinto para cada inyección nueva, que debe estar al menos a 2,5 cm del lugar utilizado para la última inyección.
 - **No** se debe administrar la inyección en lunares, cicatrices, cardenales ni en zonas donde la piel esté sensible, enrojecida o endurecida.
 - **No** se debe administrar la inyección a través de la ropa.

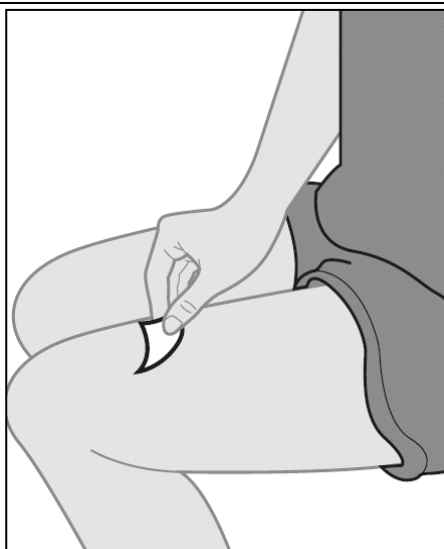


Figura I

8. Limpie el lugar de inyección.

- a. Limpie el lugar de inyección con una toallita impregnada en alcohol y espere aproximadamente 10 segundos para que se seque al aire (ver **Figura I**). Esto ayudará a reducir el riesgo de infección.
- **No** vuelva a tocar el lugar de inyección antes de administrar la inyección.
 - **No** abanique ni sople en la zona limpia.

Cómo administrar la inyección

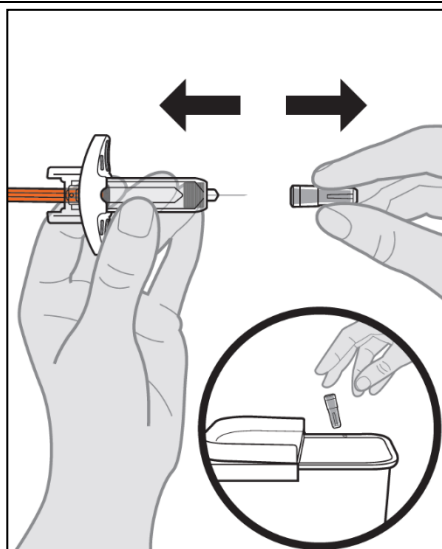


Figura J

9. Retire el tapón.

- a. Sostenga la jeringa precargada por el cuerpo con una mano. Con la otra mano, tire con cuidado del tapón en sentido horizontal para retirarlo (ver **Figura J**).
Nota: Si no puede retirar el tapón, pida ayuda a un cuidador o póngase en contacto con su profesional sanitario.
- **No** sostenga el émbolo mientras retira el tapón.
 - Puede que observe una gotita de líquido en la punta de la aguja. Es normal.
 - Si no utiliza la jeringa precargada en un plazo de 5 minutos después de haber retirado el tapón, debe desecharla en el contenedor para objetos punzantes o resistente a pinchazos y utilizar una jeringa precargada nueva.
- b. Tire el tapón al contenedor para objetos punzantes inmediatamente (ver el **Paso 14 “Deseche la jeringa precargada”** y la **Figura N**).
- **No** intente volver a colocar el tapón de la jeringa precargada.
 - **No** toque el protector de aguja situado al final de la jeringa precargada para así evitar un pinchazo accidental con la aguja.

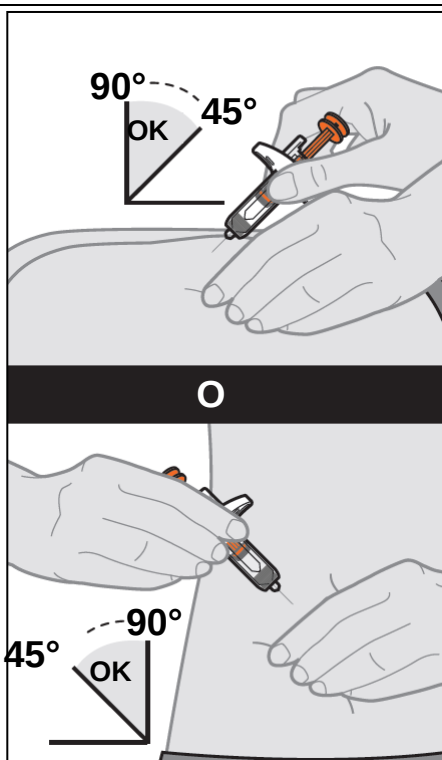


Figura K

10. Inserte la jeringa precargada en el lugar de inyección.

- a. Pellizque suavemente un pliegue de piel en el lugar de inyección con una mano.
- *Nota:* Pellizcar la piel es importante para garantizar que la inyección se administra bajo la piel (en el tejido graso) pero no más profundamente (en el músculo).
 - **No** tire nunca del émbolo.
- b. Con un movimiento rápido, como al lanzar un dardo, inserte la aguja entera en el pliegue de piel a un ángulo de entre 45 y 90 grados (ver **Figura K**).
- *Nota:* Es importante administrar la inyección en el ángulo correcto para asegurarse de que el medicamento se libera debajo de la piel (en el tejido graso), de lo contrario la inyección podría ser dolorosa y el medicamento puede no funcionar.
 - **No** toque el émbolo mientras inserta la aguja en la piel.

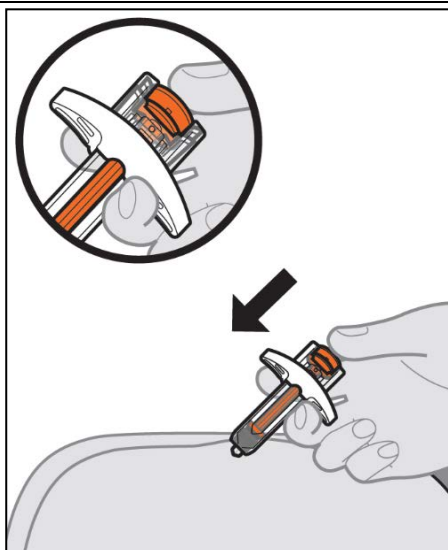


Figura L

11. Administre la inyección.

- a. Una vez que haya insertado la aguja, suelte el pliegue de piel.
- b. Empuje lentamente el émbolo hasta el tope para administrar la dosis entera del medicamento hasta que la jeringa esté vacía (ver **Figura L**).
 - Si no puede empujar el émbolo, deseche la jeringa precargada y utilice una nueva.
 - **No** debe cambiar la posición de la jeringa precargada después de haber iniciado la inyección.
 - Si no empuja el émbolo hasta el tope, el protector de aguja no se extenderá de modo que cubra la aguja al extraerla.
 - Si la aguja no está cubierta, deseche con cuidado la jeringa (ver el **Paso 14. “Deseche la jeringa precargada”**).

