

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

Tuyory 20 mg/ml concentrado para solución para perfusión

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Un 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, producido en células de ovario de hámster chino mediante tecnología de ADN recombinante.

Excipientes con efecto conocido:

Cada vial de 80 mg contiene 0,10 mmol (1,76 mg) de sodio y 2 mg (0,5 mg/ml) de polisorbato 80.

Cada vial de 200 mg contiene 0,20 mmol (4,39 mg) de sodio y 5 mg (0,5 mg/ml) de polisorbato 80.

Cada vial de 400 mg contiene 0,39 mmol (8,79 mg) de sodio y 10 mg (0,5 mg/ml) de polisorbato 80.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Concentrado para solución para perfusión (concentrado estéril).

Solución transparente a opalescente, incolora a amarillo pálido con un pH de 6,2 - 6,8 y una osmolalidad de 160 - 220 mOsm/kg.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Artritis reumatoide (RA)

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

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

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

Tocilizumab 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 MTX.

Enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19)

Tuyory está indicado para el COVID-19 en adultos que reciben corticosteroides sistémicos y requieren suplemento de oxígeno o ventilación mecánica.

Artritis idiopática juvenil sistémica (AIJs)

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

Artritis idiopática juvenil poliarticular (AIJp)

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

Síndrome de liberación de citoquinas (SLC)

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

4.2 Posología y forma de administración

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

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

Posología

Pacientes con AR

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 por perfusión (ver sección 5.2).

No se han evaluado dosis por encima de 1,2 g en ensayos 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 × Límite superior de Normalidad (LSN)	<p>Si procede, modificar la dosis de la medicación concomitante de MTX.</p> <p>Si el incremento continúa dentro de este rango, reducir la dosis de tocilizumab a 4 mg/kg o interrumpir la administración hasta que los valores de alanina aminotransferasa (ALT) o aspartato aminotransferasa se normalicen.</p> <p>Reestablecer la administración con 4 mg/kg u 8 mg/kg, según sea clínicamente apropiado.</p>

> 3 a 5 x LSN (confirmado por pruebas repetidas, ver sección 4.4)	Debe interrumpirse 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.
> 5 x LSN	Interrumpir el tratamiento.

- 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 (RAN) está por debajo de $2 \times 10^9/l$.

Valores de laboratorio (células $\times 10^9/l$)	Acción
RAN > 1	Mantener la dosis.
RAN 0,5 a 1	Interrumpir la administración de tocilizumab. Cuando el RAN aumente > $1 \times 10^9/l$ reestablecer el tratamiento con 4 mg/kg e incrementar la dosis a 8 mg/kg si es clínicamente apropiado.
RAN < 0,5	Interrumpir el tratamiento.

- Bajo Recuento de plaquetas

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

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 de peso en pacientes que están recibiendo corticosteroides sistémicos y requieren suplemento de oxígeno o ventilación mecánica, ver sección 5.1. Si los signos o síntomas clínicos empeoran o no mejoran después de la primera dosis, se puede administrar una perfusión adicional de tocilizumab 8 mg/kg. El intervalo entre las dos perfusiones debe ser al menos 8 horas

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

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

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

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

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

Si no se produce una mejora clínica de los signos y síntomas del SLC después de la primera dosis, se pueden administrar hasta 3 dosis adicionales de tocilizumab. El intervalo entre dosis consecutivas debe

ser de al menos 8 horas. No se recomiendan dosis superiores a 800 mg para perfusión en pacientes con SLC.

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

Poblaciones especiales

Edad avanzada

No es necesario ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada > 65 años de edad.

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve. Tocilizumab no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal de moderada a grave (ver sección 5.2). La función renal debe ser estrechamente vigilada en estos pacientes.

Insuficiencia hepática

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

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 en el peso corporal del paciente que se mantenga a lo largo del tiempo.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de tocilizumab intravenoso en niños menores de 2 años de edad. Los datos actualmente disponibles están descritos en las secciones 4.8, 5.1 y 5.2, sin embargo, no se puede hacer una recomendación posológica

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

- Enzimas hepáticas fuera de los valores normales

Valor de laboratorio	Acción
> 1 a 3 × LSN	Si procede, modificar la dosis de la medicación concomitante de MTX. Si el incremento continúa dentro de este rango, interrumpir la administración de tocilizumab hasta que los valores 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 × LSN y seguir las recomendaciones indicadas arriba, para valores > 1 a 3 × LSN.
> 5 × LSN	Interrumpir el tratamiento. La decisión de suspender el tratamiento en AIJs por unos valores de laboratorio anómalos debe estar basada en la evaluación individual del médico para cada paciente.

- Bajo recuento absoluto de neutrófilos (RAN)

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

- Bajo recuento de plaquetas

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

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

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

Pacientes con AIJp

La posología recomendada en pacientes mayores de 2 años de edad es 8 mg/kg una vez cada 4 semanas en pacientes con un peso superior o igual a 30 kg, o de 10 mg/kg una vez cada 4 semanas en pacientes con un peso menor de 30 kg. La dosis 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 en niños menores de 2 años de edad. Los datos actualmente disponibles están descritos en las secciones 4.8, 5.1 y 5.2, sin embargo, no se puede hacer una recomendación posológica.

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

- Enzimas hepáticas fuera de los valores normales

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

- Bajo Recuento Absoluto de Neutrófilos (RAN)

Valores de laboratorio (células × 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 × 10 ⁹ /l reestablecer el tratamiento.
RAN < 0,5	Interrumpir el tratamiento con tocilizumab. La decisión de suspender el tratamiento en AIJs por unos valores de laboratorio anómalos debe estar basada en la evaluación individual del médico para cada paciente.

- Bajo recuento de plaquetas

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

En pacientes con AIJp no se ha estudiado el efecto de las reducciones de dosis de tocilizumab 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.

SLC

Tocilizumab se puede utilizar en pacientes pediátricos (2 años de edad y mayores) a la misma posología que en adultos en SLC. Ver sección 4.2 Posología y forma de administración, Síndrome de Liberación de Citoquinas (SLC) (adultos y población pediátrica) subapartado población adulta.

Forma de administración

Tras la dilución, este medicamento se debe administrar como perfusión intravenosa durante 1 hora. Si aparecen signos y síntomas de una reacción relacionada con la perfusión, se debe ralentizar o detener la perfusión y se debe administrar inmediatamente el medicamento/tratamiento de apoyo adecuado (ver sección 4.4).

Se debe tener cuidado para evitar la exposición al DEHP de las bolsas de infusión de PVC. Para reducir los posibles riesgos, utilice preferiblemente bolsas de infusión de PVC sin DEHP, de polipropileno (PP) o de polietileno (PE).

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

Este medicamento se debe diluir 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, con AIJp y con SLC con peso $< 30\text{kg}$

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

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

4.3 Contraindicaciones

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

Infecciones graves y activas a excepción de 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). No debe iniciarse el tratamiento 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 este medicamento en pacientes con un historial de infecciones recurrentes o crónicas o con procesos subyacentes (p. ej., diverticulitis, diabetes y enfermedad pulmonar intersticial) que puedan predisponer a los pacientes a infecciones.

Se recomienda estar alerta para la detección oportuna de infecciones graves en pacientes que reciben tratamientos biológicos, ya que los signos y síntomas de la inflamación aguda pueden reducirse, debido a la supresión de la reacción de fase aguda. Cuando se evalúe una potencial infección en un paciente hay que tener en cuenta los efectos de tocilizumab sobre la proteína C reactiva (PCR),

neutrófilos y los signos y síntomas de la infección. Se deben dar instrucciones precisas a los pacientes (incluidos niños pequeños con AIJs o AIJp que pueden ser menos capaces de comunicar sus síntomas) y a los padres o cuidadores de los pacientes con AIJs o AIJp para que contacten inmediatamente con su profesional sanitario cuando aparezca cualquier síntoma que sugiera infección, para asegurar una evaluación rápida y un tratamiento adecuado.

Tuberculosis (TB)

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 TB antes de comenzar el tratamiento con tocilizumab. Los pacientes con TB latente deben recibir tratamiento estándar con antimicobacteriano antes de comenzar el tratamiento. 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 este medicamento.

Reactivación viral

Se ha notificado reactivación viral (por ejemplo, virus de la hepatitis B) en pacientes con AR que estaban en tratamiento con terapias biológicas. En los ensayos clínicos con tocilizumab, se excluyeron los pacientes con resultado 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). Este medicamento debe utilizarse con precaución en pacientes con antecedentes de ulceración intestinal o diverticulitis. Los pacientes que presenten síntomas potencialmente indicativos de diverticulitis complicada, como dolor abdominal, hemorragia y/o cambio inexplicable en los hábitos intestinales con fiebre deben ser evaluados rápidamente para la identificación precoz de diverticulitis, que puede asociarse con perforación gastrointestinal.

Reacciones de hipersensibilidad

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad graves asociadas a la perfusión de 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. Si se produce una reacción anafiláctica u otra hipersensibilidad grave/reacción grave relacionada con la perfusión, el tratamiento debe interrumpirse inmediatamente y ser suspendido definitivamente.

Enfermedad hepática activa e insuficiencia hepática

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

Hepatotoxicidad

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

trasplante hepático. Aconseje a los pacientes que soliciten asistencia médica inmediata si experimentan signos y síntomas de fallo hepático.

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

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

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 ANC está por debajo de $2 \times 10^9/l$. Debe tenerse precaución al valorar el inicio del tratamiento 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 ensayos 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 se debe realizar una evaluación de los parámetros lipídicos. Los pacientes deben tratarse de acuerdo con las directrices clínicas locales para el manejo de la hiperlipidemia.

Trastornos neurológicos

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

Tumores malignos

El riesgo de tumores malignos se incrementa en pacientes con artritis reumatoide. Los fármacos inmunomoduladores pueden aumentar el riesgo de tumores malignos. Los datos clínicos son insuficientes para evaluar la posible incidencia de tumores malignos después de la exposición a tocilizumab. Se están realizando evaluaciones de seguridad a largo plazo.

Vacunación

No deben administrarse vacunas vivas o vivas atenuadas simultáneamente con tocilizumab, porque no se ha establecido la seguridad clínica. En un ensayo, abierto, aleatorizado en pacientes adultos con AR tratados con tocilizumab y MTX 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 MTX sólo. Se recomienda que todos los pacientes, especialmente los de AIJs y AIJp, estén al día con su vacunación de acuerdo con los actuales calendarios de vacunación antes de comenzar el tratamiento. El intervalo entre la iniciación del tratamiento y la administración de vacunas vivas debe estar de acuerdo con las guías actuales de vacunación de agentes inmunosupresores.

Riesgo cardiovascular

Los pacientes con RA 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 este medicamento con otros agentes biológicos.

Pacientes con COVID-19

- No se ha establecido la eficacia de este medicamento en el tratamiento de pacientes con COVID-19 que no presentan niveles elevados de PCR, ver sección 5.1.
- Este medicamento no se debe administrar a pacientes con COVID-19 que no estén recibiendo corticosteroides sistémicos ya que no se puede excluir un aumento de la mortalidad en este subgrupo, ver sección 5.1.

Infecciones

En pacientes con COVID-19, no se debe administrar este medicamento 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 ensayos clínicos con tocilizumab no se han estudiado pacientes durante un episodio de activación de SAM.

Sodio

Tras la dilución con una solución de cloruro de sodio al 0,9%, este medicamento contiene 230,6 mg de sodio por dosis máxima de 800 mg, equivalente al 11,5% de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio

recomendada por la OMS para un adulto.

