

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

Tofidenc 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.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Concentrado para solución para perfusión (concentrado estéril)

Solución transparente a opalescente, incolora a amarillo claro con un pH de 5,9 a 6,5 y una osmolaridad de 140 a 200 mOsm/kg.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

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

- el tratamiento de la 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 (FAME) o con antagonistas del factor de necrosis tumoral (TNF).

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

Tofidenc 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.

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

Tofidenc está indicado para el tratamiento de la artritis idiopática juvenil sistémica (AIJs) activa en pacientes desde 2 años de edad y mayores, que no han respondido adecuadamente a terapias anteriores

con AINE y corticoides sistémicos.

Tofidience 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. Tofidience en combinación con metotrexato (MTX) está indicado para el tratamiento de la 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. Tofidience puede administrarse como monoterapia en caso de intolerancia al MTX o cuando el tratamiento continuado con MTX no sea apropiado.

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento debe ser iniciado por profesionales sanitarios con experiencia en el diagnóstico y el tratamiento de la AR, la COVID-19, la AIJs o la AIJp.

Todos los pacientes tratados con tocilizumab 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 tocilizumab a 4 mg/kg o interrumpir la administración de tocilizumab hasta que los valores de alanina aminotransferasa (ALT) o aspartato aminotransferasa se normalicen. Reestablecer la administración de tocilizumab 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)	Interrumpir el tratamiento con tocilizumab hasta que los valores sean <3 x LSN y seguir las recomendaciones indicadas arriba, para valores >1 a 3 x LSN. Si continúan los valores >3 x LSN hay que interrumpir el tratamiento con tocilizumab.
>5 x LSN	Interrumpir el tratamiento con tocilizumab.

- 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 x 10 ⁹ /l)	Acción
RAN >1	Mantener la dosis de tocilizumab.
RAN 0,5 a 1	Interrumpir el tratamiento con tocilizumab. Cuando el RAN aumente a >1 x 10 ⁹ /l, reestablecer el tratamiento con tocilizumab 4 mg/kg e incrementar la dosis a 8 mg/kg si es clínicamente apropiado.
RAN <0,5	Interrumpir el tratamiento con tocilizumab.

- Bajo recuento de plaquetas

Valores de laboratorio (células x 10 ³ /μl)	Acción
50 a 100	Interrumpir el tratamiento con tocilizumab. Cuando el recuento de plaquetas sea >100 x 10 ³ /μl, reestablecer el tratamiento con tocilizumab 4 mg/kg e incrementar la dosis a 8 mg/kg si es clínicamente apropiado.
<50	Interrumpir el tratamiento con tocilizumab.

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 corticoesteroides 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 tocilizumab 8 mg/kg. El intervalo entre las dos perfusiones debe ser al menos de 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 tocilizumab 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	≥10 x LSN	No se recomienda la administración de tocilizumab
Recuento absoluto de neutrófilos	<1 x 10 ⁹ /l	
Recuento de plaquetas	<50 x 10 ³ /μl	

Poblaciones especiales

Población pediátrica

Pacientes con AIJs

La dosis recomendada en pacientes mayores de 2 años es de 8 mg/kg una vez cada dos semanas en pacientes con un peso mayor o igual a 30 kg o 12 mg/kg una vez cada dos semanas en pacientes cuyo peso sea menor de 30 kg. 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 tocilizumab intravenoso 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, se puede modificar o suspender la dosis concomitante de metotrexato y/o de otros medicamentos e interrumpir la dosis de tocilizumab hasta evaluar la situación clínica. Como en los pacientes con AIJs hay diversas comorbilidades que pueden afectar a los valores de laboratorio, la decisión de suspender tocilizumab por unos valores de laboratorio anómalos debe estar basada en la evaluación individual del médico para cada paciente.

- Enzimas hepáticas fuera de los valores normales

Valores de laboratorio	Acción
>1 a 3 x LSN	Si procede, modificar la dosis de la medicación concomitante de MTX. En este rango, cuando persisten los aumentos, interrumpir tocilizumab 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. Interrumpir el tratamiento con tocilizumab 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 tocilizumab. La decisión de suspender tocilizumab en pacientes con 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 tocilizumab. Cuando el RAN aumente a >1 x 10 ⁹ /l, reestablecer el tratamiento con tocilizumab.
RAN <0,5	Interrumpir el tratamiento con tocilizumab. La decisión de suspender tocilizumab en pacientes con 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	<p>Si procede, modificar la dosis de la medicación concomitante de MTX.</p> <p>Interrumpir el tratamiento con tocilizumab.</p> <p>Cuando el recuento de plaquetas >100 x 10³/μl, reestablecer el tratamiento con tocilizumab.</p>
<50	<p>Interrumpir el tratamiento con tocilizumab.</p> <p>La decisión de suspender tocilizumab en pacientes con AIJs por unos valores de laboratorio anómalos debe estar basada en la evaluación individual del médico para cada paciente.</p>

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 debe calcularse basándose en el peso corporal del paciente en cada administración. Un cambio en la dosis únicamente se debe justificar por un cambio sustancial en el peso del paciente con el tiempo.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de tocilizumab intravenoso 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 tablas de abajo. Si procede, se puede modificar o suspender la dosis concomitante de metotrexato y/o de otros medicamentos e interrumpir la dosis de tocilizumab 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 la normalidad (LSN)	<p>Si procede, modificar la dosis de la medicación concomitante de MTX.</p> <p>Si el incremento continúa dentro de este rango, interrumpir el tratamiento con tocilizumab hasta que los valores ALT/AST se normalicen.</p>
>3 x LSN a 5 x LSN	<p>Si procede, modificar la dosis de la medicación concomitante de MTX.</p> <p>Interrumpir el tratamiento con tocilizumab hasta que los valores sean <3 x LSN y seguir las recomendaciones indicadas arriba, para valores >1 a 3 x LSN.</p>

>5 x LSN	<p>Interrumpir el tratamiento con tocilizumab.</p> <p>La decisión de suspender tocilizumab en pacientes con AIJp por unos valores de laboratorio anómalos debe estar basada en la evaluación individual del médico para cada paciente.</p>
----------	--

- 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	<p>Interrumpir el tratamiento con tocilizumab.</p> <p>Cuando el RAN aumente a >1 x 10⁹/l, restablecer el tratamiento con tocilizumab.</p>
RAN <0,5	<p>Interrumpir el tratamiento con tocilizumab.</p> <p>La decisión de suspender tocilizumab en pacientes con AIJp por unos valores de laboratorio anómalos debe estar basada en la evaluación individual del médico para cada paciente.</p>

- Bajo recuento de plaquetas

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

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

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 ajuste de la dosis en pacientes de edad avanzada >65 años de edad.