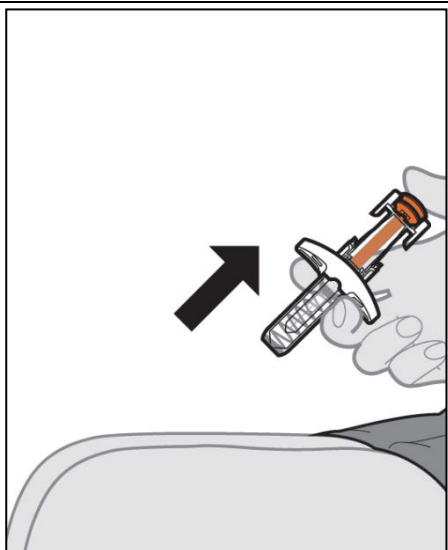


Figura M

12. Extraiga la jeringa precargada del lugar de inyección.

- a. Una vez que la jeringa precargada esté vacía, extraiga la aguja del lugar de inyección y levante lentamente el dedo del émbolo hasta que el protector de aguja la cubra por completo (ver **Figura M**).
 - Puede que sangre un poco (ver el **Paso 13. “Cuidado del lugar de inyección”**).
 - En caso de que el medicamento entre en contacto con la piel, lave la zona afectada con agua.
 - **No** vuelva a utilizar la jeringa precargada.

Después de la inyección

13. Cuidado del lugar de inyección

- a. En caso de sangrado leve, presione suavemente, sin frotar, sobre el lugar de inyección con un algodón o una gasa y coloque una tirita si es necesario.
 - **No** frote el lugar de inyección.



Figura N

14. Deseche la jeringa precargada.

- a.** Tire la jeringa precargada utilizada al contenedor para objetos punzantes inmediatamente después de usarlos (ver **Figura N**).

Nota: Si otra persona le administra la inyección, esta persona también debe tener cuidado al retirar la jeringa precargada y desecharla para evitar lesiones por pinchazos accidentales e infecciones.

- **No** vuelva a utilizar la jeringa precargada.
- **No** intente volver a colocar el tapón de la jeringa precargada.
- **No** tire (deseche) el contenedor para objetos punzantes usado a la basura.
- **No** recicle el contenedor para objetos punzantes usado.
- Mantenga la jeringa precargada de Avtozma y el contenedor para objetos punzantes fuera del alcance de los niños.

Deseche el contenedor lleno según le indique su profesional sanitario o farmacéutico. Si no dispone de un contenedor para objetos punzantes, puede utilizar un contenedor para residuos domésticos con cierre y resistente a pinchazos. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

15. Anote la inyección.

- a.** Anote la fecha, hora y el lugar específico del cuerpo donde se ha administrado la inyección.

Prospecto: Información para el usuario

Avtozma 162 mg, solución inyectable en pluma precargada Tocilizumab

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Además de este prospecto, se le dará una **tarjeta de información para el paciente**, que contiene información importante de seguridad que debe conocer antes de recibir Avtozma y durante el tratamiento con Avtozma.

Contenido del prospecto:

1. Qué es Avtozma y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Avtozma
3. Cómo usar Avtozma
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Avtozma
6. Contenido del envase e información adicional
7. Instrucciones de uso

1. Qué es Avtozma y para qué se utiliza

Avtozma contiene una sustancia activa llamada tocilizumab, que es una proteína obtenida a partir de células inmunitarias específicas (anticuerpo monoclonal), que bloquea la acción de un tipo de proteína específica (citoquina) llamada inter-leucina 6. Esta proteína está implicada en procesos inflamatorios del cuerpo, y bloqueándola se puede reducir la inflamación. Avtozma está indicado para tratar:

- **adultos con artritis reumatoide activa (AR) de moderada a grave**, que es una enfermedad autoinmune, si los tratamientos previos no han funcionado bien.
- **adultos con artritis reumatoide (AR) grave, activa y progresiva**, que no han sido previamente tratados con metotrexato.

Avtozma ayuda a reducir los síntomas de la AR tales como el dolor y la hinchazón en sus articulaciones y puede también mejorar así su rendimiento en las tareas diarias. Avtozma ha demostrado disminuir la progresión del daño en el cartílago y los huesos de sus articulaciones causados por la enfermedad y mejorar su capacidad para realizar sus actividades diarias.

Avtozma normalmente se utiliza en combinación con otro medicamento para la AR llamado metotrexato. Sin embargo, Avtozma se le puede administrar solo, si su médico determina que el metotrexato no es adecuado.

- **adultos con una enfermedad de las arterias llamada arteritis de células gigantes (ACG)**, causada por la inflamación de las arterias más grandes del cuerpo, especialmente aquellas que suministran sangre a la cabeza y al cuello. Los síntomas pueden incluir dolor de cabeza, fatiga y dolor en la mandíbula. Los efectos pueden incluir derrames cerebrales y ceguera.

Avtozma puede reducir el dolor e hinchazón de las arterias y venas de cabeza, cuello y brazos.

La ACG se trata a menudo con medicamentos llamados esteroides. Por lo general son eficaces, pero pueden tener efectos secundarios si se usan a dosis altas durante mucho tiempo. La reducción de la dosis de esteroides también puede conducir a un brote de ACG. La adición de Avtozma al tratamiento hace que el tiempo de uso de los esteroides pueda ser más corto, mientras que siguen controlando la ACG.

- **niños y adolescentes, de 12 años de edad y mayores, con artritis idiopática juvenil sistémica (AIJs) activa**, una enfermedad inflamatoria que causa dolor e hinchazón en una o más articulaciones, así como fiebre y erupción cutánea.

Avtozma se utiliza para mejorar los síntomas de la AIJs. Se puede administrar en combinación con metotrexato o solo.

- **niños y adolescentes, de 12 años de edad en adelante, con artritis idiopática juvenil poliarticular activa (AIJp)**. Ésta es una enfermedad inflamatoria que causa dolor e hinchazón en una o más articulaciones.

Avtozma se utiliza para mejorar los síntomas de la AIJp. Se puede administrar en combinación con metotrexato o solo.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Avtozma

No se le administrará Avtozma

- Si usted o el paciente pediátrico al que cuida es alérgico al tocilizumab o a alguno de los demás componentes de este medicamento (enumerados en la sección 6). (Ver las advertencias especiales al final de esta sección bajo el subtítulo “Avtozma contiene polisorbato”).
- Si usted o el paciente pediátrico al que cuida tiene una infección activa grave.

Si le sucede algo de esto, consulte con el médico. No utilice Avtozma.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de empezar a recibir Avtozma.

- Si experimenta **reacciones alérgicas** como sensación de opresión torácica, sibilancias, mareos o aturdimiento intenso, hinchazón de los labios, lengua, cara o erupción cutánea, ronchas o picor durante o después de la inyección, **informe a su médico inmediatamente**.
- Si ha experimentado algún síntoma de reacción alérgica después de la administración de Avtozma, no tome la siguiente dosis hasta haber informado a su médico y que su médico le haya indicado que tome la siguiente dosis.
- Si tiene cualquier tipo de **infección**, ya sea de evolución corta o larga, o si contrae infecciones a menudo. **Informe inmediatamente a su médico** si se encuentra mal. Avtozma puede reducir la capacidad de su cuerpo para responder a las infecciones y puede hacer que una infección existente empeore o aumente la probabilidad de adquirir una nueva infección.