Polisorbato

Este medicamento contiene 2 mg de polisorbato 80 en cada vial de 80 mg, 5 mg de polisorbato 80 en cada vial de 200 mg y 10 mg de polisorbato 80 en cada vial de 400 mg, lo que equivale a 0,5 mg/ml. Los polisorbatos pueden causar reacciones alérgicas. Se debe tener en cuenta las alergias conocidas de los pacientes.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Los ensayos de interacción se han realizado sólo en adultos.

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

Los análisis farmacocinéticos de la población no revelaron ningún efecto en el aclaramiento de tocilizumab con MTX, AINEs o corticosteroides.

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

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

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

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

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

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

Embarazo

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

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

Lactancia

Se desconoce si tocilizumab se excreta en la leche materna. La excreción de tocilizumab en leche no ha sido estudiada en animales. Se debe tomar una decisión acerca de suspender la lactancia o

suspender abstenerse el tratamiento con Tuyory teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia materna para el niño y el beneficio del tratamiento para la mujer.

Fertilidad

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

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Tuyory tiene una influencia menor sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas, p. ej., mareos (ver sección 4.8).

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

AR, AIJs, AIJp y SLC

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia fueron, infecciones en el tracto respiratorio superior, nasofaringitis, cefalea, hipertensión y elevación de la ALT.

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

COVID-19

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia fueron aumento de las transaminasas hepáticas, estreñimiento e infección del tracto urinario.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas en los ensayos clínicos y/o la experiencia postcomercialización con tocilizumab basadas en informes de casos espontáneos, la literatura de casos y casos de programas de ensayos no intervencionistas se enumeran en la Tabla 1 y en la Tabla 2 por la clasificación por órgano y sistemas de MedDRA (SOC, por sus siglas en inglés). La categoría de frecuencia correspondiente para cada reacción adversa se basa en el siguiente convenio: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) o muy raras ($< 1/10.000$) y frecuencia no conocida (no pueden estimarse con los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Pacientes con AR

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

MedDRA SOC	Categoría de frecuencia con términos preferidos				
	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras
Infecciones e infestaciones	Infecciones de las vías respiratorias superiores	Celulitis, Neumonía, Herpes simple oral, Herpes	Diverticulitis		
Trastornos de la sangre y el sistema linfático		Leucopenia, Neutropenia, Hipofibrinogenemia			
Trastornos del sistema inmunológico				Anafilaxia (mortal) ^{1, 2, 3}	

MedDRA SOC	Categoría de frecuencia con términos preferidos				
	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras
Trastornos endocrinos			Hipotiroidismo		
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Hipercolesterolemia*		Hipertrigliceridemia		
Trastornos del sistema nervioso		Cefalea, Mareos			
Trastornos oculares		Conjuntivitis			
Trastornos vasculares		Hipertensión			
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Tos, Disnea			
Trastornos gastrointestinales		Dolor abdominal, Ulceración oral, Gastritis	Estomatitis, Úlcera gástrica		
Trastornos hepatobiliares				Daño hepático inducido por medicamentos, Hepatitis, Ictericia	Fallo hepático
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Erupción, Prurito, Urticaria		Síndrome de Stevens-Johnson ³	
Trastornos renales y del tracto urinario			Nefrolitiasis		
Trastornos generales y en el lugar de administración		Edema periférico, Reacciones de hipersensibilidad			
Exploraciones complementarias		Elevación de las transaminasas hepáticas, Aumento de peso, Elevación de la bilirrubina total*			

* Incluidas 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 postcomercialización, pero no se observó en ensayos clínicos controlados. La categoría de frecuencia se estimó utilizando el límite superior del intervalo de confianza del 95% calculado a partir del número total de pacientes expuestos a tocilizumab en ensayos clínicos.

Pacientes con COVID-19

La evaluación de seguridad de este medicamento en COVID-19 se basó en 3 ensayos aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo (ensayos ML42528, WA42380 y WA42511). En estos ensayos 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 MedDRA SOC 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 ensayos clínicos ML42528, WA42380 y WA42511.

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

Clasificación por órganos y sistemas de MedDRA (SOC)	Término Preferente y frecuencia Frecuentes
Infecciones e infestaciones	Infecciones del tracto urinario
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Hipopotasemia
Trastornos psiquiátricos	Ansiedad, Insomnio
Trastornos vasculares	Hipertensión
Trastornos gastrointestinales	Estreñimiento, diarrea, náuseas
Trastornos hepato biliares	Aumento de las transaminasas hepáticas

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

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

Pacientes con AIJs o AIJp

Las reacciones adversas en pacientes con AIJs y AIJp tratados con tocilizumab se presentan en la Tabla 3 por MeDRA SOC. La correspondiente categoría de frecuencia para cada reacción adversa está basada de la siguiente manera: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $<1/10$) o poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $<1/100$).

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

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

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

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

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Pacientes con AR

Infecciones

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

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

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

Enfermedad pulmonar intersticial

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

Perforación gastrointestinal

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

Reacciones relacionadas con la perfusión

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

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

Neutrófilos

En los ensayos clínicos controlados de 6 meses se produjeron descensos de los recuentos de

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

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

Plaquetas

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

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

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

Elevaciones de las transaminasas hepáticas

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

La adición de 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 $> 5 \times$ LSN en el 0,7% de los pacientes en monoterapia con tocilizumab y en el 1,4% de los pacientes con tocilizumab más FAME, la mayoría de los cuales abandonaron de forma permanente el tratamiento con tocilizumab. Durante un periodo controlado doble ciego la incidencia de niveles de bilirrubina indirecta por encima del límite superior normal, obtenidos como un parámetro de rutina de laboratorio, es de 6,2% en pacientes tratados con 8 mg/kg de tocilizumab + FAMEs. Un total de 5,8% de pacientes sufrieron una elevación de los niveles de bilirrubina indirecta de > 1 a $2 \times$ LSN y 0,4% tuvieron una elevación de $> 2 \times$ LSN.

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

Parámetros lipídicos

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

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

Reacciones cutáneas

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

Pacientes COVID-19

Infecciones

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

El perfil de seguridad observado en el grupo de tratamiento con corticosteroides sistémicos basales fue consistente con el perfil de seguridad de tocilizumab de la población general presentado en la Tabla 2. En este subgrupo, se produjeron infecciones e infecciones graves en el 27,8% y el 18,1% de los pacientes tratados con tocilizumab intravenoso 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 intravenoso en comparación con los que recibieron placebo en los ensayos aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo, con pocas excepciones. Las disminuciones de plaquetas y neutrófilos y las elevaciones de ALT y AST fueron más frecuentes entre los pacientes que recibieron tocilizumab intravenoso que con placebo (ver secciones 4.2 y 4.4).

Población pediátrica

En general en los pacientes con AIJs y AIJp, las reacciones adversas fueron de una clase similar a las observadas en los pacientes con AR, ver sección 4.8.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas en pacientes con AIJp

El perfil de seguridad de tocilizumab en pacientes con AIJp se ha estudiado en 188 pacientes de 2 a 17 años de edad. El total de pacientes que recibieron tocilizumab fue de 184,4 pacientes-año. La frecuencia de reacciones adversas en pacientes con AIJp puede verse en la Tabla 3. Los tipos de reacciones adversas en pacientes con AIJp fueron similares a las observadas en pacientes con AR y AIJs. 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. Eventos como aumento del colesterol, fueron notificados menos frecuentemente en población con AIJp que en población adulta con artritis reumatoide.

Infecciones

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

Reacciones relacionadas con la perfusión

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

No se han notificado reacciones de hipersensibilidad clínicamente significativas asociadas con

tocilizumab que requiriesen interrupción del tratamiento.

Immunogenicidad

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

Neutrófilos

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

Plaquetas

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

Elevación de las transaminasas hepáticas

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

Parámetros lipídicos

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

Descripción de reacciones adversas en 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 del placebo 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 reacciones adversas. 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. Eventos como aumento del colesterol, fueron menos frecuentemente notificados en población con AIJs que en población adulta con artritis reumatoide.

Infecciones

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

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 pacientes-año. En un año de la fase abierta de extensión la tasa global de infecciones graves continúa estable 11,3 por 100 pacientes-año.

Las infecciones graves fueron similares a las observadas en pacientes con AR incluyendo varicela y otitis media.

Reacciones relacionadas con la perfusión

Las reacciones relacionadas con la perfusión están definidas como los eventos ocurridos durante o en las 24 horas siguientes a la perfusión. En las 12 semanas de la fase controlada el 4% de los pacientes tratados con tocilizumab tuvo eventos durante la perfusión. A un paciente se le interrumpió el

tratamiento en el ensayo por evento (angioedema) considerado grave y amenazante para la vida.

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

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

Neutrófilos

Durante la monitorización de los valores de laboratorio en las 12 semanas de la fase controlada, descendió el recuento de neutrófilos por debajo de $1 \times 10^9/l$ 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 $\leq 100 \leq 10^3/\mu l$.

En la fase abierta de extensión, el descenso del recuento de plaquetas por debajo de $100 \leq 10^3/\mu l$, 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 $AST \geq 3 \leq LSN$ 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 $AST \geq 3 \leq LSN$ fue de un 12% y un 4% respectivamente en el grupo de tocilizumab.

Inmunoglobulina G

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

Parámetros lipídicos

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

En la fase abierta de extensión (ensayo WA18221), el 13,2% y el 27,7% de los pacientes experimentaron una elevación post-basal de los valores de colesterol LDL de ≥ 30 mg/dl y de colesterol total de ≥ 200 mg/dl, respectivamente, en cualquier momento durante el tratamiento del ensayo.

Pacientes con SLC

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

Immunogenicidad

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

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

4.9 Sobredosis

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

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

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

Tuyory es un medicamento biosimilar. Encontrará información detallada en el sitio web de la Agencia Europea de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>

Mecanismo de acción

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

Efectos farmacodinámicos

En ensayos clínicos 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, se observaron disminuciones de los niveles de PCR dentro de los valores normales ya a la semana 2 y las reducciones se mantuvieron mientras se mantenía el tratamiento.

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

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

Pacientes con AR

Eficacia clínica y seguridad

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

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

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

En el ensayo II, un ensayo de dos años con análisis planificados en las semanas 24, 52 y 104, se evaluaron 1.196 pacientes con una respuesta clínica inadecuada a MTX. Se administraron dosis de 4 u 8 mg/kg de tocilizumab o placebo cada cuatro semanas como tratamiento bajo enmascaramiento durante 52 semanas en combinación con MTX estable (de 10 mg a 25 mg semanales). Después de 52 semanas todos los pacientes pudieron recibir tratamiento abierto con tocilizumab 8 mg/kg. De los pacientes que completaron el ensayo, el 86% de los que inicialmente fueron asignados al grupo placebo + MTX recibieron tratamiento abierto con tocilizumab 8 mg/kg en el segundo año. La variable principal en la semana 24 fue la proporción de pacientes que alcanzaron respuesta ACR 20. En la semana 52 y 104, las variables co-principales fueron la prevención del daño articular y la mejora de la función física.

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

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

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

Respuesta clínica

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

El efecto del tratamiento fue similar en los pacientes independientemente de cuestiones como factor reumatoide, edad, sexo, raza, número de tratamientos previos o estado de la enfermedad. El tiempo hasta al inicio de la acción fue rápido (ya a la semana 2) y la magnitud de la respuesta siguió

mejorando con la duración del tratamiento. Se han observado respuestas duraderas continuadas durante más de 3 años en los ensayos de extensión abiertos I-V.