Insuficiencia renal

No se requiere ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve. No se ha estudiado tocilizumab 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 tocilizumab en pacientes con insuficiencia hepática. Por tanto, no se puede hacer una recomendación posológica.

Forma de administración

Tras la dilución, se debe administrar tocilizumab como perfusión intravenosa durante una hora tanto para pacientes con AR como para pacientes con AIJs, AIJp y COVID-19.

Pacientes con AR, AIJs, AIJp y COVID-19 con un peso corporal $\geq 30\text{ kg}$

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

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

Pacientes con AIJs y AIJp con un peso corporal $< 30\text{ kg}$

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

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

Si aparecen signos y síntomas de una reacción relacionada con la perfusión, ralentice o detenga la perfusión y administre el medicamento/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 la COVID-19 (ver sección 4.4).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

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 debe iniciarse el tratamiento con tocilizumab 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 tocilizumab en pacientes con un historial de infecciones recurrentes o crónicas o con procesos subyacentes (p. ej., diverticulitis, diabetes y enfermedad pulmonar intersticial) que puedan predisponer a los pacientes a infecciones. Se recomienda estar alerta para la detección oportuna de infecciones graves en pacientes que reciben tratamientos biológicos para la AR, AIJs y AIJp de moderadas a graves, 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 tocilizumab. Los pacientes con tuberculosis latente deben recibir tratamiento estándar con antimicobacteriano antes de comenzar el tratamiento con tocilizumab. 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 tocilizumab.

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 estudios 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). Tocilizumab 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 inexplicado 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 con tocilizumab. Si se produce una reacción anafiláctica u otra hipersensibilidad grave/reacción grave relacionada con la perfusión, se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con tocilizumab y se debe suspender tocilizumab 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, debe tenerse precaución al valorar el tratamiento de pacientes con enfermedad hepática activa o insuficiencia hepática, (ver las secciones 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 medicamentos potencialmente hepatotóxicos (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. Aconseja a los pacientes que soliciten asistencia médica inmediata si experimentan signos y síntomas de fallo hepático.

Debe tenerse precaución al valorar el inicio del tratamiento con tocilizumab en pacientes con elevación de las transaminasas (ALT) o (AST) $>1,5 \times$ LSN. En AR, AIJp y AIJs, no se recomienda el tratamiento en pacientes con ALT o AST $>5 \times$ 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 tocilizumab, basadas en los niveles de transaminasas, ver sección 4.2. En elevaciones de ALT o AST $>3-5 \times$ LSN, confirmadas por pruebas repetidas, se debe interrumpir el tratamiento con tocilizumab.

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 $2 \times 10^9/l$. Debe tenerse 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 $100 \times 10^3/\mu l$). No se recomienda continuar el tratamiento en pacientes con AR, AIJp y AIJs que desarrollen un recuento absoluto de neutrófilos $<0,5 \times 10^9/l$ o un recuento de plaquetas $<50 \times 10^3/\mu l$.

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

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

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

Parámetros lipídicos

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

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

Trastornos neurológicos

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

Tumores malignos

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

Vacunación

No deben administrarse vacunas vivas o vivas atenuadas simultáneamente con tocilizumab, porque no se ha establecido la seguridad clínica. En un estudio abierto y 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 solo. 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 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 tocilizumab con antagonistas del TNF u otros tratamientos biológicos para la artritis reumatoide ni para AIJs ni para AIJp. No se recomienda el uso de tocilizumab con otros agentes biológicos.

Pacientes con COVID-19

- No se ha establecido la eficacia de tocilizumab en el tratamiento de pacientes con COVID-19 que no presentan niveles elevados de proteína C reactiva (PCR), ver sección 5.1.
- Tocilizumab no debe administrarse a pacientes con COVID-19 que no estén recibiendo corticoesteroides 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 tocilizumab si tienen alguna otra infección activa grave concurrente. Los profesionales sanitarios deben tener cuidado al considerar el uso de tocilizumab 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 x LSN, no se recomienda el tratamiento con tocilizumab. 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 estudios clínicos con tocilizumab no se han estudiado pacientes durante un episodio de activación de SAM.

Excipiente con efecto conocido

Este medicamento contiene 0,5 mg de polisorbato 80 (E 433) en cada 20 mg/ml de tocilizumab. Los polisorbatos pueden causar reacciones alérgicas.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Los estudios de interacciones se han realizado solo 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, antiinflamatorios no esteroideos (AINE) o corticoesteroides.

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

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

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

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

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante y hasta 3 meses tras finalizar el tratamiento.

Embarazo

No hay datos suficientes relativos al uso de tocilizumab en mujeres embarazadas. Un estudio realizado 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.

No debe utilizarse tocilizumab 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 decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad

Los datos preclínicos disponibles no sugieren un efecto sobre la fertilidad con el 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 FAME para AR, AIJs y AIJp) 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 estudios clínicos y/o la experiencia poscomercialización 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 de acuerdo con la clasificación por órganos y sistemas de MedDRA. La categoría de frecuencia correspondiente para cada reacción adversa se basa en la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raras ($> 1/10\,000$ a $< 1/1000$) 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 estudiada en 4 estudios controlados con placebo (estudios II, III, IV y V), un estudio con MTX como control (estudio I) y sus fases de extensión (ver sección 5.1).

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

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

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

Clasificación por órganos y sistemas de MedDRA	Categoría de frecuencia con términos preferentes			
	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras
Infecciones e infestaciones	Infeción de las vías respiratorias superiores	Celulitis, Neumonía, Herpes simple oral, Herpes zoster	Diverticulitis	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Leucopenia, Neutropenia, Hipofibrinogenemia		
Trastornos del sistema inmunológico				Anafilaxia (mortal) ^{1,2,3}
Trastornos endocrinos			Hipotiroidismo	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipercolesterolemia*		Hipertrigliceridemia	
Trastornos del sistema nervioso		Cefalea, Mareos		
Trastornos oculares		Conjuntivitis		
Trastornos vasculares		Hipertensión		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Tos, Disnea		
Trastornos gastrointestinales		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

Clasificación por órganos y sistemas de MedDRA	Categoría de frecuencia con términos preferentes			
	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras
Trastornos renales y urinarios			Nefrolitiasis	
Trastornos generales y alteraciones 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*		

* Incluye 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 poscomercialización, pero no se observó en los estudios 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 los estudios 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 FAME fue de 127 acontecimientos por 100 años-paciente comparada con 112 acontecimientos por 100 años-paciente en el grupo de placebo más FAME. En la población expuesta a largo plazo, la tasa global de infecciones con tocilizumab fue de 108 acontecimientos por 100 años-paciente de exposición.