- Si ha tenido **tuberculosis**, informe a su médico. Su médico comprobará los signos y síntomas de tuberculosis antes de comenzar el tratamiento con Avtozma. Informe a su médico inmediatamente si los síntomas de tuberculosis (tos persistente, pérdida de peso, malestar general, febrícula), o cualquier otra infección aparecen durante o después del tratamiento.
- Si ha tenido **úlcera intestinal o diverticulitis**, informe a su médico. Los síntomas incluirían dolor abdominal y cambios inexplicables en los hábitos intestinales con fiebre.
- Si tiene **enfermedad hepática**, informe a su médico. Antes de usar Avtozma, su médico le realizará un análisis de sangre para medir su función hepática.
- **Si algún paciente ha sido vacunado recientemente**, o tiene previsto vacunarse, informe a su médico. Todos los pacientes deben estar al día con su calendario de vacunación antes de comenzar el tratamiento con Avtozma. Determinados tipos de vacunas no deben administrarse mientras reciba Avtozma.
- Si tiene **cáncer**, avise a su médico. Su médico tendrá que decidir si puede seguir recibiendo tratamiento con Avtozma.
- Si tiene **factores de riesgo cardiovascular**, tales como aumento de la presión arterial, y valores altos de colesterol, informe a su médico. Estos factores necesitan ser controlados mientras recibe tratamiento con Avtozma.
- Si tiene **problemas de riñón de moderados a graves**, su médico le vigilará.
- Si tiene **dolores de cabeza persistentes**.

Su médico le realizará análisis de sangre antes de que reciba Avtozma, para determinar si tiene un recuento bajo de glóbulos blancos sanguíneos, un recuento bajo de plaquetas o una elevación de las enzimas hepáticas.

Niños y adolescentes

No se recomienda la inyección de Avtozma pluma precargada en niños menores de 12 años. Avtozma no se debe administrar a niños con AIJs con un peso inferior a 10 kg.

Si el niño tiene historia de **síndrome de activación de macrófagos** (activación y proliferación incontrolada de un tipo específico de células sanguíneas), dígaselo a su médico. Su médico decidirá si se le pueden seguir administrando Avtozma.

Otros medicamentos y Avtozma

Informe a su médico si está tomando cualquier otro medicamento, o ha tomado recientemente alguno. Esto se debe a que Avtozma puede afectar a la forma en la que actúan algunos medicamentos, y puede necesitarse un ajuste de dosis. **Informe a su médico** si ha utilizado recientemente medicamentos que contienen cualquiera de estas sustancias activas:

- metilprednisolona, dexametasona, usados para reducir la inflamación
- simvastatina o atorvastatina, utilizada para reducir los niveles de colesterol
- antagonistas de los canales del calcio, como el amlodipino utilizado en el tratamiento del aumento de la presión arterial
- teofilina utilizado en el tratamiento del asma
- warfarina o fenprocumona, utilizados como anticoagulantes
- fenitoína utilizado en el tratamiento de las convulsiones
- ciclosporina utilizado en los trasplantes de órganos como inmunosupresor
- benzodiazepinas, como el temazepam utilizado para calmar la ansiedad.

Debido a que no hay experiencia clínica no se recomienda el uso de tocilizumab con otros medicamentos biológicos empleados para tratar la AR, AIJs, AIJp, o ACG.

Embarazo, lactancia y fertilidad

Avtozma no se debe utilizar durante el embarazo, salvo que sea claramente necesario. Hable con su médico si está embarazada, cree que pudiera estarlo, o tiene previsto quedarse embarazada.

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

Interrumpa la lactancia si comienza el tratamiento con Avtozma, y consulte con su médico. Antes de reiniciar la lactancia deben haber pasado al menos 3 meses desde su último tratamiento con Avtozma. Se desconoce si Avtozma pasa a la leche materna.

Conducción y uso de máquinas

Este medicamento puede producir mareos, si usted se siente mareado, no conduzca ni utilice máquinas.

Avtozma contiene polisorbato

Este medicamento contiene 0,2 mg de polisorbato 80 en cada pluma precargada. Los polisorbatos pueden causar reacciones alérgicas. Informe a su médico si tiene cualquier alergia conocida.

3. Cómo usar Avtozma

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico, farmacéutico o enfermero. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico, farmacéutico o enfermero.

El tratamiento se debe iniciar por un profesional sanitario con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de la AR, AIJS, AIJp o ACG.

La dosis recomendada

La dosis para todos los adultos con AR o ACG es de 162 mg (el contenido de una pluma precargada) administrada una vez por semana.

Adolescentes con AIJs (de 12 años de edad en adelante)

La dosis habitual de Avtozma depende del peso del paciente.

- Si el paciente pesa **menos de 30 kg**: la dosis es de 162 mg (el contenido de 1 pluma precargada), una vez cada 2 semanas
- Si el paciente pesa **30 kg o más**: la dosis es de 162 mg (el contenido de 1 pluma precargada), una vez cada semana.

La pluma precargada no se debe utilizar para tratar niños menores de 12 años de edad.

Adolescentes con AIJp (de 12 años de edad en adelante)

La dosis habitual de Avtozma depende del peso del paciente.

- Si el paciente pesa **menos de 30 kg**: la dosis es de 162 mg (el contenido de 1 pluma precargada), **una vez cada 3 semanas**
- Si el paciente pesa **30 kg o más**: la dosis es de 162 mg (el contenido de 1 pluma precargada), **una vez cada 2 semanas**.

La pluma precargada no se debe utilizar para tratar a niños menores de 12 años de edad.

Avtozma se administra mediante inyección debajo de la piel (*subcutáneamente*). Al inicio, su médico o enfermero puede inyectarle Avtozma. Sin embargo, su médico puede decidir que usted mismo se inyecte Avtozma. En este caso usted recibirá información de cómo autoinyectarse Avtozma. Los padres y cuidadores serán entrenados en cómo inyectar Avtozma a los pacientes que no pueden inyectarse ellos mismos.

Hable con su médico si tiene alguna pregunta sobre como usted o un adolescente al que cuida puede autoadministrarse una inyección. Al final de este prospecto usted encontrará “instrucciones de administración” detalladas.

Si se le administra más Avtozma del que debe

Como Avtozma se administra en una pluma precargada, es poco probable que se le administre demasiado. Sin embargo, si le preocupa, hable con su médico, farmacéutico o enfermero.

Si un adulto con AR o GCA o un adolescente con AIJs perdió u olvidó una dosis de Avtozma

Es muy importante usar Avtozma exactamente como lo prescribe su médico. Mantenga el registro de su próxima dosis.

- Si usted olvida su dosis semanal dentro de los 7 días, tome su dosis en el próximo día programado.
- Si usted olvida la dosis de cada dos semanas dentro de los 7 días, inyecte una dosis tan pronto como se acuerde y tome su siguiente dosis según su calendario original.
- Si usted se olvida su dosis semanal o cada dos semanas durante más de 7 días o no está seguro cuando inyectarse Avtozma llame a su médico o farmacéutico.