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

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

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

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

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

ACR - American College of Rheumatology (ACR) criteria

TCZ - Tocilizumab

MTX - Metotrexato

PBO - Placebo

DMARD - Fármaco Antirreumático Modificador de la Enfermedad

** - p<0.01, TCZ vs. PBO + MTX/FAME

*** - p<0.0001, TCZ vs. PBO + MTX/FAME

Respuesta clínica mayor

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

Respuesta radiográfica

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

En la extensión abierta del ensayo II la inhibición de la progresión del daño articular 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 el inicio 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 ensayo II

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

PBO - Placebo

MTX - Metotrexate

TCZ - Tocilizumab

EEA - Estrechamiento del espacio articular

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

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

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

Resultados relacionados con la salud y la calidad de vida

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

Niveles de hemoglobina

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

Tocilizumab versus adalimumab en monoterapia

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

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

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

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

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

IV = intravenosa

SC = subcutanea

TCZ = tocilizumab

ADA = adalimumab

El perfil clínico global de acontecimientos adversos fue similar entre tocilizumab y adalimumab. La proporción de pacientes con acontecimientos adversos graves fue equilibrada entre los grupos de tratamiento (tocilizumab 11,7% vs. adalimumab 9,9%). Las reacciones adversas a medicamentos en el 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% vs 42%), sin diferencias en la incidencia de infecciones graves (3,1%). Ambos tratamientos en el ensayo indujeron el mismo patrón de cambios en los parámetros de seguridad del laboratorio (disminución en neutrófilos y recuento de plaquetas, aumento en ALT, AST y lípidos), sin embargo, la magnitud del cambio y la frecuencia de fuertes anomalías fue superior con tocilizumab en comparación con adalimumab. Cuatro pacientes (2,5%) en el grupo de tocilizumab y dos pacientes (1,2%) en el grupo de adalimumab experimentaron una disminución en el recuento de neutrófilos de grado 3 ó 4 según los Criterios Comunes de Toxicidad (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 ensayo VII (WA19926), un ensayo de 2 años de duración con el análisis primario previsto en la semana 52, evaluó a 1.162 pacientes adultos con AR temprana de moderada a grave no tratados previamente con MTX (duración media de la enfermedad ≤ 6 meses). Aproximadamente el 20% de los pacientes habían recibido tratamiento previo con FAMEs distintos a MTX. Este ensayo evaluó la eficacia en la reducción de los signos y síntomas y la tasa de progresión del daño articular de tocilizumab intravenoso 4 u 8 mg/kg en combinación con MTX cada 4 semanas, frente tocilizumab intravenoso 8 mg/kg en monoterapia y frente a MTX en monoterapia, hasta la semana 104. La variable principal fue la proporción de pacientes que lograron la remisión DAS28 en la semana 24 (DAS28 < 2,6). La variable principal se alcanzó con una proporción significativamente mayor de pacientes en el grupo de tocilizumab 8 mg/kg + MTX y en el grupo de tocilizumab en monoterapia comparado con el grupo de MTX en monoterapia. El grupo de pacientes tratados con tocilizumab 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 las variables radiográficas. En este ensayo, se analizó también la remisión ACR/EULAR (Boolean e Index) en las variables exploratorias previamente especificadas y las respuestas más altas se observaron en los grupos de tocilizumab. Los resultados del ensayo VII se muestran en la Tabla 7.

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

		TCZ 8 mg/kg + MTX n = 290	TCZ 8 mg/kg + placebo n = 292	TCZ 4 mg/kg + MTX n = 288	Placebo + MTX n = 287
VARIABLES PRIMARIAS					
Remisión DAS28					
semana 24	n (%)	130 (44,8)***	113 (38,7)***	92 (31,9)	43 (15,0)
VARIABLES SECUNDARIAS PRINCIPALES					
Remisión DAS 28 remisión					
semana 52	n (%)	142 (49,0)***	115 (39,4)	98 (34,0)	56 (19,5)
ACR					
semana 24	ACR 20, n (%)	216 (74,5)*	205 (70,2)	212 (73,6)	187 (65,2)
	ACR 50, n (%)	165 (56,9)**	139 (47,6)	138 (47,9)	124 (43,2)
	ACR 70, n (%)	112 (38,6)**	88 (30,1)	100 (34,7)	73 (25,4)
semana 52	ACR 20, n (%)	195 (67,2)*	184 (63,0)	181 (62,8)	164 (57,1)
	ACR 50, n (%)	162 (55,9)**	144 (49,3)	151 (52,4)	117 (40,8)
	ACR 70, n (%)	125 (43,1)**	105 (36,0)	107 (37,2)	83 (28,9)
HAQ-DI (cambio promedio ajustado con respecto al inicio)					
semana 52		-0,81*	-0,67	-0,75	-0,64
VARIABLES RADIOGRÁFICAS (cambio promedio con respecto al inicio)					
semana 52	mTSS	0,08***	0,26	0,42	1,14
	Puntuación de erosión	0,05**	0,15	0,25	0,63

	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
EEA	0,03	0,11	0,17	0,51
Sin progresión radiográfica n (%) (cambios respecto al inicial en mTSS de ≤ 0)	226 (83)‡	226 (82)‡	211 (79)	194 (73)
Variables exploratorias				
semana 24: ACR/EULAR Remisión Booleana, n (%)	47 (18,4)‡	38 (14,2)	43 (16,7)‡	25 (10,0)
ACR/EULAR Índice de remisión, n (%)	73 (28,5)‡	60 (22,6)	58 (22,6)	41 (16,4)
semana 52: ACR/EULAR Remisión Booleana, n (%)	59 (25,7)‡	43 (18,7)	48 (21,1)	34 (15,5)
ACR/EULAR Índice de remisión, n (%)	83 (36,1)‡	69 (30,0)	66 (29,3)	49 (22,4)

mTSS Índice Total Sharp modificado

EEA - Joint space narrowing

TCZ – tocilizumab

MTX – metotrexate

ACR - American College of Rheumatology (ACR) criteria

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

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

COVID-19

Eficacia clínica

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

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

Se realizaron análisis de eficacia en la población con intención de tratar (ITT) que comprendía 4.116 pacientes, que fueron aleatorizados: 2022 pacientes en el grupo de tocilizumab + atención habitual y 2.094 pacientes en el grupo de atención habitual únicamente. Las características demográficas y de enfermedad basales de la población con ITT estaban bien equilibradas en los grupos de tratamiento. La edad media de los participantes fue de 63,6 años (desviación estándar [DE] 13,6 años). La mayoría de los pacientes eran hombres (67%) y blancos (76%). La mediana de nivel (rango) de PCR fue de 143 mg/l (75-982).

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

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

La mediana de tiempo hasta el alta hospitalaria fue de 19 días en el grupo de tocilizumab + atención habitual y > 28 días en el grupo de tratamiento 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 ensayo, 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 (*risk ratio* [IC del 95%] = 0,84, [0,77 a 0,92] $p < 0,0001$).

Población pediátrica con AIJs

Eficacia clínica

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

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

Respuesta clínica

La variable principal fue la proporción de pacientes con al menos un 30% de mejoría en el ACR en AIJ (respuesta ACR 30 en AIJ) en la semana 12 y sin fiebre (registro de temperatura $> 37,5$ °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 que alcanzaron respuesta ACR 30, 50, 70, 90 en AIJ se muestra en la Tabla 8.

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

Tasa de respuesta	Tocilizumab n = 75	Placebo n = 37
JIA ACR 30	90,7% ¹	24,3%
JIA ACR 50	85,3% ¹	10,8%
JIA ACR 70	70,7% ¹	8,1%
JIA ACR 90	37,3% ¹	5,4%

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

Efectos sistémicos

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

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

Disminución en corticosteroides

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

Resultados relacionados con la salud y la calidad de vida

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

Parámetros de Laboratorio

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

Población pediátrica con AIJp

Eficacia clínica

Se ha evaluado la eficacia de tocilizumab en el ensayo WA19977 que consta de 3 partes, incluyendo una extensión abierta en niños con AIJp activa. La Parte I consistió en un periodo de introducción de tratamiento activo con tocilizumab de 16 semanas de duración ($n = 188$), seguido por la Parte II, un periodo de retirada de 24 semanas de duración, doble ciego y controlado por placebo ($n = 163$) y una Parte III, periodo abierto de 64 semanas. En la parte 1, los pacientes elegibles ≥ 30 kg recibieron 8 g/kg de tocilizumab intravenoso cada 4 semanas, durante 4 dosis. Los pacientes < 30 kg fueron aleatorizados 1:1 para recibir tocilizumab 8 mg/kg o 10 mg/kg intravenoso cada 4 semanas, durante 4 dosis.

Los pacientes que completaron la Parte I del ensayo y alcanzaron al menos una respuesta ACR30 en AIJ en la semana 16 en comparación con la respuesta basal fueron elegibles para entrar en el periodo de retirada ciego (Parte II) del ensayo. En la Parte II, los pacientes fueron aleatorizados a tocilizumab (misma dosis recibida en la Parte I) o placebo en proporción 1:1, se estratificó por uso concurrente de metotrexato y corticosteroides. Los pacientes continuaron en la Parte II del ensayo hasta la semana 40 o hasta la aparición de un brote según los criterios de ACR 30 AIJ (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 principal de eficacia fue la proporción de pacientes con un brote de ACR 30 AIJ en la semana 40 con respecto a la semana 16. El cuarenta y ocho por ciento 48,1%, (39/81) de los pacientes tratados con placebo sufrieron un brote comparado con el 25,6% (21/82) de los pacientes tratados con tocilizumab. Estas proporciones resultaron diferentes con significación estadística ($p = 0,0024$).

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

Durante la fase de retirada (Parte II), el porcentaje de pacientes que alcanzaron las respuestas

ACR 30, 50 y 70 AIJ en la semana 40 en relación a la respuesta basal, se muestran en la Tabla 9. En este análisis estadístico, los pacientes que tuvieron un brote (y salieron de tocilizumab) durante la Parte II o que se retiraron, se clasificaron como no respondedores. Un análisis adicional de las respuestas ACR AIJ, 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 tocilizumab, habían alcanzado ACR 30 AIJ o mayor.

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

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

* p < 0,01, tocilizumab vs. placebo

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

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

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

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

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

TCZ = tocilizumab

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

SLC

La eficacia de tocilizumab para el tratamiento del SLC se evaluó en un análisis retrospectivo de datos de ensayos clínicos de terapias de células T con receptor de antígeno quimérico (tisagenlecleucel y axicabtagene ciloleucel) para neoplasias hematológicas. Los pacientes evaluados habían sido tratados con tocilizumab 8 mg/kg (12 mg/kg para pacientes con peso < 30 kg) con o sin dosis altas adicionales de corticosteroides para el SLC grave o potencialmente mortal; en el análisis sólo se incluyó el primer

episodio de SLC. La población de eficacia para la cohorte de tisagenlecleucel incluyó 28 hombres y 23 mujeres (de un total de 51 pacientes) con una media de edad de 17 años (rango, de 3 a 68 años). La mediana de tiempo desde el inicio del SLC hasta la primera dosis de tocilizumab fue de 3 días (rango, de 0 a 18 días). La resolución del SLC se definió como ausencia de fiebre y vasopresores durante al menos 24 horas. Se consideró que los pacientes respondían si el SLC se resolvía dentro de los 14 días de la primera dosis de tocilizumab, si no se necesitaron más de 2 dosis y no se usaron otros medicamentos además de tocilizumab y corticosteroides para el tratamiento. Treinta y nueve pacientes (76,5%; 95% IC: 62,5% - 87,2%) obtuvieron respuesta. En una cohorte independiente de 15 pacientes (rango: de 9 a 75 años de edad) con SLC inducido por axicabtagene ciloleucel, el 53% respondió.

La Agencia Europea del Medicamento nos ha dispensado de la obligación de presentar los resultados de los ensayo con tocilizumab en todos los subgrupos de población pediátrica para el tratamiento del síndrome de liberación de citoquinas (SLC) asociado a la terapia inducida por CAR-T.