En los estudios clínicos controlados de 6 meses, la tasa de todas las infecciones graves comunicadas con tocilizumab 8 mg/kg más FAME fue de 5,3 acontecimientos por 100 años-paciente de exposición comparada con 3,9 acontecimientos por 100 años-paciente de exposición en el grupo de placebo más FAME. En el estudio de monoterapia, la tasa de infecciones graves fue de 3,6 acontecimientos por 100 años-paciente de exposición en el grupo de tocilizumab y 1,5 acontecimientos por 100 años-paciente 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 años-paciente. 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 *Pneumocystis 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 estudios clínicos controlados, la tasa global de perforaciones gastrointestinales fue de 0,26 acontecimientos por 100 años-paciente en tratamiento con tocilizumab. En la población

expuesta a largo plazo la tasa global de perforaciones gastrointestinales fue 0,28 acontecimientos por 100 años-paciente. Las notificaciones de perforación gastrointestinal con tocilizumab fueron comunicadas inicialmente como complicaciones de la diverticulitis tales como peritonitis purulenta generalizada, perforación gastrointestinal inferior, fistulas 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 FAME y el 5,1 % de los pacientes del grupo placebo más FAME. 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 8/4009 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 4009 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 estudios 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 FAME en comparación con <0,1 % de los pacientes con placebo más FAME. 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 FAME. 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 estudios clínicos controlados.

Plaquetas

En los estudios 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 FAME en comparación con <1 % de los pacientes con placebo más FAME. 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 estudios clínicos controlados.

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

Elevaciones de las transaminasas hepáticas

Durante los estudios 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 FAME en comparación con el 1,5 % de los pacientes con placebo más FAME.

La adición de medicamentos 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 + FAME. Un total de 5,8 % de pacientes sufrieron una elevación de los niveles de bilirrubina indirecta de >1 a 2 x LSN y un 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 estudios clínicos controlados.

Parámetros lipídicos

Durante 6 meses de estudios 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 estudios 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 estudios 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 estudios 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 de acuerdo con la clasificación por órganos y sistemas de 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 agrupada evaluable de seguridad de los estudios clínicos de tocilizumab en pacientes con COVID-19²

Clasificación por órganos y sistemas de MedDRA	Frecuentes
Infecciones e infestaciones	Infecciones del tracto urinario
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipopotasemia
Trastornos psiquiátricos	Ansiedad, Insomnio
Trastornos vasculares	Hipertensión

Clasificación por órganos y sistemas de MedDRA	Frecuentes
Trastornos gastrointestinales	Estreñimiento, diarrea, náuseas
Trastornos hepatobiliares	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) frente a placebo (32,1 %/ 22,8 %, n = 483).

El perfil de seguridad observado en el grupo de tratamiento con corticoesteroides 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 por vía intravenosa 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 por vía intravenosa en comparación con los que recibieron placebo en los estudios 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 por vía intravenosa que con placebo (ver las 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 de acuerdo con la clasificación por órganos y sistemas de MedDRA. La correspondiente categoría de frecuencia para cada RAM está basada en la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) o poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$).

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

Clasificación por órganos y sistemas de MedDRA	Término preferente	Frecuencia		
Infecciones e infestaciones		Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes
	Infección de las vías respiratorias superiores	AIJp, AIJs		
	Nasofaringitis	AIJp, AIJs		

Clasificación por órganos y sistemas de MedDRA	Término preferente	Frecuencia		
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 erupción, urticaria, diarrea, malestar epigástrico, artralgias y dolor de cabeza.

Pacientes con AIJp

El perfil de seguridad de tocilizumab intravenoso 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 años-paciente. 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 años-paciente. Los acontecimientos más frecuentes observados fueron nasofaringitis e infecciones del tracto respiratorio superior. La tasa de infecciones graves fue numéricamente más alta en pacientes con un peso corporal <30 kg tratados con 10 mg/kg de tocilizumab (12,2 por 100 años-paciente) comparada con pacientes con un peso corporal ≥30 kg, tratados con 8 mg/kg de tocilizumab (4,0 por 100 años-paciente). La incidencia de infecciones que conducen a interrupciones de la dosis fue también numéricamente superior en pacientes con un peso corporal <30 kg tratados con 10 mg/kg de tocilizumab (21,4 %) comparado con pacientes con un peso corporal ≥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 posbasal de los valores de colesterol LDL de $\geq 130 \text{ mg/dl}$ y de colesterol total de $\geq 200 \text{ mg/dl}$ 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 intravenoso 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 12 mg/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 intravenoso fue de 344,7 por 100 años-paciente y 287,0 por 100 años-paciente 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 años-paciente.

En las 12 semanas de la fase controlada, la tasa de infecciones graves en el grupo de tocilizumab intravenoso fue de 11,5 por 100 años-paciente. En un año de la fase abierta de extensión, la tasa global de infecciones graves continuó estable en 11,3 por 100 años-paciente. Las infecciones graves fueron similares a las observadas en pacientes con AR además de 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 del estudio por un evento (angioedema) considerado como 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 observaron los siguientes eventos, pero no limitados a erupción, urticaria, diarrea, malestar epigástrico, artralgia y dolor de cabeza. Uno de estos 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 estudio 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 estudio.

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 posbasal de los valores colesterol LDL de $\geq 130 \text{ mg/dl}$ y de colesterol total de $\geq 200 \text{ mg/dl}$, 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 posbasal 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.

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 acontecimientos 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 la población pediátrica.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: agente inmunosupresor, inhibidores de la interleucina, código ATC: L04AC07

Tofidience 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 estudios 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 trascurridos de 3 a 5 días tras la administración.

Posteriormente los niveles de neutrófilos se recuperaron hasta el valor basal de una manera dosis dependiente. Los pacientes con artritis reumatoide han mostrado un patrón similar en el recuento absoluto de neutrófilos tras la administración con tocilizumab (ver sección 4.8).

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 estudios aleatorizados, doble ciego, multicéntricos. Los estudios 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 estudio 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 FAME frente a placebo y otros FAME. La variable primaria de los cinco estudios fue la proporción de pacientes que alcanzaron respuesta ACR20 la semana 24.

En el estudio 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 estudio 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 8 mg/kg. De los pacientes que completaron el estudio, el 86 % de los que inicialmente fueron asignados al grupo placebo + MTX recibieron tratamiento abierto con tocilizumab 8 mg/kg en el segundo año. La variable primaria en la semana 24 fue la proporción de pacientes que alcanzaron respuesta ACR20. En la semana 52 y 104, las variables co-primarias fueron la prevención del daño articular y la mejora de la función física.