Si un adolescente con AIJp omitió u olvidó una dosis

Es muy importante usar Avtozma exactamente como lo prescribe el médico. Mantenga el registro de la próxima dosis.

- Si olvida una dosis dentro de los 7 días, inyecte una dosis tan pronto como se acuerde y administre la siguiente dosis según su calendario original.
- Si olvida una dosis durante 7 días o más, o no está seguro de cuándo inyectarse Avtozma, llame al médico o al farmacéutico.

Si interrumpe el tratamiento con Avtozma

No debe detener el tratamiento con Avtozma sin consultárselo a su médico previamente.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Los efectos adversos pueden ocurrir hasta al menos 3 meses después de su última dosis de Avtozma.

Posibles efectos adversos graves: consulte con su médico inmediatamente.

Estos son frecuentes: Pueden afectar hasta de 1 de cada 10 pacientes

Reacciones alérgicas durante o después de la inyección:

- dificultad para respirar, opresión torácica o aturdimiento
- erupción cutánea, picor, ronchas, hinchazón de los labios, lengua o cara

Si experimenta cualquiera de estos síntomas hable con su médico **inmediatamente**.

Signos de infecciones graves:

- fiebre y escalofríos
- ampollas en la boca o la piel
- dolor de estómago

Signos y síntomas de toxicidad hepática

Pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 pacientes

- cansancio

- dolor abdominal
- ictericia (decoloración amarillenta de piel u ojos)

Si nota alguno de estos síntomas, avise a su médico **inmediatamente**.

Efectos adversos muy frecuentes:

Pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes

- infecciones de las vías respiratorias superiores, con síntomas típicos como tos, congestión nasal, moqueo, dolor de garganta y dolor de cabeza
- niveles altos de grasa en sangre (colesterol)
- reacciones en el lugar de la inyección

Efectos adversos frecuentes:

Pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes

- infección de pulmón (neumonía)
- herpes (herpes zoster)
- calenturas (herpes simple oral), ampollas
- infecciones en la piel (celulitis), a veces con fiebre y escalofríos
- erupción y picor, urticaria
- reacciones alérgicas (hipersensibilidad)
- infección ocular (conjuntivitis)
- dolor de cabeza, mareos, hipertensión
- úlceras en la boca, dolor de estómago
- retención de líquido (edema) en la parte inferior de las piernas, aumento de peso
- tos, respiración entrecortada
- recuentos bajos de los glóbulos blancos en análisis de sangre (neutropenia, leucopenia)
- pruebas de función hepática alteradas (elevación de las transaminasas)
- aumento de la bilirrubina medido mediante análisis de sangre
- niveles bajos de fibrinógeno en sangre (proteína involucrada en la coagulación de la sangre)

Efectos adversos poco frecuentes:

Pueden afectar hasta 1 de cada 100 pacientes

- diverticulitis (fiebre, náuseas, diarrea, estreñimiento, dolor de estómago)
- zonas hinchadas y rojas en la boca
- grasas elevadas en la sangre (triglicéridos)
- úlceras estomacales
- piedras en el riñón
- hipotiroidismo

Efectos adversos raros:

Pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 pacientes

- Síndrome de Stevens-Johnson (erupción cutánea que puede dar lugar a ampollas y descamación grave de la piel)
- Reacciones alérgicas mortales (Anafilaxia [mortal])
- inflamación del hígado (hepatitis), ictericia

Efectos adversos muy raros:

Pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 pacientes

- recuento bajo de glóbulos blancos, glóbulos rojos y plaquetas en análisis de sangre
- fallo hepático

Efectos adversos en niños y adolescentes con AIJs o AIJp

Los efectos adversos en niños y adolescentes con AIJs o AIJp son en general, similares a los de los adultos. Algunos efectos adversos que se observan con mayor frecuencia en niños y adolescentes son:

inflamación de nariz y garganta, dolor de cabeza, náuseas y disminución del recuento de glóbulos blancos.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Avtozma

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta de la pluma precargada y en la caja (CAD). La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C). No congelar. Una vez fuera de la nevera, la pluma precargada se puede conservar hasta 3 semanas a una temperatura igual o inferior a 30°C. Si es necesario, Avtozma puede devolverse al refrigerador una vez durante estas 3 semanas y mantenerse refrigerado hasta la fecha de caducidad. Avtozma debe desecharse si no se utiliza dentro del período de 3 semanas.

Mantener las plumas precargadas en el embalaje exterior para proteger de la luz y la humedad.

No utilice este medicamento si observa que esta turbio o contiene partículas, es de algún color distinto a incoloro y amarillo, o alguna parte de la pluma precargada aparece dañada.

No agitar la pluma. Después de retirar el tapón de la aguja, la inyección se debe iniciar en los 3 minutos siguientes para evitar que el medicamento se seque y bloquee la aguja. Si la pluma precargada no se utiliza dentro de los 3 minutos siguientes a retirar el tapón, se debe eliminar en un contenedor para objetos punzantes y utilizar una nueva pluma precargada.

Si tras presionar el protector de la aguja el indicador naranja no se mueve, se debe eliminar la pluma precargada en un contenedor para objetos punzantes. No intente reutilizar la pluma precargada. Si lo hace, la pluma precargada se bloquea y la aguja queda cubierta por el protector de la aguja. No repita la inyección con otra pluma precargada. Si tiene alguna pregunta o algún problema, consulte con su profesional sanitario.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Avtozma

- El principio activo es tocilizumab.
Cada pluma precargada contiene 162 mg de tocilizumab en 0,9 ml.
- Los demás componentes son L-histidina, Monohidrocloruro de L-histidina clorhidrato monohidrato, L-treonina, L-metionina, polisorbato 80 y agua para preparaciones inyectables.

Aspecto del producto y contenido del envase

Avtozma es una solución para inyección. La solución es incolora a amarilla.

Avtozma es suministrado en plumas precargadas de 0,9 ml que contienen 162 mg de tocilizumab solución para inyección.