COVID-19

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

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Pacientes con AR

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

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

Pacientes COVID-19

La farmacocinética de tocilizumab se caracterizó mediante un análisis farmacocinético poblacional de una base de datos compuesta por 380 pacientes adultos con COVID-19 en el ensayo WA42380 (COVACTA) y el ensayo 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 (AUC₀₋₂₈) = 18312 (5184) hora· μ g/ml, concentración en el día 28 (C_{día28}) = 0,934 (1,93) μ g/ml y concentración máxima (C_{max}) = 154 (34,9) μ g/ml. También se estimaron el AUC₀₋₂₈, C_{día28} 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 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 intravenoso 8 g/kg.

Linealidad

Los parámetros farmacocinéticos de tocilizumab no cambiaron con el tiempo. Se observó un aumento mayor que el proporcional a la dosis en el área bajo la curva (AUC) y la concentración mínima (C_{\min}) con las dosis de 4 y 8 mg/kg, cada 4 semanas. La concentración máxima (C_{\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 ensayo formal del efecto de la insuficiencia renal sobre la farmacocinética de tocilizumab. La mayoría de los pacientes del análisis de farmacocinética de población tenían una función renal normal o insuficiencia renal leve. La insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina basado en Cockcroft-Gault < 80 ml/min y ≥ 50 ml/min) no tuvo impacto sobre la farmacocinética de tocilizumab.

Insuficiencia hepática

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

Edad, género y etnia

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

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

Pacientes con AIJs

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

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

Parámetros PK de tocilizumab	8 mg/kg Q2W ≥ 30 kg	12 mg/kg Q2W inferior a 30 kg
C _{max} (µg/ml)	256 \pm 60,8	274 \pm 63,8
C _{min} (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 _{max} acumulada	1,42	1,37
C _{min} acumulada	3,20	3,41
C _{media} acumulada o AUC _{τ} *	2,01	1,95

* τ = 2 semanas para los regímenes intravenosos

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

En pacientes con AIJs, el volumen de distribución central fue de 1,87 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 vida media 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 para pesos < 30 kg) en la semana 12.

Pacientes con AIJp

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

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

Parámetros PK de tocilizumab	8 mg/kg Q4W ≥ 30 kg	10 mg/kg Q4W inferior a 30 kg
C _{max} (µg/ml)	183 \pm 42,3	168 \pm 24,8
C _{min} (µg/ml)	6,55 \pm 7,93	1.47 \pm 2,44
C _{media} (µg/ml)	42,2 \pm 13,4	31.6 \pm 7,84
C _{max} acumulada	1,04	1,01
C _{min} acumulada	2,22	1,43
C _{media} acumulada o AUC _{τ} *	1,16	1,05

* τ = 4 semanas para los regímenes intravenosos

Después de la administración de la dosis intravenosa 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 \geq 30 kg).

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

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

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

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

Los datos de los ensayos 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 ensayo crónico, de 6 meses, de toxicidad en macacos o en ratones con deficiencia de IL-6.

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

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

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Sacarosa
Polisorbato 80 (E 433),
Fosfato disódico dihidrato
Dihidrogenofosfato de sodio dihidrato,
Ácido fosfórico concentrado (para ajuste de pH),
Hidróxido sódico (para ajuste de pH),
Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

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

6.3 Caducidad

Vial cerrado

24 meses: 80 mg/4 ml

30 meses: 200 mg/10 ml

30 meses: 400 mg/20 ml

Producto diluido

Después de la dilución, la solución preparada para perfusión es física y químicamente estable en solución para inyección de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%). Se puede almacenar durante 50 horas a 30 °C y hasta 4 semanas en nevera entre 2 °C - 8 °C.

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

6.4 Precauciones especiales de conservación

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

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

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

6.5 Naturaleza y contenido del envase

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

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Instrucciones para la dilución previa a la administración

Los medicamentos parenterales deben inspeccionarse visualmente antes de la administración por si tienen partículas o cambio de color. Sólo 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 el medicamento.

Para la administración de infusiones, solo se utilizarán bolsas de infusión de cloruro de polivinilo (PVC), de polipropileno (PP) o de polietileno (PE).

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

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

Población pediátrica

Pacientes con AIJs, AIJp y SLC con peso \geq 30 kg

Retire de una bolsa de perfusión de 100 ml un volumen de solución para inyección estéril y apirógena de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%) igual que el volumen de concentrado necesario para la dosis del

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

Pacientes con AIJs y SLC con peso < 30 kg

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

Pacientes con AIJp con peso < 30 kg

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

Tuyory se suministra en viales de uso único.

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

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21.
1103 Budapest
Hungria

8. NÚMEROS DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/26/2022/001
EU/1/26/2022/002
EU/1/26/2022/003
EU/1/26/2022/004
EU/1/26/2022/005
EU/1/26/2022/006

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

Fecha de la primera autorización:
Fecha de la última renovación:

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

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

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

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Tuyory 162 mg/ml solución inyectable en jeringa precargada

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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

Tocilizumab es un anticuerpo monoclonal de la subclase inmunoglobulina G1(IgG1) recombinante humanizado.

Excipientes con efecto conocido:

Cada jeringa de 162 mg/0,9 ml contiene 0,27 mg (0,3 mg/ml) de polisorbato 80.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable (inyección) en jeringa precargada.

Solución incolora a ligeramente amarillenta con un pH de 5,8 - 6,2 y una osmolalidad de 240 – 360 mOsm/kg.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Artritis reumatoide (RA)

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

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

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

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

Artritis idiopática juvenil sistémica (AIJs)

Tuyory está indicado para el tratamiento de AIJs activa en pacientes desde 1 año de edad y mayores, que no han respondido adecuadamente a tratamientos anteriores con antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) y corticoides sistémicos. Tuyory puede ser administrado como monoterapia (en caso de intolerancia a MTX o cuando el tratamiento con MTX no es adecuado) o en combinación con MTX.

Artritis idiopática juvenil poliarticular (AIJp)

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

Arteritis de Células Gigantes (ACG)

Tuyory está indicado para el tratamiento de ACG en pacientes adultos.

4.2 Posología y forma de administración

La formulación de tocilizumab subcutáneo se administra en jeringas precargadas de un solo uso, equipadas en un dispositivo de seguridad para la aguja. El tratamiento debe ser iniciado por profesionales sanitarios con experiencia en el diagnóstico y el tratamiento de AR, AIJs, AIJp y/o ACG. La primera inyección debe ser administrada bajo la supervisión de un profesional sanitario cualificado. El paciente o padre/tutor puede inyectarse el medicamento solo si el médico determina que es adecuado, el paciente o padre/tutor está de acuerdo en realizar un seguimiento cuando sea necesario y ha sido instruido en la técnica de inyección adecuada.

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

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

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

Posología

Pacientes con AR

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

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

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

Pacientes con ACG

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

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

Pacientes con AR y ACG

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

- Enzimas hepáticas fuera de los valores normales

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

- 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 (RAN), está por debajo de $2 \times 10^9/l$.

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

- Bajo Recuento de plaquetas

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

Pacientes con AR y ACG

Omisión de dosis

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

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

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

Insuficiencia renal

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

Insuficiencia hepática

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

Población Pediátrica

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

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

Pacientes con AIJs

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

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

Pacientes con AIJp

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

Paciente con AIJs y AIJp

Ajustes de dosis si los valores de laboratorio están fuera de los parámetros normales.

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

- Enzimas hepáticas fuera de los valores normales

Valor de laboratorio	Acción
> 1 a 3 × LSN	Si procede, modificar la dosis de la medicación concomitante de MTX. Si el incremento continúa dentro de este rango, interrumpir la administración de tocilizumab hasta que los valores 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 × LSN y seguir las recomendaciones indicadas arriba, para valores > 1 a 3 × LSN.
> 5 × LSN	Interrumpir la administración de tocilizumab. La decisión de suspender el tratamiento en AIJs por unos valores de

	laboratorio anómalos debe estar basada en la evaluación individual del médico para cada paciente.
--	---

- Bajo recuento absoluto de neutrófilos (RAN)

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

- Bajo recuento de plaquetas

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

En pacientes con AIJs o AIJp no se ha estudiado el efecto de la reducción de la frecuencia de administración de tocilizumab debidas a una anomalía en los valores de laboratorio.

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

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

Omisión de dosis

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

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

Forma de administración

Este medicamento es para uso subcutáneo.

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

La jeringa precargada no se debe agitar.

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

4.3 Contraindicaciones

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

Infecciones graves y activas (ver sección 4.4).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

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

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

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.

Todas las indicaciones

Infecciones

Se han notificado infecciones graves y en algunos casos mortales en pacientes que reciben agentes inmunosupresores, incluido tocilizumab (ver sección 4.8). No debe iniciarse el tratamiento 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 este medicamento en pacientes con un historial de infecciones recurrentes o crónicas o con procesos subyacentes (p.ej., diverticulitis, diabetes y enfermedad pulmonar intersticial) que puedan predisponer a los pacientes a infecciones.

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

Tuberculosis

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

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

Reactivación viral

Se ha notificado reactivación viral (p. ej., virus de la hepatitis B) con tratamientos biológicos para la AR. En los ensayos clínicos con tocilizumab, se excluyeron los pacientes con resultado positivo para hepatitis.

Complicaciones de la diverticulitis

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

Reacciones de hipersensibilidad

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad graves incluyendo anafilaxis asociadas a tocilizumab (ver sección 4.8). Estas reacciones pueden ser más graves y potencialmente mortales en pacientes que han experimentado reacciones de hipersensibilidad durante tratamientos previos con tocilizumab, incluso si han recibido premedicación con esteroides y antihistamínicos. Si se produce una reacción anafiláctica u otra hipersensibilidad grave, el tratamiento con tocilizumab debe interrumpirse inmediatamente, iniciar un tratamiento apropiado 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 sección 4.2 y 4.8).

Hepatotoxicidad

Se han notificado frecuentemente elevaciones leves y moderadas transitorias o intermitentes de las transaminasas hepáticas con el tratamiento con tocilizumab (ver sección 4.8). Se observó un aumento de la frecuencia de estas elevaciones cuando se utilizaron medicamentos potencialmente hepatotóxicos (p. ej., MTX) en combinación con tocilizumab. Cuando esté clínicamente indicado, se deben considerar otras pruebas de función hepática, incluida la bilirrubina.

Se han observado casos graves de daño hepático inducido por fármacos, incluyendo insuficiencia hepática aguda, hepatitis e ictericia, con tocilizumab (ver sección 4.8). El daño hepático grave se produjo entre 2 semanas y más de 5 años después del inicio del tratamiento. Se han notificado casos de insuficiencia hepática que requirieron trasplante hepático. Se debe aconsejar a los pacientes que busquen atención médica inmediata si experimentan signos y síntomas de daño hepático.

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

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

Efectos hematológicos

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

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

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

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

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

Parámetros lipídicos

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

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

Trastornos neurológicos

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

Tumores malignos

El riesgo de tumores malignos se incrementa en pacientes con artritis reumatoide. Los fármacos inmunomoduladores pueden aumentar el riesgo de tumores malignos. Los datos clínicos son insuficientes para evaluar la posible incidencia de neoplasias malignas tras la exposición a tocilizumab. Se están realizando evaluaciones de seguridad a largo plazo.

Vacunación

No deben administrarse vacunas vivas o vivas atenuadas simultáneamente con este medicamento, porque no se ha establecido la seguridad clínica. En un ensayo abierto aleatorizado en pacientes adultos con AR tratados con tocilizumab y MTX 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 MTX sólo. Se recomienda que todos los pacientes,

especialmente los pacientes pediátricos o los pacientes de edad avanzada, estén al día con su vacunación de acuerdo con los actuales calendarios de vacunación antes de comenzar el tratamiento. El intervalo entre la iniciación del tratamiento y la administración de vacunas vivas, debe estar de acuerdo con las guías actuales de vacunación de agentes inmunosupresores.