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

En el estudio 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 estudios, 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 estudios 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 FAME en todos los estudios.

Los pacientes de los estudios I-V tenían un nivel medio de actividad de la enfermedad DAS28 de 6,5 a 6,8 al inicio. Se observó una reducción significativa (mejoría media), del nivel inicial DAS28 de 3,1 a 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 estudio II, un 65 % de los pacientes alcanzó un DAS28 <2,6 en 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 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 FAME frente al grupo tratado con tocilizumab 4 mg/kg más FAME ($p <0,03$). 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 estudios controlados con placebo/MTX/FAME (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
ACR20										
24	70 %***	52 %	56 %***	27 %	59 %***	26 %	61 %***	24 %	50 %***	10 %
52			56 %***	25 %						
ACR50										
24	44 %**	33 %	32 %***	10 %	44 %***	11 %	38 %***	9 %	29 %***	4 %
52			36 %***	10 %						

	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
ACR70										
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 frente a PBO + MTX/FAME

*** $p <0,0001$, TCZ frente a 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 ACR70 durante 24 semanas o más).

Respuesta radiográfica

En el estudio 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 grupo tocilizumab 8 mg/kg más MTX ($p <0,0001$) que en los del grupo 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 frente a PBO + MTX

** $p <0,005$, TCZ frente a 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 FAME. 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 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 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 FAME ($p < 0,0001$) 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 estudio VI (WA19924), un estudio 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 grupo de tocilizumab recibieron una perfusión intravenosa (IV) de tocilizumab (8 mg/kg) cada 4 semanas y una inyección subcutánea (SC) de placebo cada 2 semanas. Los pacientes en el grupo de adalimumab recibieron una inyección SC de adalimumab (40 mg) cada 2 semanas más una perfusión intravenosa de placebo cada 4 semanas. 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 estudio 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 (IC del 95 %)	-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 continuas.

^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 % frente a adalimumab 9,9 %). Las reacciones adversas a medicamentos en el grupo 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 grupo de tocilizumab una mayor incidencia de infecciones e infestaciones (48 % frente a 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 grupo de tocilizumab y dos pacientes (1,2 %) en el grupo de adalimumab experimentaron una disminución en el recuento de neutrófilos de grado 3 o 4 según los Criterios de Toxicidad Común (CTC). Once pacientes (6,8 %) en el grupo de tocilizumab y cinco pacientes (3,1 %) en el grupo 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 grupo de tocilizumab y 0,19 mmol/l (7 mg/dl) para pacientes en el grupo de adalimumab. La seguridad observada en el grupo 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 estudio VII, un estudio de 2 años de duración con el análisis primario previsto en la semana 52, evaluó a 1162 pacientes adultos con AR temprana de moderada a grave no tratados previamente con MTX (duración media de la enfermedad ≤6 meses). Aproximadamente el 20 % de los pacientes habían recibido tratamiento previo con FAME 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 4 u 8 mg/kg por vía intravenosa en combinación con MTX cada 4 semanas, frente tocilizumab 8 mg/kg por vía intravenosa 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 primaria 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 8 mg/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 estudio 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
Variable primaria				
Remisión DAS28				
Semana 24 n (%)	130 (44,8)***	113 (38,7)***	92 (31,9)	43 (15,0)
Variables secundarias clave				
Remisión DAS28				
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)
Semana 52 ACR20, n (%)	195 (67,2)*	184 (63,0)	181 (62,8)	164 (57,1)

	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
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 (cambio medio ajustado respecto al inicial)				
Semana 52	-0,81*	-0,67	-0,75	-0,64
Variables radiográficas (cambio medio respecto al 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 progresión radiográfica n (%) (cambio respecto al inicio en mTSS de ≤ 0)	226 (83)‡	226 (82)‡	211 (79)	194 (73)
Variables exploratorias				
Semana 24: remisión boleana ACR/EULAR, n (%)	47 (18,4)‡	38 (14,2)	43 (16,7)‡	25 (10,0)
remisión índice ACR/EULAR, n (%)	73 (28,5)‡	60 (22,6)	58 (22,6)	41 (16,4)
Semana 52: remisión boleana ACR/EULAR, n (%)	59 (25,7)‡	43 (18,7)	48 (21,1)	34 (15,5)
remisión índice ACR/EULAR, n (%)	83 (36,1)‡	69 (30,0)	66 (29,3)	49 (22,4)

mTSS Puntuación índice total Sharp modificada

JSN Estrechamiento del espacio articular

Todas las comparaciones de eficacia frente a placebo + MTX. ***p $\leq 0,0001$; **p <0,001; *p <0,05.

‡Valor p <0,05 frente a placebo + MTX, pero la variable fue exploratoria (no incluida en la jerarquía de las pruebas estadísticas, por lo que no ha sido controlada por la multiplicidad).

COVID-19

Eficacia clínica

Estudio de grupo colaborativo RECOVERY (evaluación aleatoria de la terapia COVID-19) 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 estudio 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 4116 pacientes, que fueron aleatorizados: 2022 pacientes en el grupo de tocilizumab + atención habitual y 2094 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 %). La mediana (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 corticoesteroides sistémicos (definidos como pacientes que iniciaron el tratamiento con corticoesteroides 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 corticoesteroides sistémicos al inicio fue de 0,79 (IC del 95 %: 0,70 a 0,89), y para el subgrupo preespecificado que no recibió corticoesteroides sistémicos al inicio fue de 1,16 (IC del 95 %: 0,91 a 1,48).

La mediana de tiempo hasta el alta hospitalaria fue de 19 días en el grupo de tocilizumab + atención habitual y > 28 días en el grupo 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 grupo 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 estudio de 12 semanas de duración, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, con grupos paralelos y de dos grupos. Los pacientes incluidos en el estudio 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 corticoesteroides 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 corticoesteroides desde la semana 6 para pacientes que mejoraron su respuesta ACR70 de su AIJ. Despues 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

La variable primaria fue la proporción de pacientes con al menos un 30 % de mejoría en el JIA ACR (respuesta ACR30 en AIJ) en la semana 12 y sin fiebre (registro de temperatura no $\geq 37,5$ °C en los últimos 7 días). El 85 % de los pacientes tratados con tocilizumab (64/75) y el 24,3 % de los pacientes tratados con placebo alcanzaron este objetivo. Estas proporciones fueron significativamente diferentes ($p < 0,0001$).

El porcentaje de pacientes con una respuesta ACR30, 50, 70 y 90 en AIJ se muestra en la tabla 8.