La pluma precargada de Avtozma para uso por el paciente está disponible en envases que contienen:

- 1 pluma precargada
- 2 plumas precargadas
- 4 plumas precargadas
- 12 (3 envases de 4) plumas precargadas (envases múltiples)

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Hungria

Responsable de la fabricación

Nuvisan France SARL
2400 Route des Colles,
06410 Biot,
Francia

Midas Pharma GmbH
Rheinstr. 49,
55218 Ingelheim,
Alemania

KYMOS S.L.
Ronda Can Fatjó, 7B.
08290 Cerdanyola del Vallès,
Barcelona,
España

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien

Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: +32 2 643 71 81
BEinfo@celltrionhc.com

Lietuva

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

България

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Тел.: +36 1 231 0493

Luxembourg/Luxemburg

Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: +32 2 643 71 81
BEinfo@celltrionhc.com

Česká republika

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Magyarország

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

Danmark

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tlf: +36 1 231 0493

Malta

Mint Health Ltd.
Tel: +356 2093 9800

Deutschland

Celltrion Healthcare Deutschland GmbH
Tel: +49(0)30 346494150
infoDE@celltrionhc.com

Nederland

Celltrion Healthcare Netherlands B.V.
Tel: + 31 20 888 7300
NLinfo@celltrionhc.com

Eesti

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Norge

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tlf: +36 1 231 0493

España

CELLTRION FARMACEUTICA (ESPAÑA)
S.L.
Tel: +34 910 498 478

Österreich

Astro-Pharma GmbH
Tel: +43 1 97 99 860

Ελλάδα

BIANEE A.E.
Τηλ: +30 210 8009111

Polska

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

France

Celltrion Healthcare France SAS
Tél.: +33 (0)1 71 25 27 00

Portugal

CELLTRION PORTUGAL, UNIPessoal
LDA.
Tel: +351 21 936 8542

Hrvatska

Oktal Pharma d.o.o.
Tel: +385 1 6595 777

România

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Ireland

Celltrion Healthcare Ireland Limited
Tel: +353 1 223 4026

Slovenija

OPH Oktal Pharma d.o.o.
Tel.: +386 1 519 29 22

Ísland

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Sími: +36 1 231 0493

Slovenská republika

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Italia

Celltrion Healthcare Italy S.r.l.
Tel: +39 02 47927040

Suomi/Finland

Celltrion Healthcare Finland Oy.
Puh/Tel: +358 29 170 7755

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd
Τηλ: +357 22741741

Sverige

Celltrion Sweden AB
contact_se@celltrionhc.com

Latvija

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tālr.: +36 1 231 0493

Fecha de la última revisión de este prospecto**Otras fuentes de información**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>, y en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) <http://www.aemps.gob.es>.

7. Instrucciones de uso

Lea y siga las instrucciones de uso que se proporcionan con la pluma precargada de Avtozma antes de empezar a usarla y cada vez que le entreguen un nuevo suministro. Pueden contener información nueva. Antes de usar Avtozma, asegúrese de que su profesional sanitario le enseñe a usarlo correctamente.

Información importante

- **No** retire el tapón de la pluma precargada hasta que esté listo para inyectar Avtozma.
- **No** intente nunca desmontar la pluma precargada.
- **No** vuelva a utilizar una misma pluma precargada.
- **No** agite la pluma precargada.
- **No** utilice la pluma precargada si se le ha caído o está dañada.
- **Información para el paciente sobre reacciones de hipersensibilidad (o de anafilaxia):** Si presenta síntomas como erupción cutánea, picor, escalofríos, hinchazón de cara, labios, lengua o garganta, dolor torácico, sibilancias, dificultad para respirar o tragar o sensación de mareo o desmayo, entre otros, en cualquier momento cuando no esté en el centro durante o después de una inyección, debe buscar atención médica urgente inmediatamente.

Cómo conservar Avtozma

- Conserve la pluma precargada sin utilizar en su caja original en una nevera a una temperatura de entre 2 °C y 8 °C. **No** congelar.
- Una vez fuera de la nevera, Avtozma se puede conservar hasta 3 semanas a una temperatura igual o inferior a 30 °C. Si es necesario, Avtozma puede devolverse al refrigerador una vez dentro de las 3 semanas. Avtozma debe desecharse si no se utiliza dentro del período de 3 semanas.
- Mantenga la pluma precargada alejada de la luz solar directa.
- **No** saque la pluma precargada de su caja original mientras esté almacenada.
- **No** deje la pluma precargada desatendida.
- Mantenga la pluma precargada fuera del alcance de los niños. Contiene componentes pequeños.

Componentes de la pluma precargada de Avtozma (ver Figura A).

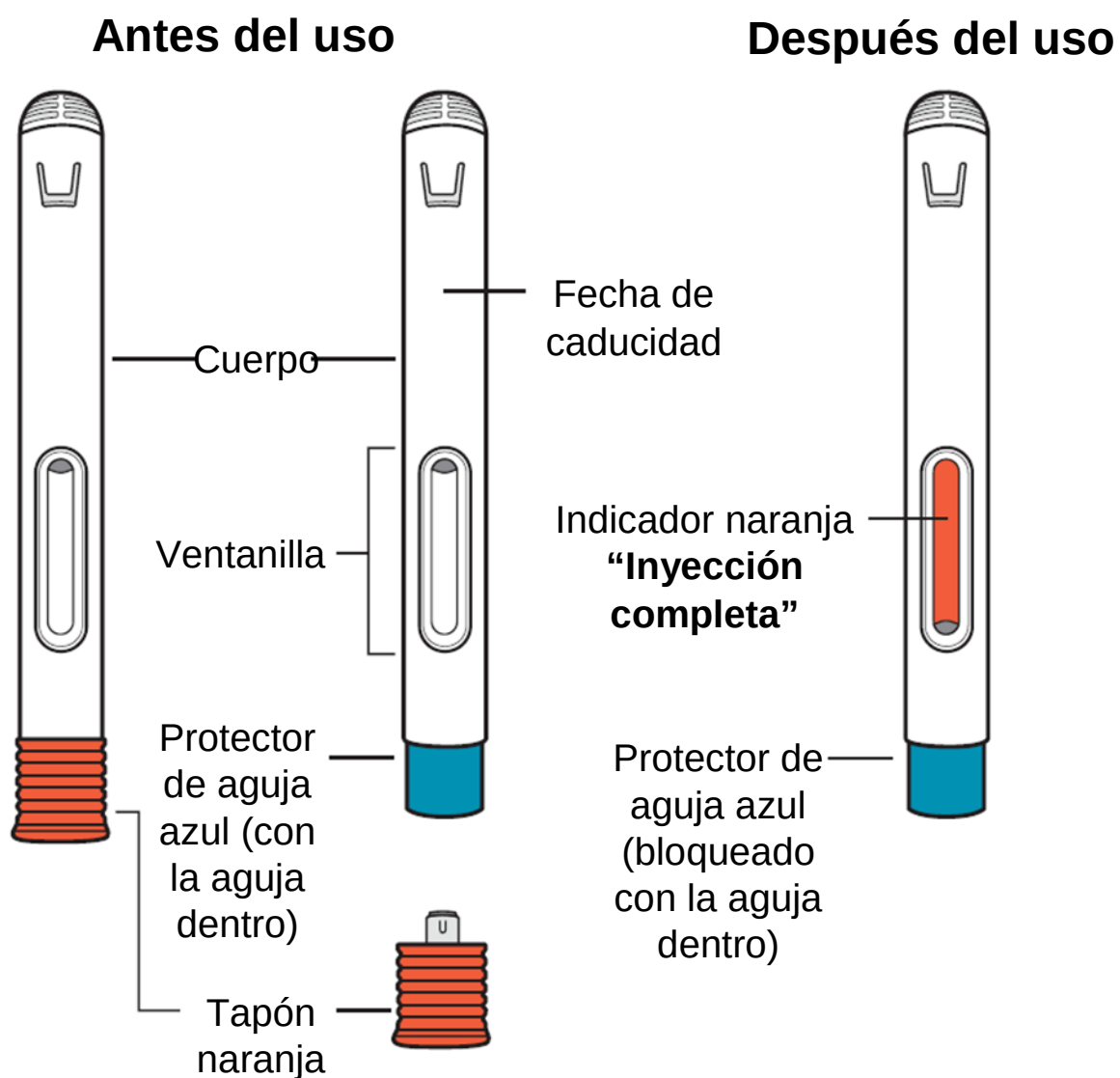


Figura A

Preparación para la inyección



Figura B

1. Reúna los materiales para la inyección.

- Prepare una superficie limpia y plana, como una mesa o una encimera, en un lugar bien iluminado.
- Saque la caja que contiene la pluma precargada de la nevera.
- Compruebe que dispone de los materiales siguientes (ver **Figura B**):
 - Caja con la pluma precargada de Avtozma