Riesgo cardiovascular

Los pacientes con AR 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 pacientes con AR. No se recomienda el uso de este medicamento con otros agentes biológicos.

Pacientes con ACG

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

Pacientes con AIJs

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

Polisorbato

Este medicamento contiene 0,27 mg de polisorbato 80 en cada jeringa de 162 mg/0,9 ml, que equivale a 0,3 mg/ml. Los polisorbatos pueden causar reacciones alérgicas. Se debe tener en cuenta las alergias conocidas de los pacientes.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Los ensayos de interacciones se han realizado sólo en adultos.

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

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

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

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

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

Cuando se comienza o se detiene el tratamiento con tocilizumab, se debe vigilar a los pacientes que toman medicamentos que se ajustan individualmente y se metabolizan mediante CYP450 3A4, 1A2, 2C9 o (p. ej., metilprednisolona, dexametasona, (con la posibilidad de padecer el síndrome de abstinencia de los glucocorticoides orales), atorvastatina, antagonistas del canal del calcio, teofilina, warfarina, fenprocumona, fenitoína, ciclosporina o benzodiazepinas), porque puede ser necesario un

aumento de dosis para mantener el efecto terapéutico. Dada la larga semivida de eliminación ($t_{1/2}$), el efecto de tocilizumab sobre la actividad del enzima CYP450 podría persistir durante varias semanas después de suspender el tratamiento.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

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

Embarazo

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

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

Lactancia

Se desconoce si tocilizumab se excreta en la leche materna. La excreción de tocilizumab en leche no ha sido estudiada en animales. Se debe decidir si se debe interrumpir la lactancia o suspender/abstenerse del tratamiento con Tuyory, considerando el beneficio de la lactancia materna para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad

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

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Tuyory tiene una influencia menor sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas, p. ej., mareos (ver sección 4.8).

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

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

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia fueron, infecciones en el tracto respiratorio superior, nasofaringitis, cefalea, hipertensión y elevación de la ALT.

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

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas observadas en ensayos clínicos y/o tras la comercialización de tocilizumab,

basadas en informes de casos espontáneos, casos descritos en la literatura y casos procedentes de programas de ensayos no intervencionistas, se enumeran en la Tabla 1 y se presentan por clase de órgano del sistema MedDRA. La categoría de frecuencia 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 ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$), muy raras ($< 1/10000$) y frecuencia desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia, los efectos adversos se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla 1. Lista de reacciones adversas que se producen en pacientes tratados con tocilizumab

MedDRA SOC	Categoría de frecuencia con términos preferidos				
	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras
Infecciones e infestaciones	Infecciones de las vías respiratorias superiores	Celulitis, Neumonía, Herpes simple oral, Herpes	Diverticulitis		
Trastornos de la sangre y el sistema linfático		Leucopenia, Neutropenia, Hipofibrinogenemia			
Trastornos del sistema inmunológico				Anafilaxia (mortal) ^{1, 2, 3}	
Trastornos endocrinos			Hipotiroidismo		
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Hipercolesterolemia*		Hipertrigliceridemia		
Trastornos del sistema nervioso		Cefalea, Mareos			
Trastornos oculares		Conjuntivitis			
Trastornos vasculares		Hipertensión			
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Tos, Disnea			
Trastornos gastrointestinales		Dolor abdominal, Ulceración oral, Gastritis	Estomatitis, Úlcera gástrica		
Trastornos hepatobiliares				Daño hepático inducido por medicamentos, Hepatitis, Ictericia	Fallo hepático
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Erupción, Prurito, Urticaria		Síndrome de Stevens-Johnson ³	
Trastornos renales y del tracto urinario			Nefrolitiasis		
Trastornos generales y en el lugar de administración		Edema periférico, Reacciones de hipersensibilidad			

MedDRA SOC	Categoría de frecuencia con términos preferidos				
	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras
Exploraciones complementarias		Elevación de las transaminasas hepáticas, Aumento de peso, Elevación de la bilirrubina total*			

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

¹ Ver sección 4.3

² Ver sección 4.4

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

Descripción de reacciones adversas seleccionadas (Uso subcutáneo)

Pacientes con AR

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

Reacciones en el lugar de la inyección

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

Neutrófilos

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

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

Plaquetas

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

Elevaciones de las transaminasas hepáticas

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

Parámetros lipídicos

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

Pacientes con AIJs

El perfil de seguridad de tocilizumab subcutáneo se evaluó en 51 pacientes pediátricos (de 1 año a 17 años de edad) con AIJs. En general, las reacciones adversas en pacientes con AIJs fueron similares en tipo a las observadas en pacientes con RA (ver sección 4.8).

Infecciones

La tasa de infección en pacientes con AIJs tratados con tocilizumab subcutáneo fue comparable con la tasa de infección en pacientes con AIJs tratados con tocilizumab intravenoso.

Reacciones en el Lugar de la Inyección (RLI)

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

Anomalías en los valores de laboratorio

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

Parámetros lipídicos

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

Pacientes con AIJp

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

Infecciones

En el ensayo con tocilizumab subcutáneo, la tasa de infección en pacientes con AIJp tratados con tocilizumab subcutáneo fue comparable con la tasa de infección en pacientes con AIJp tratados con tocilizumab intravenoso.

Reacciones en el lugar de la inyección

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

Anomalías en los valores de laboratorio

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

Parámetros lipídicos

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

Pacientes con ACG

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

Infecciones

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

Reacciones en el lugar de inyección

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

Neutrófilos

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

Plaquetas

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

Elevaciones de las transaminasas hepáticas

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

Parámetros lipídicos

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

Descripción de reacciones adversas seleccionadas (Vía intravenosa)

Pacientes con AR

La seguridad de tocilizumab fue estudiada en 5 ensayos fase III, controlados doble ciego y sus fases de extensión (ver sección 5.1).

La población *control total* incluye a todos los pacientes de las fases doble ciego de cada ensayo principal

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

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

Infecciones

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

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

En la población expuesta a largo plazo la tasa global de infecciones graves (bacterianas, víricas y fúngicas) fue de 4,7 acontecimientos por 100 pacientes-años. Entre las infecciones graves notificadas, algunas mortales, se incluyeron tuberculosis activa, que se puede presentar con enfermedad intrapulmonar o extrapulmonar, infecciones pulmonares invasivas, como 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 neumonitis, y fibrosis pulmonar), alguno de los cuales fue mortal.

Perforación gastrointestinal

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

Reacciones Relacionadas con la Perfusión

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

La tasa de reacciones anafilácticas (que se produjeron en un total de 8/4.009 pacientes, 0,2%) fue varias veces más elevada con la dosis de 4 mg/kg que con la de 8 mg/kg. Se notificaron reacciones de

hipersensibilidad clínicamente significativas asociadas a tocilizumab y que precisaron suspensión del tratamiento en un total de 56 de 4.0093.778 pacientes (1,4%) tratados durante los ensayos clínicos controlados y abiertos. Estas reacciones se observaron generalmente de la segunda a la quinta perfusión de tocilizumab (ver sección 4.4). Se ha notificado una reacción de anafilaxia mortal durante el tratamiento con tocilizumab después de la autorización de comercialización (ver sección 4.4).

Neutrófilos

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

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

Plaquetas

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

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

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

Elevaciones de las transaminasas hepáticas

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

La adición de 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 $> 5 \times LSN$ en el 0,7% de los pacientes en monoterapia con tocilizumab y en el 1,4% de los pacientes con tocilizumab más FAMEs, la mayoría de los cuales abandonaron de forma permanente el tratamiento con tocilizumab. Durante un periodo controlado doble ciego la incidencia de niveles de bilirrubina indirecta por encima del límite superior normal, obtenidos como un parámetro de rutina de laboratorio, es de 6,2% en pacientes tratados con 8 mg/kg de tocilizumab + FAMEs. Un total de 5,8% de pacientes sufrieron una elevación de los niveles de bilirrubina indirecta de > 1 a $2 \times LSN$ y 0,4% tuvieron una elevación de $> 2 \times LSN$.

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

Parámetros lipídicos

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

LDL > 4,1 mmol/l. Las elevaciones en los parámetros lipídicos respondieron al tratamiento con agentes hipolipemiantes.

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

Reacciones cutáneas

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

Inmunogenicidad

Durante el tratamiento con tocilizumab pueden desarrollarse 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 por vía intravenosa. No se observaron reacciones adversas.

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

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

Tuyory es un medicamento biosimilar. Encontrará información detallada en el sitio 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 solubles como a los unidos a membrana (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, incluidos los linfocitos 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 la secreción de inmunoglobulinas, la inducción de síntesis hepática de proteínas de la fase aguda y la estimulación de la hemopoiesis. La IL-6 se ha implicado en la patogenia de enfermedades como las enfermedades inflamatorias, la osteoporosis y las neoplasias.

Efectos farmacodinámicos

En ensayos clínicos con tocilizumab en AR, 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, se observaron disminuciones de los niveles de PCR dentro de los valores normales desde la semana 2 y las reducciones se mantuvieron mientras se mantenía el tratamiento.

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

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

Uso subcutáneo

Pacientes con AR

Eficacia clínica

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

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

Respuesta clínica

El ensayo SC-I evalúa a pacientes con artritis reumatoide activa de moderada a grave que tuvieron una respuesta clínica inadecuada a las terapias reumatológicas existentes, incluyendo uno o más FAMEs donde aproximadamente el 20% tuvieron una historia de respuesta inadecuada a al menos un inhibidor del TNF. En SC-I, 1.262 pacientes fueron aleatorizados 1:1 para recibir 162 mg de tocilizumab subcutáneo una vez por semana u 8 mg/kg de tocilizumab intravenoso cada cuatro semanas en combinación con FAMEs no biológicos. La variable principal en el ensayo fue la diferencia en la proporción de pacientes que consiguieron una respuesta ACR20 a la semana 24. Los resultados del ensayo SC-I se muestran en la Tabla 2.

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

	SC-I ^a	
	TCZ SC 162 mg una vez por semana + FAMEs n = 558	TCZ IV 8 mg/kg+ FAMEs n = 537
ACR 20 semana 24	69,4%	73,4%
Diferencia ponderada (95% CI)	-4,0 (-9,2, 1.2)	
ACR 50 semana 24	47,0%	48,6%
Diferencia ponderada (95% CI)	-1,8 (-7,5, 4.0)	
ACR 70 semana 24	24,0%	27,9%
Diferencia ponderada (95% CI)	-3,8 (-9,0, 1.3)	

FAME: fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad
TCZ = tocilizumab
IV: intravenoso
SC: subcutáneo
a = población por protocolo

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

Respuesta radiográfica

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

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

En el ensayo SC-II en la semana 24 en pacientes tratados con tocilizumab subcutáneo cada dos semanas frente a placebo, se obtuvieron unos resultados de ACR 20 60,9 %, ACR 50 39,8%, ACR 70 19,7% en el grupo de tocilizumab y ACR 20 31,5%, ACR 50 12,3% y ACR 70 5,0% en el grupo de placebo. La media del DAS28 al inicio del ensayo era de 6,7 en tocilizumab subcutáneo y 6,6 en el placebo. En la semana 24 hubo una reducción significativa del DAS28 de 3,1 en tocilizumab subcutáneo y de 1,7 en placebo, se observaron valores de $DAS28 < 2,6$ en el 32% de los pacientes con tocilizumab en el grupo subcutáneo y en el 4% en el grupo placebo.