Tabla 8. Tasas de respuestas ACR en AIJ a las 12 semanas (% pacientes)

Tasa de respuesta	Tocilizumab N = 75	Placebo N = 37
ACR30 en AIJ	90,7 % ¹	24,3 %
ACR50 en AIJ	85,3 % ¹	10,8 %
ACR70 en AIJ	70,7 % ¹	8,1 %
ACR90 en AIJ	37,3 % ¹	5,4 %

¹ $p < 0,0001$, *tocilizumab frente a 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 $\geq 37,5$ °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 gradual de los corticoesteroides

A los pacientes que mejoraron la respuesta ACR70 en AIJ se les permitió reducir la dosis de corticoesteroides. Diecisiete pacientes tratados con tocilizumab (24 %) frente a 1 paciente tratado con placebo (3 %) redujeron su dosis de corticoesteroides en al menos un 20 % sin experimentar un brote (ACR30 en su AIJ) o la aparición de síntomas sistémicos hasta la semana 12 ($p = 0,028$). La disminución de los corticoesteroides continuó, con 44 pacientes libres de corticoesteroides 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 solo 2 de los 29 (7 %) pacientes tratados con placebo y 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 estudio 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 por vía intravenosa cada 4 semanas, durante 4 dosis. Los pacientes <30 kg fueron aleatorizados 1:1 para recibir tocilizumab 8 mg/kg o 10 mg/kg por vía intravenosa cada 4 semanas, durante 4 dosis. Los pacientes que completaron la Parte I del estudio 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 estudio. 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 corticoesteroides. Los pacientes continuaron en la Parte II del estudio 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 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 ACR30/50/70/90 en 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 ACR30, 50 y 70 en JIA en la semana 40 en relación con 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 en 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 ACR30 en JIA o mayor.

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

Tasa de Respuesta	Tocilizumab N = 82	Placebo N = 81
ACR30	74,4 %*	54,3 %*
ACR50	73,2 %*	51,9 %*
ACR70	64,6 %*	42,0 %*

* $p < 0,01$, tocilizumab frente a 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 frente a -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 frente a -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 ACR30 en AIJ y proporción de pacientes con respuesta ACR30/50/70/90 en AIJ en la semana 40, por uso de un biológico previo (población ITT - parte II del estudio)

Uso de Biológico	Placebo		TCZ	
	Si (N = 23)	No (N = 58)	Si (N = 27)	No (N = 55)
Brote ACR30 en AIJ	18 (78,3)	21 (36,2)	12 (44,4)	9 (16,4)
Respuesta ACR30 en AIJ	6 (26,1)	38 (65,5)	15 (55,6)	46 (83,6)
Respuesta ACR50 en AIJ	5 (21,7)	37 (63,8)	14 (51,9)	46 (83,6)
Respuesta ACR70 en AIJ	2 (8,7)	32 (55,2)	13 (48,1)	40 (72,7)
Respuesta ACR90 en AIJ	2 (8,7)	17 (29,3)	5 (18,5)	32 (58,2)

Los pacientes aleatorizados a tocilizumab presentaron menos brotes ACR30 y un aumento general de las respuestas ACR que los pacientes que recibieron placebo independientemente de los antecedentes del uso de biológicos previo.

COVID-19

La Agencia Europea del Medicamento ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los estudios realizados con tocilizumab en uno o más grupos de la población pediátrica en el tratamiento de la 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 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) = $38\ 000 \pm 13\ 000\ h\ \mu\text{g/ml}$, 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 $\geq 100\ kg$, los valores medios previstos (\pm DE) en equilibrio de AUC, C_{\min} y C_{\max} de tocilizumab fueron $50\ 000 \pm 16\ 800\ \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$, $24,4 \pm 17,5\ \mu\text{g}/\text{ml}$ y $226 \pm 50,3\ \mu\text{g}/\text{ml}$, 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 con 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}) = 18312 (5184) hora• μ g/ml, concentración en el día 28 (C_{dia28}) = 0,934 (1,93) μ g/ml y concentración máxima (C_{max}) = 154 (34,9) μ g/ml. También se estimaron el AUC_{0-28} , C_{dia28} y C_{max} después de dos dosis de 8 mg/kg de tocilizumab separadas por 8 horas (media prevista + DE): 42240 (11520) hora• μ g/ml y 8,94 (8,5) μ g/ml y 296 (64,7) μ g/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 8 mg/kg por vía intravenosa.

Linealidad

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

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

No se ha realizado ningún estudio formal del efecto de la insuficiencia renal sobre la farmacocinética de tocilizumab. La mayoría de los pacientes del análisis de farmacocinética de población tenían una

función renal normal o insuficiencia renal leve. La insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina basado en Cockroft-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, sexo y raza

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 incluido en una base de datos compuesta de 140 pacientes con AIJs tratados con 8 mg/kg IV cada 2 semanas (pacientes con un peso corporal ≥ 30 kg), 12 mg/kg IV cada 2 semanas (pacientes con un peso corporal <30 kg), 162 mg por vía subcutánea cada semana (pacientes con un peso corporal ≥ 30 kg), 162 mg SC cada 10 días o cada 2 semanas (pacientes con un peso corporal <30 kg).

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

Parámetros FC de tocilizumab	8 mg/kg cada 2 semanas ≥ 30 kg	12 mg/kg cada 2 semanas <30 kg
C _{máx} (μg/ml)	256 \pm 60,8	274 \pm 63,8
C _{mín} (μg/ml)	69,7 \pm 29,1	68,4 \pm 30,0
C _{media} (μg/ml)	119 \pm 36,0	123 \pm 36,0
C _{máx} acumulada	1,42	1,37
C _{mín} 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 cada 2 semanas de 12 mg/kg (peso corporal <30 kg) y 8 mg/kg (peso corporal ≥ 30 kg).

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

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

Pacientes con AIJp

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

SC cada 3 semanas (pacientes con un peso corporal <30 kg).

Tabla 12. Valores medios previstos ± DE de los parámetros FC en estado estacionario después de la administración de la dosis IV en pacientes con AIJp

Parámetros FC de tocilizumab	8 mg/kg cada 4 semanas ≥30 kg	10 mg/kg cada 4 semanas <30 kg
C _{máx} (μg/ml)	183 ± 42,3	168 ± 24,8
C _{mín} (μg/ml)	6,55 ± 7,93	1,47 ± 2,44
C _{media} (μg/ml)	42,2 ± 13,4	31,6 ± 7,84
C _{máx} acumulada	1,04	1,01
C _{mín} acumulada	2,22	1,43
C _{media} acumulada o AUC _τ *	1,16	1,05

*τ = 4 semanas para los regímenes IV

Después de la administración de la dosis IV de 10 mg/kg (peso corporal <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 (peso corporal ≥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 corporales ≥30 kg o 10 mg/kg para pesos corporales <30 kg) durante un intervalo de dosis en estado estacionario.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios 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 carcinogenia dado que los anticuerpos monoclonales IgG1 no se consideran potencialmente carcinogénicos.