No se incluyen en la caja:

- Algodón o gasa
- Tirita
- Contenedor para objetos punzantes
- Toallita impregnada en alcohol

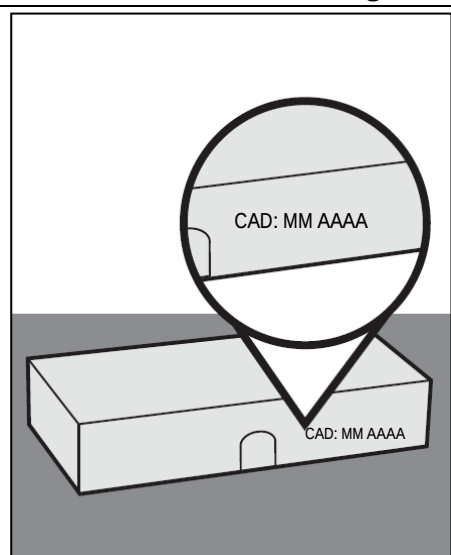


Figura C

2. Inspeccione la caja

- Inspeccione la caja y compruebe que tiene el medicamento y la dosis correctos (Avtozma).
- Compruebe la fecha de caducidad en la caja y asegúrese de que no ha pasado.
 - **No** utilice la pluma precargada si la fecha de caducidad ha pasado.
 - Si abre la caja por primera vez, compruebe que está debidamente precintada.
 - **No** utilice la pluma precargada si la caja parece ya estar abierta o está dañada.

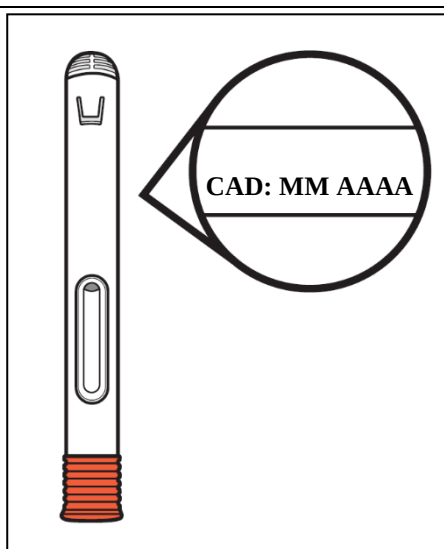


Figura D

3. Inspeccione la pluma precargada.

- a. Abra la caja y saque una pluma precargada de dosis única. Vuelva a meter todas las demás plumas precargadas de Avtozma que puedan quedar en la caja en la nevera.
- b. Compruebe la fecha de caducidad en la pluma precargada de Avtozma (ver **Figura D**).
 - **No** utilice la pluma precargada si la fecha de caducidad ha pasado. Si la fecha de caducidad ha pasado, deseche con cuidado la pluma precargada en el contenedor para objetos punzantes y utilice una nueva.
- c. Compruebe que la pluma precargada no está dañada ni contiene indicios de fugas.
 - **No** utilice la pluma precargada si se le ha caído, está dañada o tiene fugas.

Nota: Es normal que se aprecie un pequeño espacio entre el tapón naranja y el cuerpo del inyector.

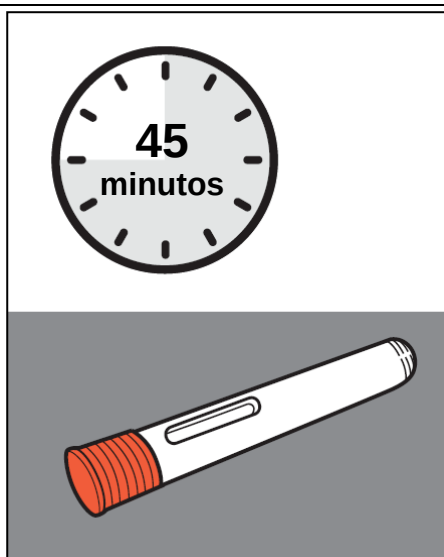


Figura E

4. Espere 45 minutos.

- a. Deje la pluma precargada fuera de la caja a temperatura ambiente (entre 18 °C y 28 °C) durante 45 minutos para que se temple (ver **Figura E**).
 - **No** caliente la pluma precargada utilizando una fuente de calor como agua caliente o un microondas.
 - **No** deje la pluma precargada bajo la luz solar directa.
 - **No** retire el tapón mientras espera a que la pluma precargada alcance la temperatura ambiente.
 - Si la pluma precargada no alcanza la temperatura ambiente, la inyección puede ser molesta.

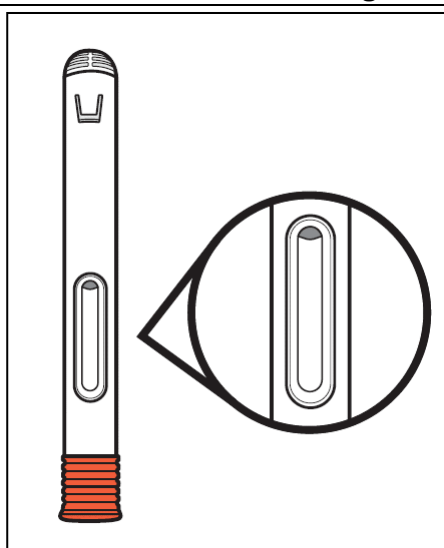


Figura F

5. Inspeccione el medicamento.

- a. Sostenga la pluma precargada de Avtozma con el tapón apuntando hacia abajo.
- b. Inspeccione el medicamento y confirme que el líquido es transparente a ligeramente opalescente, incoloro a amarillo, y que no contiene partículas ni escamas (ver **Figura F**).
 - **No** utilice la pluma precargada si el líquido está descolorido, turbio o contiene partículas o escamas. Deseche con cuidado la pluma precargada en un contenedor para objetos punzantes y utilice una nueva.
 - Es normal observar burbujas de aire.