Resultados relacionados con la salud y la calidad de vida

En el ensayo SC-I, la disminución media en HAQ-DI desde el inicio a la semana 24 fue 0,6 tanto en el grupo de tocilizumab subcutáneo como en grupo de tocilizumab intravenoso. La proporción de pacientes que consiguieron una mejoría clínicamente relevante en HAQ-DI a la semana 24 (cambio desde el inicio de $\geq 0,3$ unidades) fue también comparable en ambos grupos, 65,2% en el subcutáneo frente a 67,4% en el intravenoso, con una diferencia ponderada en proporciones de -2,3% (95% IC- 8,1; 3,4). Para SF 36, el cambio medio desde el inicio hasta la semana 24 en el valor del componente mental fue de 6,22 para el grupo subcutáneo y de 6,54 para el grupo intravenoso, y para el valor del componente físico fue también similar en ambos grupos 9,49 para el grupo subcutáneo y 9,65 para el grupo intravenoso.

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

Uso subcutáneo

Pacientes con AIJs

Eficacia clínica

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

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

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

Uso subcutáneo

Pacientes con AIJp

Eficacia clínica

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

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

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

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

Uso subcutáneo

Pacientes con ACG

Eficacia clínica

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

Se incluyeron en el ensayo doscientos cincuenta y uno (251) pacientes con ACG de nueva aparición o recurrente y fueron asignados a uno de los cuatro grupos de tratamiento. El ensayo constó de un periodo de enmascaramiento de 52 semanas (Parte 1), seguido de una extensión abierta de 104 semanas (Parte 2). El objetivo de la Parte 2 fue describir la seguridad a largo plazo y el

mantenimiento de la eficacia después de 52 semanas de tratamiento con tocilizumab, estudiar la tasa de recaída y los requisitos para el tratamiento más allá de las 52 semanas, así como conocer el posible efecto a largo plazo de la reducción gradual de esteroides en el tratamiento con este medicamento.

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

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

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

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

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

SC= subcutáneo

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

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

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

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

Variables secundarias

La evaluación del tiempo hasta el primer brote de ACG mostró un riesgo significativamente menor de brote para el grupo tratado con tocilizumab subcutáneo semanal en comparación con los grupos tratados con placebo más 26 semanas de prednisona y placebo más 52 semanas de prednisona en dosis decrecientes, y en el grupo tratado con tocilizumab subcutáneo cada dos semanas comparado con el grupo tratado con placebo más 26 semanas de prednisona (cuando se comparó con un nivel de

significación de 0,01). La dosis semanal tocilizumab subcutáneo también mostró una disminución clínicamente significativa en el riesgo de brote comparado con placebo más 26 semanas de prednisona en pacientes que entraron en el ensayo con ACG recidivante, así como en los que presentaban una enfermedad de nueva aparición (Tabla 4).

Dosis acumulada de glucocorticoides

La dosis acumulada de prednisona en la semana 52 fue significativamente menor en los dos grupos de dosis de tocilizumab en comparación con los dos grupos de placebo (Tabla 4). En un análisis separado de los pacientes que recibieron tratamiento de rescate con prednisona para tratar el brote de ACG durante las primeras 52 semanas, la dosis acumulada de prednisona varió considerablemente. Las dosis medias de rescate para los pacientes de los grupos de tocilizumab semanal y cada dos semanas fueron 3.129,75 mg y 3.847 mg, respectivamente. Ambas fueron considerablemente inferiores a las de los grupos de placebo más 26 semanas de reducción gradual de prednisona y placebo más 52 semanas de reducción gradual de prednisona, 4.023,5 mg y 5.389,5 mg, respectivamente.

Tabla 4. Resultados de eficacia del ensayo WA28119

	Placebo + 26 semanas de reducción gradual de prednisona n = 50	Placebo + 52 semanas de reducción gradual de prednisona n = 51	Tocilizumab 162 mg SC semanal + 26 semanas de reducción gradual de prednisona n = 100	Tocilizumab 162 mg SC cada dos semanas + 26 semanas de reducción gradual de prednisona n = 49
Variable principal				
****Remisión mantenida (grupos Tocilizumab vs Placebo+26)				
Respondedores en la semana 52, n (%)	7 (14%)	9 (17,6%)	56 (56%)	26 (53,1%)
Diferencia de proporciones no ajustada	N/A	N/A	42%*	39.06%*
(99.5% CI)			(18,00, 66,00)	(12,46, 65,66)
Variable secundaria principal				
Sustained remission (Tocilizumab groups vs Placebo+52)				
Respondedores en la semana 52, n (%)	7 (14%)	9 (17,6%)	56 (56%)	26 (53,1%)
Diferencia de proporciones no ajustada	N/A	N/A	38,35%*	35,41%**
(99.5% CI)			(17,89, 58,81)	(10,41, 60,41)
Otras variables secundarias				
Tiempo hasta el primer brote ¹ de ACG (grupos Tocilizumab vs Placebo+26) HR (99% IC)	N/A	N/A	0,23* (0,11, 0,46)	0,28** (0,12, 0,66)
Tiempo hasta el primer brote ¹ de ACG (grupos Tocilizumab vs Placebo+52) (99% IC))	N/A	N/A	0,39** (0,18, 0,82)	0,48 (0,20, 1,16)
Tiempo hasta el primer brote ¹ de ACG (Pacientes recurrentes; grupos Tocilizumab vs Placebo +26) HR (99% IC)	N/A	N/A	0,23*** (0,09, 0,61)	0,42 (0,14, 1,28)
Tiempo hasta el primer brote ¹ de ACG (Pacientes recurrentes; grupos Tocilizumab vs Placebo + 52) HR (99% IC)	N/A	N/A	0,36 (0,13, 1,00)	0,67 (0,21, 2,10)
Tiempo hasta el primer brote ¹ de ACG (Casos de nueva aparición; grupos Tocilizumab vs Placebo +26) HR (99% IC)	N/A	N/A	0,25*** (0,09, 0,70)	0,20*** (0,05, 0,76)
Tiempo hasta el primer brote ¹ de ACG (Casos de nueva aparición; grupos Tocilizumab vs Placebo + 52) HR (99% CI)	N/A	N/A	0,44 (0,14, 1,32)	0,35 (0,09, 1,42)

	Placebo + 26 semanas de reducción gradual de prednisona n = 50	Placebo + 52 semanas de reducción gradual de prednisona n = 51	Tocilizumab 162 mg SC semanal + 26 semanas de reducción gradual de prednisona n = 100	Tocilizumab 162 mg SC cada dos semanas + 26 semanas de reducción gradual de prednisona n = 49
<i>Dosis acumulada de glucocorticoides (mg) mediana en la semana 52 (grupos Tocilizumab vs Placebo+262) mediana en la semana 52 (grupos Tocilizumab vs Placebo +522)</i>	3296,00 N/A	N/A 3817,50	1862,00* 1862,00*	1862,00* 1862,00*
Variables exploratorias				
Tasa de recaída anual, semana 52 [§]				
Media (DE)	1,74 (2,18)	1,30 (1,84)	0,41 (0,78)	0,67 (1,10)

* p < 0,0001

** p < 0,005 (umbral de significación para las pruebas de superioridad de la variable principal y de la variable secundaria principal)

*** valor p descriptivo < 0,005

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

Remisión: ausencia de brote y normalización del PCR

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

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

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

§ no se ha realizado análisis estadístico

N/A= No aplica

HR = Hazard Ratio

IC = Intervalo de Confianza

SC= Subcutáneo

Resultados de calidad de vida

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

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

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

El cambio en las puntuaciones de EQ5D desde el inicio hasta la semana 52 fue de 0,10 [0,198] con tocilizumab semanal más 26 semanas, 0,05 [0,215] con tocilizumab cada dos semanas más 26 semanas, 0,07 [0,293] y placebo más 52 semanas -0,02 [0,159].

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

Vía intravenosa

Pacientes con AR

Eficacia clínica

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

En el ensayo I, tocilizumab se administró por vía intravenosa cada cuatro semanas como monoterapia. En los ensayos II, III y V, tocilizumab se administró por vía intravenosa cada cuatro semanas en combinación con MTX frente a placebo y MTX. En el ensayo IV, tocilizumab se administró por vía intravenosa cada 4 semanas en combinación con otros FAMEs frente a placebo y otros FAMEs. El objetivo principal de los cinco ensayos fue la proporción de pacientes que alcanzaron respuesta ACR 20 la semana 24.

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

En el ensayo II, un ensayo de dos años con análisis planificados en las semanas 24, 52 y 104, se evaluaron 1.196 pacientes con una respuesta clínica inadecuada a MTX. Se administraron dosis de 4 u 8 mg/kg de tocilizumab o placebo cada cuatro semanas como tratamiento bajo enmascaramiento durante 52 semanas en combinación con MTX estable (de 10 mg a 25 mg semanales). Después de 52 semanas todos los pacientes pudieron recibir tratamiento abierto con tocilizumab 8 mg/kg. De los pacientes que completaron el ensayo, el 86% de los que inicialmente fueron asignados al grupo placebo + MTX recibieron tratamiento abierto con tocilizumab 8 mg/kg en el segundo año. La variable principal en la semana 24 fue la proporción de pacientes que alcanzaron respuesta ACR 20. En la semana 52 y 104, las variables co-principales fueron la prevención del daño articular y la mejora de la función física.

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

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

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

Respuesta clínica

En todos los ensayos, los pacientes tratados con tocilizumab 8 mg/kg tuvieron unas tasas de respuesta en ACR 20, 50 y 70 significativamente mayores a los 6 meses que los controles (ver Tabla 5). En el ensayo I, se demostró la superioridad de tocilizumab 8 mg/kg frente al comparador activo MTX. El efecto del tratamiento fue similar en los pacientes independientemente de cuestiones como factor reumatoide, edad, sexo, raza, número de tratamientos previos o estado de la enfermedad. El tiempo hasta al inicio de la acción fue rápido (ya a la semana 2) y la magnitud de la respuesta siguió mejorando con la duración del tratamiento. Se han observado respuestas duraderas continuadas durante más de 3 años en los ensayos de extensión abiertos, I-V.

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

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

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

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

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

TCZ	- Tocilizumab
MTX	- Metotrexato
PBO	- Placebo
FAME	- Fármaco Antirreumático Modificador de la Enfermedad
**	- $p < 0.01$, TCZ vs. PBO + MTX/FAME
***	- $p < 0.0001$, TCZ vs. PBO + MTX/FAME

Respuesta clínica mayor

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

Respuesta radiográfica

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

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

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

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

PBO	- Placebo
MTX	- Metotrexate
TCZ	- Tocilizumab
EEA	- Estrechamiento del espacio articular
*	- $p \leq 0,0001$, TCZ vs. PBO + MTX
**	- $p < 0,005$, TCZ vs. PBO + MTX

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

Resultados relacionados con la salud y la calidad de vida

Los pacientes tratados con tocilizumab comunicaron una mejora en todos los resultados notificados (Cuestionario de evaluación de la salud - Índice de Discapacidad - HAQ-DI), el Cuestionario Short Form-36 y el Cuestionario de Evaluación Funcional del Tratamiento para 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 ensayo II, la mejora de la función física se mantuvo hasta los dos 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 + MTX. El cambio medio en el HAQ-DI se mantuvo en la semana 104 en el grupo tocilizumab 8 mg/kg más MTX (-0,61).

Niveles de hemoglobina

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

Tocilizumab versus adalimumab en monoterapia

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

Se observó un efecto terapéutico estadísticamente significativo a favor de tocilizumab sobre adalimumab en el control de la actividad de la enfermedad, desde el inicio hasta la semana 24 para el criterio de valoración principal del cambio en DAS28 y para todos los criterios de valoración secundarios (Tabla 7).