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

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

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Sacarosa (E 473)
Polisorbato 80 (E 433)
L-histidina
Clorhidrato de L-histidina monohidrato
Clorhidrato de arginina
Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

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

6.3 Periodo de validez

Vial cerrado

3 años: 80 mg/4 ml
3 años: 200 mg/10 ml
27 meses: 400 mg/20 ml

Medicamento diluido

Se ha demostrado la estabilidad química y física en uso tras la dilución en solución de cloruro sódico 9 mg/ml durante 48 horas a 30 °C y durante un máximo de 4 días en nevera a entre 2 °C y 8 °C.

Desde un punto de vista microbiológico, la solución preparada en solución inyectable de cloruro sódico 9 mg/m debe utilizarse inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos y las condiciones de conservación en uso antes del uso son responsabilidad del usuario y normalmente no serán superiores a 24 horas a entre 2 °C y 8 °C, a menos que la dilución haya tenido lugar en condiciones asépticas controladas y validadas.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).

No congelar.

Conservar los viales 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

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

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Instrucciones para la dilución previa a la administración

Los medicamentos parenterales deben inspeccionarse visualmente antes de la administración por si tienen partículas o cambio de color. Sólo deben diluirse las soluciones que sean transparentes a

opalescentes, incoloras a amarillo pálido y carentes de partículas visibles. Utilice una aguja y una jeringa estéril para preparar tocilizumab.

Pacientes con AR y COVID-19

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

Uso en la población pediátrica

Pacientes con AIJs y AIJp con un peso corporal >30 kg

Retire de una bolsa de perfusión de 100 ml un volumen de solución inyectable estéril y apirógena de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9 %) igual que el volumen de concentrado de tocilizumab necesario para la dosis del paciente, en condiciones asepticas. La cantidad necesaria de concentrado de tocilizumab (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.

Pacientes con AIJs con un peso corporal <30 kg

Retire de una bolsa de perfusión de 50 ml un volumen de solución inyectable estéril y apirógena de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9 %) igual que el volumen de concentrado de tocilizumab necesario para la dosis del paciente, en condiciones asepticas. La cantidad necesaria de concentrado de tocilizumab (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 un peso corporal <30 kg

Retire de una bolsa de perfusión de 50 ml, un volumen de solución inyectable estéril y apirógena de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9 %) igual que el volumen de concentrado de tocilizumab necesario para la dosis del paciente, en condiciones asepticas. La cantidad necesaria de concentrado de tocilizumab (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.

Tocilizumab es para un único uso.

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

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2–18
61118 Bad Vilbel
Alemania

8. NÚMEROS DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/24/1825/001

EU/1/24/1825/002

EU/1/24/1825/003

EU/1/24/1825/004

EU/1/24/1825/005

EU/1/24/1825/006

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

Fecha de la primera autorización: 20/junio/2024

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>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE 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 DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del fabricante del principio activo biológico

Bio-Thera Solutions, Ltd.
155 Yaotianhe Street
Yonghe Zone, Huangpu District
Guangzhou, 511356
China

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

Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
Badhoevedorp, 1171 LP,
Países Bajos

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

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

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

• **Informes periódicos de seguridad (IPSSs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPSSs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, 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).

• **Medidas adicionales de minimización de riesgos**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) debe presentar un material informativo que cubra las indicaciones de AR, AIJs y AIJp, dirigido a todos los médicos que se espera que

prescriban/utilicen Tofidense 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 las autoridades nacionales competentes, antes de la distribución del material educacional

El material informativo para los médicos debe contener los siguientes puntos claves:

- Referencia a la Ficha Técnica (p. ej., enlace a la página web de la EMA).
- Guía del cálculo de dosis (para pacientes con AR, AIJs y AIJp), preparación de las perfusiones y velocidad de perfusión.
- Riesgo de infecciones graves:
 - El producto no debe utilizarse en pacientes con infección activa o sospecha de infección.
 - El producto puede reducir los signos y síntomas de la infección aguda retrasando su diagnóstico.
- Riesgo de hepatotoxicidad:
 - Se deberá tener precaución si se considera iniciar tratamiento con tocilizumab en pacientes con valores elevados de transaminasas 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, 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 de dosis recomendadas, 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 de cómo notificar los efectos adversos graves.
- Dossier informativo para los pacientes (que debe ser entregado por el profesional sanitario).
- Guía sobre cómo diagnosticar el síndrome de activación de macrófagos en pacientes con AIJs.
- Recomendaciones para la interrupción de dosis en pacientes con AIJs y AIJp.

El material informativo para las enfermeras debe contener los siguientes puntos claves:

- Prevención de errores médicos y reacciones a la perfusión.
 - Preparación de la perfusión.
 - Velocidad de perfusión.
- Seguimiento de pacientes en las reacciones a la perfusión.
- Detalles de cómo notificar las reacciones adversas graves.

El material informativo para los pacientes debe contener los siguientes puntos claves:

- Prospecto (p. ej., enlace a la página web de la EMA).
- Tarjeta de información para el paciente.
 - Mencionar el riesgo de contraer infecciones que pueden llegar a ser graves si no se tratan. Además, algunas infecciones anteriores pueden volver a aparecer.
 - Mencionar el riesgo de los pacientes en tratamiento con Tofidense, de desarrollar complicaciones de la diverticulitis que puede llegar a ser graves si no se tratan.

- Mencionar el riesgo de los pacientes en tratamiento con Tofidone, de 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**CAJA****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Tofidence 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

Sacarosa, polisorbato 80, L-histidina, clorhidrato de L-histidina monohidrato, clorhidrato de arginina 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/4 ml

1 vial de 4 ml

4 viales de 4 ml

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Para perfusión intravenosa tras la 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

STADA Arzneimittel AG

Stadastrasse 2–18

61118 Bad Vilbel

Alemania

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/24/1825/001

EU/1/24/1825/002

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

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 MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

VIAL

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Tofidience 20 mg/ml concentrado estéril
tocilizumab
IV

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Perfusión IV

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

80 mg/4 ml

6. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**CAJA****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Tofidence 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

Sacarosa, polisorbato 80, L-histidina, clorhidrato de L-histidina monohidrato, clorhidrato de arginina 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 tras la 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

STADA Arzneimittel AG

Stadastrasse 2–18

61118 Bad Vilbel

Alemania

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/24/1825/003

EU/1/24/1825/004

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

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 MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

VIAL

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Tofidience 20 mg/ml concentrado estéril
tocilizumab
IV

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Perfusión IV

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

200 mg/10 ml

6. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**CAJA****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Tofidence 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

Sacarosa, polisorbato 80, L-histidina, clorhidrato de L-histidina monohidrato, clorhidrato de arginina 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 tras la 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

STADA Arzneimittel AG

Stadastrasse 2–18

61118 Bad Vilbel

Alemania

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/24/1825/005

EU/1/24/1825/006

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

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 MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

VIAL

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Tofidience 20 mg/ml concentrado estéril
tocilizumab
IV

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Perfusión IV

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

400 mg/20 ml

6. OTROS

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el usuario

Tofidience 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 que le administren 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.
- 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 y durante el tratamiento con Tofidience 20 mg/ml concentrado para solución para perfusión.