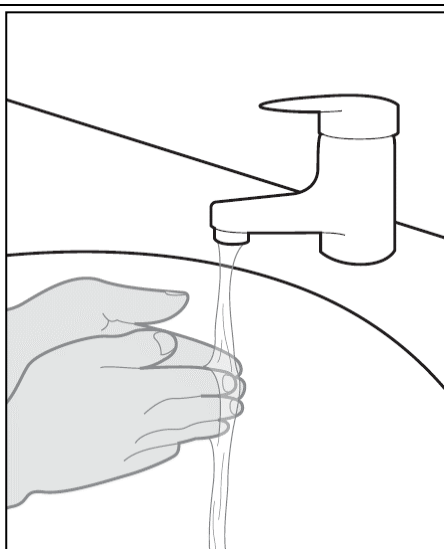


Figura G

6. Lávese las manos.

- a. Lávese las manos con agua y jabón y séqueselas bien (ver **Figura G**).

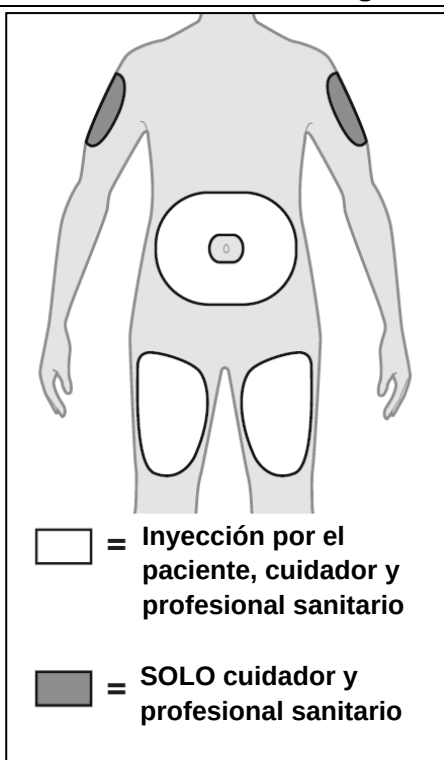


Figura H

7. Elija un lugar de inyección adecuado (ver Figura H).

- a. La inyección se puede administrar en:
- la parte delantera del muslo;
 - el abdomen, excepto en un área de 5 cm alrededor del ombligo;
 - la cara externa de la parte superior del brazo (solo si es usted un cuidador o profesional sanitario).
- **No** se debe administrar usted mismo la inyección en la parte superior del brazo.
 - Elija un lugar distinto para cada inyección nueva, que debe estar al menos a 2,5 cm del lugar utilizado para la última inyección.
 - **No** se debe administrar la inyección en lunares, cicatrices, cardenales ni en zonas donde la piel esté sensible, enrojecida o endurecida.

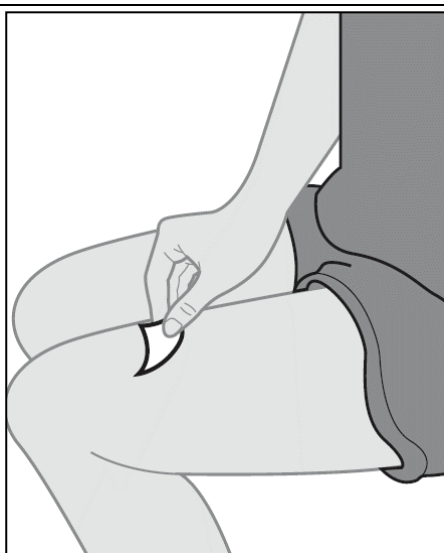


Figura I

8. Limpie el lugar de inyección.

- a. Limpie el lugar de inyección con una toallita impregnada en alcohol y deje que se seque al aire (ver **Figura I**). Esto ayudará a reducir el riesgo de infección.
 - **No** vuelva a tocar el lugar de inyección antes de administrar la inyección.
 - **No** abanique ni sopla en la zona limpia.

Cómo administrar la inyección

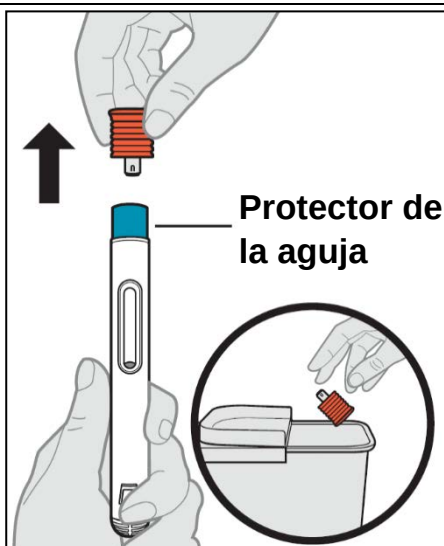


Figura J

9. Retire el tapón.

- a. Sostenga la pluma precargada con una mano por el cuerpo del inyector, con el tapón hacia arriba. Con la otra mano, tire suavemente del tapón para retirarlo (ver **Figura J**).
Nota: Si no puede retirar el tapón, pida ayuda a un cuidador o póngase en contacto con su profesional sanitario.
- b. Tire el tapón al contenedor para objetos punzantes inmediatamente (ver el **Paso 14** y la **Figura O**).
 - **No** intente volver a colocar el tapón de la pluma precargada.
 - **No** toque el protector de aguja situado al final de la pluma precargada para así evitar un pinchazo accidental con la aguja.
 - Una vez que retire el tapón, la pluma precargada está lista para su uso. Si no utiliza la pluma precargada en un plazo de 3 minutos después de haber retirado el tapón, debe desecharla en un contenedor para objetos punzantes y utilizar una pluma precargada nueva.

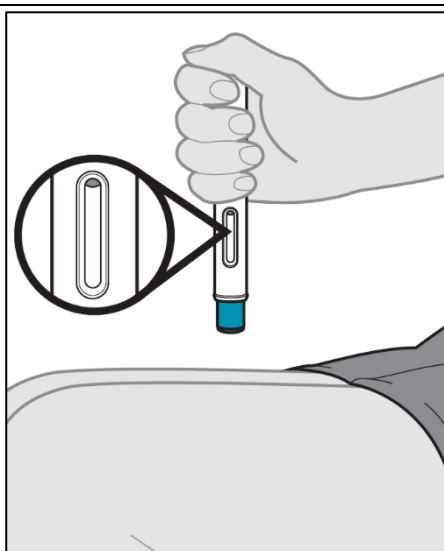


Figura K

10. Coloque la pluma precargada en el lugar de inyección.

- a. Sostenga la pluma precargada con una mano de forma que le resulte cómodo y pueda ver la ventanilla (ver **Figura K**).
- b. Sin pellizcar ni estirar la piel, coloque la pluma precargada sobre la piel a un ángulo de 90 grados (ver **Figura L**).

- *Nota:* Es importante administrar la inyección en el ángulo correcto para asegurarse de que el medicamento se libera debajo de la piel (en el tejido graso), de lo contrario la inyección podría ser dolorosa y el medicamento puede no funcionar.

- **No** se inyecte en un músculo o vaso sanguíneo.