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

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

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

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

IV = intravenosa

SC = subcutanea

TCZ = tocilizumab

ADA = adalimumab

El perfil clínico general de acontecimientos adversos fue similar entre tocilizumab y adalimumab. La proporción de pacientes con acontecimientos adversos graves fue similar entre los grupos de tratamiento (tocilizumab 11,7% vs. adalimumab 9,9%). Los tipos de reacciones adversas 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 una mayor incidencia de infecciones e infestaciones en el grupo de tocilizumab (48% vs 42%), sin diferencias en la incidencia de infecciones graves (3,1%). Ambos tratamientos en ensayo indujeron el mismo patrón de cambios en los parámetros de seguridad del laboratorio (disminución del recuento de neutrófilos y plaquetas, aumento en ALT, AST y lípidos); sin embargo, la magnitud del cambio y la frecuencia de anomalías marcadas fue superior con tocilizumab en comparación con adalimumab. Cuatro pacientes (2,5%) en el grupo tratado con tocilizumab y dos pacientes (1,2%) del grupo tratado con adalimumab experimentaron una disminución en el recuento de neutrófilos de grado 3 ó 4 según los Criterios Comunes de Toxicidad (CTC). Once pacientes (6,8%) del grupo tratado con tocilizumab y cinco pacientes (3,1%) del grupo tratado con adalimumab experimentaron aumentos de la ALT de

grado 2 o superior según CTC. El aumento medio de LDL con respecto al valor basal fue 0,64 mmol/l (25 mg/dl) en los pacientes del grupo de tocilizumab y 0,19 mmol/l (7 mg/dl) en los pacientes del 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 nuevas o inesperadas (ver Tabla 1).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

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

Vía intravenosa

Pacientes con AR

La farmacocinética del tocilizumab se determinó mediante un análisis farmacocinético poblacional en una base de datos compuesta por 3552 pacientes con AR 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.

Se estimaron los siguientes parámetros (media prevista \pm DE) para una dosis de 8 mg/kg de tocilizumab administrada cada 4 semanas: área bajo la curva en estado estacionario (AUC) = 38.000 ± 13.000 h· μ g/ml, concentración mínima (C_{min}) = $15,9 \pm 13,1$ μ g/ml y concentración máxima (C_{max}) = $182 \pm 50,4$ μ g/ml. 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 estado estacionario 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 AUC, C_{min} y C_{max} de tocilizumab aumentó con el aumento del peso corporal. Con un peso corporal ≥ 100 kg, la media prevista (\pm DE) del AUC, C_{min} y C_{max} en estado estacionario de tocilizumab fueron 50.000 ± 16.800 μ g·h/ml, $24,4 \pm 17,5$ μ g/ml, y $226 \pm 50,3$ μ g/ml, respectivamente, que son superiores a los valores medios de exposición para la población de pacientes (es decir, cualquier peso corporal) indicados anteriormente. La curva dosis-respuesta para tocilizumab se aplanó a mayor exposición, lo que da lugar a ganancias de eficacia menores por cada aumento incremental en la concentración, de modo que no se demostraron incrementos clínicamente significativos de la eficacia en pacientes tratados con > 800 mg de tocilizumab. Por lo tanto, no se recomienda dosis de tocilizumab superiores a 800 mg en perfusión (ver sección 4.2).

Distribución

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

Eliminación

Tras la administración intravenosa, tocilizumab experimenta una doble eliminación de la circulación. El aclaramiento total de tocilizumab fue dependiente de la concentración y es la suma del aclaramiento lineal y no lineal. El aclaramiento lineal se estimó como un parámetro en el análisis farmacocinético poblacional y fue de 9,5 ml/h. El aclaramiento no lineal dependiente de la concentración desempeña un papel importante a concentraciones bajas de tocilizumab. Una vez que la vía de aclaramiento no lineal se satura, a concentraciones más altas de tocilizumab, el aclaramiento viene determinado principalmente por el aclaramiento lineal.

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

Linealidad

Los parámetros farmacocinéticos de tocilizumab no cambiaron con el tiempo. Se observó un aumento mayor que el proporcional a la dosis en el AUC y la $C_{mín}$ con las dosis de 4 y 8 mg/kg, cada 4 semanas. La $C_{máx}$ aumentó de forma proporcional a la dosis. En estado estacionario, el AUC y la $C_{mín}$ previstos fueron 3,2 y 30 veces mayores con 8 mg/kg que con 4 mg/kg, respectivamente.

Uso subcutáneo

Pacientes con RA

La farmacocinética del tocilizumab se determinó mediante un análisis farmacocinético poblacional en una base de datos compuesta por 3552 pacientes con AR tratados con 162 mg subcutáneos cada semana, 162 mg subcutáneos cada dos semanas y/o 4 u 8 mg/kg intravenosos cada 4 semanas durante 24 semanas.

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

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

Absorción

Tras de la administración subcutánea en pacientes con AR, el tiempo para alcanzar las concentraciones séricas máximas de tocilizumab (t_{max}) fue de 2,8 días. La biodisponibilidad de la formulación subcutánea fue 79%.

Eliminación

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

Uso subcutáneo

AIJs

La farmacocinética del tocilizumab en pacientes con AIJs se caracterizó mediante un análisis farmacocinético poblacional que incluyó a 140 pacientes tratados con 8 mg/kg por vía intravenosa cada 2 semanas (pacientes con un peso \geq 30 kg), 12 mg/kg por vía intravenosa cada 2 semanas (pacientes con un peso inferior a 30 kg), 162 mg por vía subcutánea cada semana (pacientes con un peso \geq 30 kg), 162 mg por vía subcutánea cada 10 días o cada 2 semanas (pacientes con un peso inferior a 30 kg).

Se dispone de datos limitados sobre la exposición tras la administración subcutánea de tocilizumab en pacientes con AIJs menores de 2 años y con un peso corporal inferior a 10 kg.

Los pacientes con AIJs deben tener un peso corporal mínimo de 10 kg cuando reciben tocilizumab por vía subcutánea (ver sección 4.2).

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

Parámetros PK de tocilizumab	162 mg QW \geq 30 kg	162 mg Q3W inferior a 30 kg
-------------------------------------	--	--

C _{max} (µg/ml)	99,8 ± 46,2	134 ± 58,6
C _{min} (µg/ml)	79,2 ± 35,6	65,9 ± 31,3
C _{media} (µg/ml)	91,3 ± 40,4	101 ± 43,2
C _{max} acumulada	3,66	1,88
C _{min} acumulada	4,39	3,21
C _{media} acumulada o AUC _τ *	4,28	2,27

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

Tras la administración subcutánea, aproximadamente el 90% del estado estacionario se alcanzó en la semana 12 tanto para el régimen de 162 mg QW como para el de Q2W.

Absorción

Tras la administración subcutánea en pacientes con AIJs, la vida media de absorción fue de aproximadamente 2 días, y la biodisponibilidad de la formulación subcutánea en pacientes con AIJs fue del 95%.

Distribución

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

Eliminación

El aclaramiento total de tocilizumab fue dependiente de la concentración y es la suma del aclaramiento lineal y el no lineal. El aclaramiento lineal se estimó como parámetro en el análisis farmacocinético de poblaciones y fue de 5,7 ml/h en pacientes pediátricos con artritis idiopática juvenil sistémica. Después de la administración subcutánea, la t_{1/2} efectiva de tocilizumab en pacientes con AIJs es de hasta 14 días tanto para el régimen de 162 mg una vez por semana como para el de dos veces por semana durante un intervalo de dosificación en estado estacionario.

Uso subcutáneo

Pacientes con AIJp

La farmacocinética del tocilizumab en pacientes con AIJp se caracterizó mediante un análisis farmacocinético poblacional que incluyó a 237 pacientes tratados con 8 mg/kg por vía intravenosa cada 4 semanas (pacientes con un peso ≥ 30 kg), 10 mg/kg por vía intravenosa cada 4 semanas (pacientes con un peso inferior a 30 kg), 162 mg por vía subcutánea cada 2 semanas (pacientes con un peso ≥ 30 kg) o 162 mg por vía subcutánea cada 3 semanas (pacientes con un peso inferior a 30 kg).

Tabla 9. Media prevista ± DE de los parámetros farmacocinéticos en estado estacionario tras la administración subcutánea en la AIJp

Parámetros PK de tocilizumab	162 mg Q2W ≥ 30 kg	162 mg Q3W inferior a 30 kg
C _{max} (µg/ml)	29,4 ± 13,5	75,5 ± 24,1
C _{min} (µg/ml)	11,8 ± 7,08	18,4 ± 12,9
C _{media} (µg/ml)	21,7 ± 10,4	45,5 ± 19,8
C _{max} acumulada	1,72	1,32
C _{min} acumulada	3,58	2,08
C _{media} acumulada o AUC _τ *	2,04	1,46

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

Tras la administración intravenosa, aproximadamente el 90% del estado estacionario se alcanzó en la semana 12 para la dosis de 10 mg/kg (peso corporal < 30 kg) y en la semana 16 para la dosis de 8 mg/kg (peso corporal ≥ 30 kg). Después de la administración subcutánea, se alcanzó aproximadamente el 90% del estado estacionario en la semana 12 tanto para el régimen de 162 mg subcutáneos cada 2 semanas como para el de cada 3 semanas.

Absorción

Tras la administración subcutánea en pacientes con AIJp, la vida media de absorción fue de aproximadamente 2 días, y la biodisponibilidad de la formulación subcutánea en pacientes con AIJp fue del 96%.

Distribución

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

Eliminación

El análisis farmacocinético poblacional en pacientes con AIJp mostró un impacto relacionado con el tamaño corporal en el aclaramiento lineal, por lo que se debe tener en cuenta la dosificación basada en el peso corporal (ver la Tabla 9).

Tras la administración subcutánea, la $t_{1/2}$ efectiva del tocilizumab en pacientes con AIJp es de hasta 10 días para pacientes < 30 kg (162 mg subcutáneos cada 3 semanas) y de hasta 7 días para pacientes ≥ 30 kg (162 mg subcutáneos cada 2 semanas) durante un intervalo de dosificación en estado estacionario. Tras la administración intravenosa, tocilizumab se elimina de la circulación de forma bifásica. El aclaramiento total del tocilizumab fue dependiente de la concentración y es la suma del aclaramiento lineal y no lineal. El aclaramiento lineal se estimó como un parámetro en el análisis farmacocinético poblacional y fue de 6,25 ml/h. El aclaramiento no lineal dependiente de la concentración desempeña un papel importante a concentraciones bajas de tocilizumab. Una vez que la vía de aclaramiento no lineal se satura, a concentraciones más altas de tocilizumab, la eliminación viene determinado principalmente por el aclaramiento lineal.

Vía subcutánea

Pacientes con ACG

Vía subcutánea

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

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

Parámetros PK Tocilizumab	Vía subcutánea	
	162 mg cada dos semanas	162 mg semanales
C_{max} (µg/mL)	19,3 ± 12,8	73 ± 30,4
C_{valle} (µg/mL)	11,1 ± 10,3	68,1 ± 29,5
C_{media} (µg/mL)	16,2 ± 11,8	71,3 ± 30,1
C_{max} acumulada	2,18	8,88
C_{valle} acumulada	5,61	9,59
C_{media} acumulada o AUC_{τ}^*	2,81	10,91

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

El perfil del estado estacionario fue casi plano después de la dosis semanal de tocilizumab, con muy pocas fluctuaciones entre los valores valle y máximos, mientras que se observaron fluctuaciones sustanciales con la dosis quincenal de tocilizumab. Aproximadamente el 90% del estado estacionario (AUC_{τ}) se alcanzó en la semana 14 en el grupo de dosis quincenales y en la semana 17 en los grupos de dosis semanales.