Contenido del prospecto

1. Qué es Tofidience y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de que le administren Tofidience
3. Cómo se administra Tofidience
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Tofidience
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Tofidience y para qué se utiliza

Tofidience 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 interleucina 6. Esta proteína está implicada en procesos inflamatorios del cuerpo y bloqueándola se puede reducir la inflamación. Tofidience 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. Tofidience ha demostrado disminuir la progresión del daño en el cartílago y los huesos de las articulaciones causado por la enfermedad y mejorar su capacidad para realizar sus actividades diarias.

- **Tofidience 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. Tofidience normalmente se utiliza en combinación con metotrexato. Sin embargo, Tofidience se le puede administrar solo, si su médico determina que el metotrexato no es adecuado.
- **Tofidience 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.
- **Tofidience se utiliza en el tratamiento de niños con AIJs.** Tofidience se utiliza en niños de 2 años de edad en adelante con **artritis idiopática juvenil sistémica activa (AIJs)**, una enfermedad inflamatoria que causa dolor e hinchazón en una o más articulaciones, así como fiebre y erupción. Tofidience se utiliza para mejorar los síntomas de la AIJs y puede administrarse en combinación con metotrexato o solo.
- **Tofidience se utiliza en el tratamiento de niños con AIJp.** Tofidience se utiliza en niños de 2 años de edad en adelante con **artritis idiopática juvenil poliarticular activa (AIJp)**, una

enfermedad inflamatoria que provoca dolor e hinchazón en una o más articulaciones. Tofidense se utiliza para mejorar los síntomas de la AIJp y puede administrarse en combinación con metotrexato o solo.

- **Tofidense se utiliza en el tratamiento de adultos** con enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) que reciben corticoesteroides sistémicos y requieren suplemento de oxígeno o ventilación mecánica.

2. Qué necesita saber antes de que le administren Tofidense

No se le administrará Tofidense

- Si es **alérgico** al tocilizumab o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- Si tiene una infección activa grave.

Si le sucede algo de esto, consulte con el médico o el enfermero que le administra la perfusión.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o enfermero antes de que le administren Tofidense.

- 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 a su médico inmediatamente** si se encuentra mal. Tofidense 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 Tofidense. 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 Tofidense, 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 Tofidense, a no ser que se requiera iniciar tratamiento urgente. Determinados tipos de vacunas no deben administrarse mientras reciba Tofidense.
- Si tiene **cáncer**, informe a su médico. Su médico tendrá que decidir si puede seguir recibiendo tratamiento con Tofidense.
- 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 Tofidense.
- 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 Tofidience y durante su tratamiento, para determinar si tiene un recuento bajo de glóbulos blancos, un recuento bajo de plaquetas o elevación de las enzimas hepáticas.

Niños y adolescentes

No se recomienda el uso de Tofidience en niños menores de 2 años.

Informe 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 Tofidience.

Tofidience contiene polisorbato

Este medicamento contiene 0,5 mg de polisorbato 80 (E 433) en cada 20 mg/ml de tocilizumab. Los polisorbatos pueden causar reacciones alérgicas. Informe a su médico si tiene cualquier alergia conocida.

Otros medicamentos y Tofidience

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. Tofidience 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 o dexametasona, utilizadas para reducir la **inflamación**;
- simvastatina o atorvastatina, utilizadas para reducir los **niveles de colesterol**;
- antagonistas de los canales del calcio, como el amlodipino, utilizados en el tratamiento del **aumento de la presión arterial**;
- teofilina, utilizada en el tratamiento del **asma**;
- warfarina o fenprocumona, utilizadas como **anticoagulantes**;
- fenitoína, utilizada en el tratamiento de las **convulsiones**;
- ciclosporina, utilizada en los trasplantes de órganos como **inmunosupresor**;
- benzodiazepinas, como el temazepam, utilizadas para calmar la **ansiedad**.

Debido a que no hay experiencia clínica, no se recomienda el uso de Tofidience con otros medicamentos biológicos empleados para tratar la AR, AIJs o AIJp.

Embarazo, lactancia y fertilidad

No debe utilizarse Tofidience durante el embarazo, salvo que sea claramente necesario. Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento.

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante y hasta 3 meses tras finalizar el tratamiento.

Interrumpa la lactancia si comienza el tratamiento con Tofidience y consulte a su médico. Antes de reiniciar la lactancia deben haber pasado al menos 3 meses desde su último tratamiento con Tofidience. Se desconoce si tocilizumab 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, monte en bicicleta o utilice máquinas.

3. Cómo se administra Tofidience

Este medicamento está sujeto a prescripción médica restringida por su médico.

Tofidience 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 Tofidience es de 8 miligramos (mg) por kilogramo (kg) de peso corporal. Dependiendo de la respuesta, el médico puede decidir disminuir la dosis a 4 mg/kg y después volver a aumentarla a 8 mg/kg cuando sea apropiado.

A los adultos se les administrará Tofidience 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 Tofidience depende de su peso.

- Si pesa menos de 30 kg, la dosis es de **12 mg por cada kilogramo de peso corporal**.
- Si 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 Tofidience 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 Tofidience se calcula en función del peso corporal.

- Si pesa menos de 30 kg: la dosis es de **10 mg por cada kilogramo de peso corporal**.
- Si 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 Tofidience una vez cada 4 semanas por goteo en vena (perfusión intravenosa) durante una hora.

Pacientes con COVID-19

La dosis habitual de Tofidience es de **8 mg por cada kg de peso corporal**. Puede ser necesaria una segunda dosis.

Si se le administra más Tofidience del que debe

Como Tofidience lo administra un médico o enfermero, es poco probable que se le administre demasiado. Sin embargo, si le preocupa, hable con su médico.