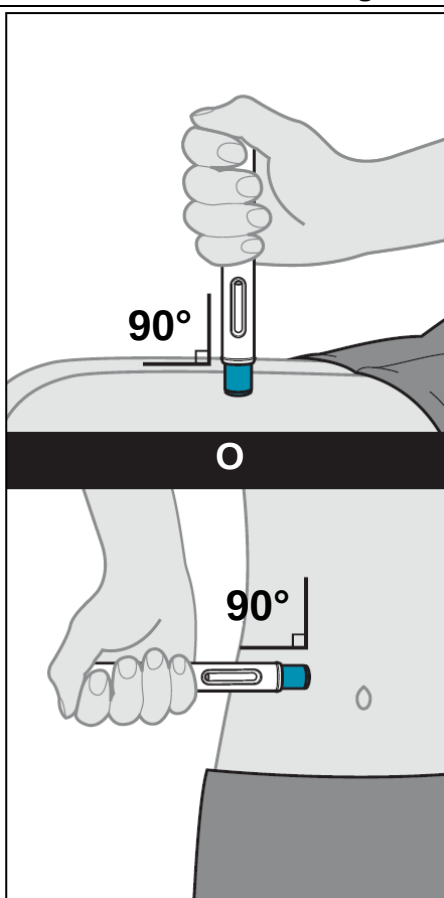


Figura L

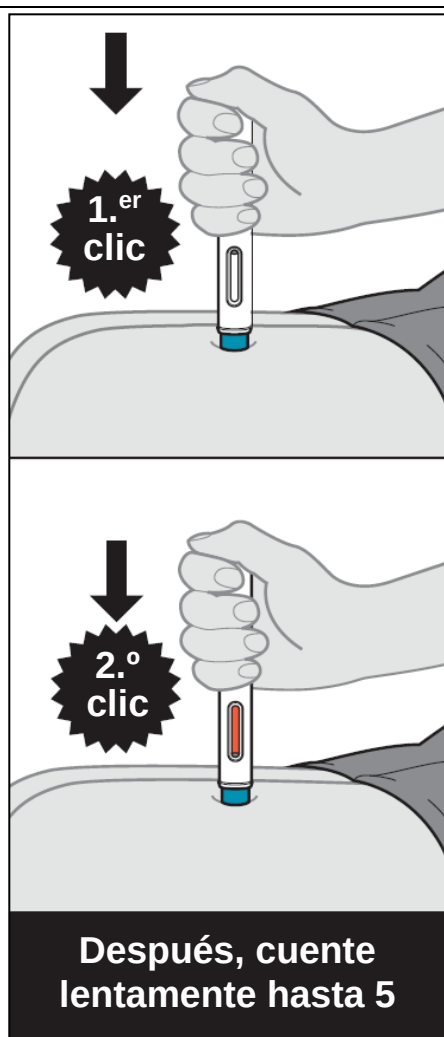


Figura M

11. Administre la inyección.

- Sujete con firmeza la pluma precargada contra la piel para iniciar la inyección.
 - Cuando empiece la inyección, oirá un primer “clic” y el indicador naranja comenzará a cubrir la ventanilla (ver **Figura M**).
 - Continúe sujetando con firmeza la pluma precargada contra la piel hasta que oiga otro “clic”.
 - Cuando oiga el segundo “clic”, continúe sujetando con firmeza la pluma precargada contra la piel y **cuente lentamente hasta 5** para asegurarse de que se inyecta la dosis completa (ver **Figura M**).
 - Espere hasta que el indicador naranja deje de moverse y cubra la ventanilla por completo para asegurarse de que se ha inyectado la dosis completa del medicamento.
- Nota:* Si el indicador naranja no se mueve, tire la pluma precargada y utilice una nueva.

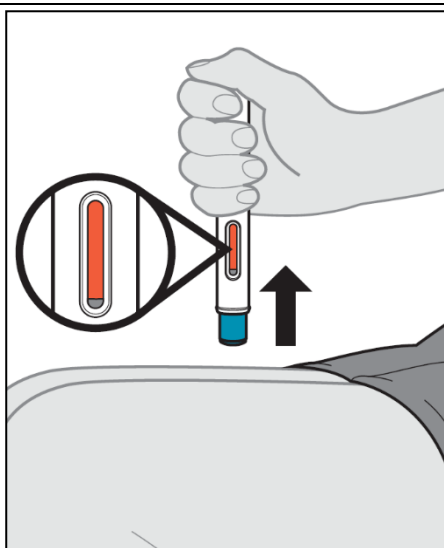


Figura N

12. Retire la pluma precargada del lugar de inyección.

- Cuando el indicador naranja deje de moverse, levante la pluma precargada de forma perpendicular al lugar de inyección en un ángulo de 90 grados para extraer la aguja de la piel.
 - El protector de aguja se extenderá automáticamente hasta cubrir la aguja y se bloqueará (ver **Figura N**).

Nota: Si el indicador naranja no ha cubierto la ventanilla por completo o si aún continúa saliendo medicamento, significa que no se ha inyectado una dosis completa. Deseche con cuidado la pluma precargada en el contenedor para objetos punzantes y llame inmediatamente a su profesional sanitario.

 - No** toque el protector de la aguja de la pluma precargada.
 - No** intente reutilizar la pluma precargada.
 - No** repita la inyección con otra pluma precargada.

Después de la inyección

13. Cuidado del lugar de inyección

- a. En caso de sangrado leve, presione suavemente, sin frotar, sobre el lugar de inyección con un algodón o una gasa y coloque una tirita si es necesario.
- **No** frote el lugar de inyección.

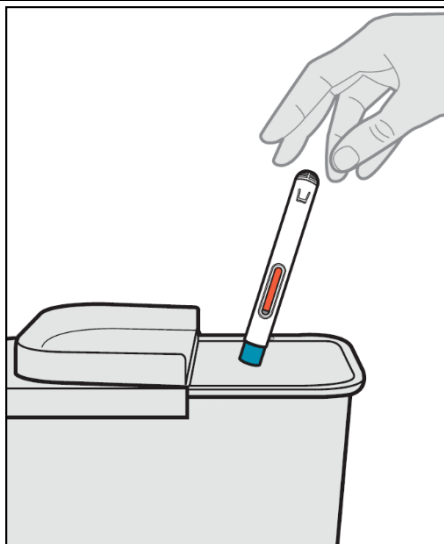


Figura O

14. Deseche Avtozma.

- a. Tire la pluma precargada utilizada al contenedor para objetos punzantes inmediatamente después de usarlos (ver **Figura O**).

Nota: Si otra persona le administra la inyección, esta persona también debe tener cuidado al retirar la pluma precargada y desecharla para evitar lesiones por pinchazos accidentales e infecciones.

- **No** vuelva a utilizar la pluma precargada.
- **No** intente volver a colocar el tapón de la pluma precargada.
- **No** tire el contenedor para objetos punzantes usado a la basura.
- **No** recicle el contenedor para objetos punzantes usado.
- Mantenga la pluma precargada de Avtozma y el contenedor para objetos punzantes fuera del alcance de los niños.
- Deseche el contenedor lleno según le indique su profesional sanitario o farmacéutico. Si no dispone de un contenedor para objetos punzantes, puede utilizar un contenedor para residuos domésticos con cierre y resistente a pinchazos. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

15. Anote la inyección.

- a. Anote la fecha, hora y el lugar específico del cuerpo donde se ha administrado la inyección.