Si se salta una dosis de Tofidience

Como Tofidience 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 Tofidience

No debe interrumpir el tratamiento con Tofidience 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 Tofidience.

Posibles efectos adversos graves: consulte con su médico inmediatamente.

Estos son frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas

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 observa alguno de estos síntomas, informe a 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

Estos son raros: pueden afectar hasta 1 de cada 1000 personas

- cansancio
- dolor abdominal
- ictericia (decoloración amarillenta de piel u ojos)

Si observa alguno de estos síntomas, informe a su médico **lo antes posible**.

Efectos adversos muy frecuentes: *pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas*

- 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 personas*

- infección de pulmón (neumonía)
- herpes (herpes zóster)
- 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 personas*

- 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 1000 personas*

- 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 personas*

- 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 nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

Niños con AIJs

En general, los efectos adversos en pacientes con AIJs fueron de un tipo similar a los de los adultos con AR. Algunos efectos adversos se observaron con más frecuencia: inflamación de nariz y garganta, diarrea, disminución en el recuento de los glóbulos blancos de la sangre y aumento de las enzimas hepáticas.

Niños con AIJp

En general, los efectos adversos en pacientes con AIJp fueron de un tipo similar a los de los adultos con AR. Algunos efectos adversos se observaron con más frecuencia: inflamación de nariz y garganta, dolor de cabeza, sensación de malestar (náusea) y disminución en el recuento de glóbulos blancos de la sangre.

5. Conservación de Tofidience

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 embalaje exterior y la etiqueta de los viales después de CAD/EXP. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar los viales en nevera (entre 2 °C y 8 °C). No congelar.

La información sobre la conservación y el tiempo para utilizar tocilizumab, una vez diluido y listo para su uso, se describen en la sección “Esta información está destinada únicamente a profesionales sanitarios”.

Conservar los viales en el embalaje exterior para protegerlos de la luz.

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 Tofidience

- El principio activo es tocilizumab.
 - Cada vial de 4 ml contiene 80 mg de tocilizumab (20 mg/ml).
 - Cada vial de 10 ml contiene 200 mg de tocilizumab (20 mg/ml).
 - Cada vial de 20 ml contiene 400 mg de tocilizumab (20 mg/ml).
- Los demás componentes son sacarosa (E 473), polisorbato 80 (E 433), L-histidina, clorhidrato de L-histidina monohidrato, clorhidrato de arginina y agua para preparaciones inyectables.

Aspecto del producto y contenido del envase

Tofidence es un concentrado para solución para perfusión El concentrado es un líquido transparente a opalescente, incoloro a amarillo claro.

Tofidence se suministra en un vial (vidrio tipo I) con un tapón (de goma de butilo) que contiene 4 ml, 10 ml o 20 ml de concentrado. Tamaños de envases de 1 y 4 viales. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2–18
61118 Bad Vilbel
Alemania

Responsable de la fabricación

Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
Países Bajos

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien

EG (Eurogenerics) NV
Tél/Tel: +32 24797878

Lietuva

UAB „STADA Baltics“
Tel: +370 52603926

България

STADA Bulgaria EOOD
Тел.: +359 29624626

Luxembourg/Luxemburg

EG (Eurogenerics) NV
Tél/Tel: +32 24797878

Česká republika

STADA PHARMA CZ s.r.o.
Tel: +420 257888111

Magyarország

STADA Hungary Kft
Tel.: +36 18009747

Danmark

STADA Nordic ApS
Tlf: +45 44859999

Malta

Pharma.MT Ltd
Tel: +356 21337008

Deutschland

STADAPHARM GmbH
Tel: +49 61016030

Nederland

Centrafarm B.V.
Tel.: +31 765081000

Eesti

UAB „STADA Baltics“
Tel: +372 5307215

Norge

STADA Nordic ApS
Tlf: +45 44859999

Ελλάδα

STADA Arzneimittel AG
Τηλ: +49 61016030

Österreich

STADA Arzneimittel GmbH
Tel: +43 136785850

España
Laboratorio STADA, S.L.
Tel: +34 934738889

France
EG LABO - Laboratoires EuroGenerics
Tél: +33 146948686

Hrvatska
STADA d.o.o.
Tel: +385 13764111

Ireland
Clonmel Healthcare Ltd.
Tel: +353 526177777

Ísland
STADA Arzneimittel AG
Sími: +49 61016030

Italia
EG SpA
Tel: +39 028310371

Kύπρος
STADA Arzneimittel AG
Τηλ: +49 61016030

Latvija
UAB „STADA Baltics“
Tel: +371 28016404

Polska
STADA Pharm Sp. z.o.o.
Tel: +48 227377920

Portugal
Stada, Lda.
Tel: +351 211209870

România
STADA M&D SRL
Tel: +40 213160640

Slovenija
Stada d.o.o.
Tel: +386 15896710

Slovenská republika
STADA PHARMA Slovakia, s.r.o.
Tel: +421 252621933

Suomi/Finland
STADA Nordic ApS, Suomen sivuliike
Puh/Tel: +358 207416888

Sverige
STADA Nordic ApS
Tel: +45 44859999

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>.

Esta información está destinada únicamente a profesionales sanitarios:

Instrucciones para la dilución previa a la administración

Los medicamentos parenterales deben inspeccionarse visualmente antes de la administración por si tienen partículas o cambio de color. Solo deben diluirse las soluciones que sean transparentes a opalescentes, incoloras a amarillo pálido y carentes de partículas visibles. Utilice una aguja y una jeringa estériles para preparar Tofidence.

Pacientes adultos con AR 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 %) igual que el volumen de concentrado de Tofidence necesario para la dosis del paciente, en condiciones asepticas. La cantidad necesaria de concentrado de Tofidence (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 la población pediátrica

Pacientes con AIJs y AIJp con un peso corporal ≥ 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 %) igual que el volumen de concentrado de Tofidence necesario para la dosis del paciente, en condiciones asepticas. La cantidad necesaria de concentrado de Tofidence (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.

Pacientes con AIJs con un peso corporal <30 kg

Retire de una bolsa de perfusión de 50 ml un volumen de solución para inyección estéril y apirógena de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9 %) igual que el volumen de concentrado de Tofidence necesario para la dosis del paciente, en condiciones asepticas. La cantidad necesaria de concentrado de Tofidence (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 un peso corporal <30 kg

Retire de una bolsa de perfusión de 50 ml un volumen de solución para inyección estéril y apirógena de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9 %) igual al volumen de concentrado de Tofidence necesario para la dosis del paciente, en condiciones asepticas. La cantidad necesaria de concentrado de Tofidence (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.

Tofidence es para un único uso.

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.