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

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

Absorción

En pacientes con ACG tras la dosificación por vía subcutánea, la $t_{1/2}$ de absorción fue de aproximadamente 4 días. La biodisponibilidad de la formulación subcutánea fue de 0,8. Los valores medios del T_{max} fueron de 3 días después de la dosis semanal de tocilizumab y de 4,5 días después de la dosis de tocilizumab cada dos semanas.

Distribución

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

Eliminación

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

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

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

No se han realizado ensayos formales sobre el efecto de la insuficiencia renal en la farmacocinética de tocilizumab. La mayoría de los pacientes incluidos en el análisis farmacocinético de la población con AR y ACG presentaban una función renal normal o insuficiencia renal leve. La insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina estimado según la fórmula de Cockcroft-Gault) no afectó a la farmacocinética del tocilizumab.

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

No es necesario un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada.

Insuficiencia hepática

No se han realizado ensayos formales sobre el efecto de la insuficiencia hepática en la farmacocinética de tocilizumab.

Edad, género y etnia

Los análisis farmacocinéticos poblacionales en pacientes con AR y ACG demostraron que la edad, el sexo y el origen étnico no afectaban a la farmacocinética de tocilizumab.

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

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

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

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

Los datos de los ensayos preclínicos disponibles demostraron el efecto de la IL-6 sobre 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 durante el tratamiento con tocilizumab. Además, no se observaron lesiones proliferativas en un ensayo de toxicidad crónica de 6 meses de duración en, de toxicidad en monos cynomolgus ni en ratones con deficiencia de IL-6.

Los datos de los ensayos preclínicos disponibles no sugieren un efecto sobre la fertilidad durante el tratamiento con tocilizumab. No se observaron efectos sobre los órganos endocrinos activos y del aparato reproductor en un ensayo de toxicidad crónica en monos cynomolgus, y el rendimiento reproductivo no se vio afectado en ratones deficientes en IL-6. Se observó que tocilizumab administrado a monos cynomolgus 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 abortos/muertes embrionarias-fetales con una exposición sistémica elevada (> 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.

El perfil de seguridad preclínico de tocilizumab en el macaco cynomolgus no sugiere ninguna diferencia entre las vías de administración intravenosa y subcutánea.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

L-Histidina

Monohidrocloreto de L-histidina monohidrato

L-Valina

L-Metionina

Polisorbato 80 (E 433)

Ácido fosfórico concentrado (para ajuste de pH)

Hidróxido sódico (para ajuste de pH)
Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

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

6.3 Caducidad

Vial cerrado

30 meses

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2 °C – 8 °C). No congelar. Una vez fuera de la nevera, la jeringa precargada se puede conservar hasta 2 semanas a una temperatura igual o inferior a 30 °C.

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

La fecha y la hora en la que se retira el envase de la nevera se deben anotar en la caja. Deseche la jeringa si se deja fuera de la nevera durante más de 2 semanas. No utilice fuentes de calor externas como agua caliente para calentar la jeringa precargada.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

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

Envases de 4 jeringas precargadas y envases múltiples de 12 (3 envases de 4) jeringas precargadas.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Tuyory se suministra en jeringas precargadas de un solo uso, equipadas en un dispositivo de seguridad para la aguja. Una vez fuera de la nevera, la jeringa precargada debe alcanzar la temperatura ambiente (de 18 °C a 28 °C) esperando de 25 a 30 minutos, antes de inyectar Tuyory. La jeringa no debe agitarse. Después de retirar el tapón, la inyección se debe utilizar dentro de los 5 minutos siguientes, para evitar que el medicamento se seque y bloquee la aguja. Si la jeringa precargada no se utiliza dentro de los 5 minutos siguientes a retirar el tapón, se debe eliminar en un contenedor para objetos punzantes y utilizar una nueva jeringa precargada.

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

No lo utilice si el medicamento esta turbio o contiene partículas, si tiene un color distinto al incoloro a ligeramente amarillento, o si alguna parte de la jeringa precargada aparece dañada.

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

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

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21.
1103 Budapest
Hungria

8. NÚMEROS DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/26/2022/007
EU/1/26/2022/008

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

Fecha de la primera autorización:
Fecha de la última renovación:

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

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

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

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Tuyory 162 mg/ml solución inyectable en pluma precargada

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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

Tocilizumab es un anticuerpo monoclonal de la subclase inmunoglobulina G1(IgG1) recombinante humanizado.

Excipientes con efecto conocido:

Cada pluma precargada de 162 mg/0,9 ml contiene 0,27 mg (0,3 mg/ml) de polisorbato 80.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable (inyección) en pluma precargada.

Solución incolora a ligeramente amarillenta con un pH de 5,8 - 6,2 y una osmolalidad de 240 – 360 mOsm/kg.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Artritis reumatoide (RA)

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

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

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

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

Artritis idiopática juvenil sistémica (AIJs)

Tuyory está indicado para el tratamiento de AIJs activa en pacientes desde 12 años de edad y mayores, que no han respondido adecuadamente a tratamientos anteriores con antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) y corticoides sistémicos. Tuyory puede ser administrado como monoterapia (en caso de intolerancia a MTX o cuando el tratamiento con MTX no es adecuado) o en combinación con MTX.

Artritis idiopática juvenil poliarticular (AIJp)

Tuyory en combinación con metrotexato (MTX) está indicado para el tratamiento de AIJp; (factor reumatoide positivo o negativo y oligoartritis extendida) en pacientes de 12 años de edad y mayores, que no han respondido adecuadamente al tratamiento previo con MTX.

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

Arteritis de Células Gigantes (ACG)

Tuyory está indicado para el tratamiento de ACG en pacientes adultos.

4.2 Posología y forma de administración

La formulación de tocilizumab subcutáneo se administra en plumas precargadas de un solo uso. El tratamiento debe ser iniciado por profesionales sanitarios con experiencia en el diagnóstico y el tratamiento de AR, AIJs, AIJp y/o ACG.

La pluma precargada no se debe utilizar para tratar a pacientes pediátricos < 12 años, ya que existe un riesgo potencial de inyección intramuscular debido a que la capa de tejido subcutáneo es más fina. La primera inyección se debe administrar bajo la supervisión de un profesional sanitario cualificado. El paciente o padre/tutor puede inyectar el medicamento solo si el médico determina que es adecuado, el paciente o padre/tutor está de acuerdo en realizar un seguimiento cuando sea necesario y ha sido instruido en la técnica de inyección adecuada.

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

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

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

Posología

Pacientes AR

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

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

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

Pacientes con ACG

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

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

Pacientes AR y ACG

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

- Enzimas hepáticas fuera de los valores normales

Valor de laboratorio	Acción
> 1 a 3 × Límite superior de Normalidad (LSN)	Si procede, modificar la dosis de la medicación concomitante de FAMES (AR) o agentes inmunomoduladores (ACG). Si el incremento continúa dentro de este rango, reducir la frecuencia de dosis de tocilizumab a la inyección cada dos semanas o interrumpir la administración hasta que los valores de alanina aminotransferasa (ALT) o aspartato aminotransferasa (AST) se normalicen. Reestablecer la administración con una inyección semanal o cada dos semanas, según sea clínicamente apropiado.
> 3 a 5 x LSN	Se debe interrumpir el tratamiento hasta que los valores sean < 3 × LSN y seguir las recomendaciones anteriores para valores > 1 a 3 × LSN. En caso de aumentos persistentes > 3 × LSN (confirmados mediante pruebas repetidas, ver sección 4.4), suspender el tratamiento.
> 5 × LSN	Interrumpir el tratamiento.

- Bajo Recuento Absoluto de Neutrófilos (RAN)

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

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

- Bajo Recuento de plaquetas

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

Pacientes AR y ACG

Omisión de dosis

Si un paciente no se administra la inyección de tocilizumab subcutáneo semanal dentro de los 7 días de la dosis programada, se debe indicar al paciente que se debe administrar la dosis olvidada en el siguiente día programado. Si un paciente que se administra tocilizumab subcutáneo cada dos semanas

olvida la inyección subcutánea dentro de los 7 días de la dosis programada, él /ella deberá ser instruido para administrarse la dosis olvidada inmediatamente y la siguiente dosis en el siguiente día programado.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

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

Insuficiencia renal

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

Insuficiencia hepática

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

Población Pediátrica

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

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

Pacientes AIJs

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

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

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

Pacientes AIJp

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

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

Paciente AIJs y AIJp

Ajustes de dosis si los valores de laboratorio están fuera de los parámetros normales.

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

- Enzimas hepáticas fuera de los valores normales

Valor de laboratorio	Acción
> 1 a 3 × LSN	Si procede, modificar la dosis de la medicación concomitante de MTX. Si el incremento continúa dentro de este rango, interrumpir la administración de tocilizumab hasta que los valores 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 × LSN y seguir las recomendaciones indicadas arriba, para valores > 1 a 3 × LSN.
> 5 × LSN	Interrumpir la administración. La decisión de suspender el tratamiento en AIJs por unos valores de laboratorio anómalos debe estar basada en la evaluación individual del médico para cada paciente.

- Bajo recuento absoluto de neutrófilos (RAN)

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

- Bajo recuento de plaquetas

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

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

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

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

Omisión de dosis

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

para administrarse la dosis olvidada inmediatamente y la siguiente dosis en el siguiente día programado

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

Forma de administración

Este medicamento es para uso subcutáneo.

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

La pluma precargada no se debe agitar.

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

4.3 Contraindicaciones

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

Infecciones graves y activas (ver sección 4.4).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

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

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

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.

Todas las indicaciones

Infecciones

Se han notificado infecciones graves y en algunos casos mortales en pacientes que reciben agentes inmunosupresores, incluido tocilizumab (ver sección 4.8). No debe iniciarse el tratamiento 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 este medicamento en pacientes con un historial de infecciones recurrentes o crónicas o con procesos subyacentes (p.ej., diverticulitis, diabetes y enfermedad pulmonar intersticial) que puedan predisponer a los pacientes a infecciones.

Se recomienda estar alerta para la detección oportuna de infecciones graves en pacientes que reciben agentes inmunosupresores como tocilizumab, ya que los signos y síntomas de la inflamación aguda

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

Tuberculosis

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

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

Reactivación viral

Se ha notificado reactivación viral (p. ej., virus de la hepatitis B) con tratamientos biológicos para la AR. En los ensayos clínicos con tocilizumab, se excluyeron los pacientes con resultado positivo para hepatitis.

Complicaciones de la diverticulitis

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

Reacciones de hipersensibilidad

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad graves incluyendo anafilaxis asociadas a tocilizumab (ver sección 4.8). Estas reacciones pueden ser más graves y potencialmente mortales en pacientes que han experimentado reacciones de hipersensibilidad durante tratamientos previos con tocilizumab, incluso si han recibido premedicación con esteroides y antihistamínicos. Si se produce una reacción anafiláctica u otra hipersensibilidad grave, el tratamiento con tocilizumab debe interrumpirse inmediatamente el tratamiento, iniciar un tratamiento apropiado 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 sección 4.2 y 4.8).

Hepatotoxicidad

Se han notificado frecuentemente elevaciones leves y moderadas transitorias o intermitentes de las transaminasas hepáticas con el tratamiento con tocilizumab (ver sección 4.8). Se observó un aumento de la frecuencia de estas elevaciones cuando se utilizaron medicamentos potencialmente hepatotóxicos (p. ej., MTX) en combinación con tocilizumab. Cuando esté clínicamente indicado, se deben considerar otras pruebas de función hepática, incluida la bilirrubina.

Se han observado casos graves de daño hepático inducido por fármacos, incluyendo insuficiencia hepática aguda, hepatitis e ictericia, con tocilizumab (ver sección 4.8). El daño hepático grave se produjo entre 2 semanas y más de 5 años después del inicio del tratamiento. Se han notificado casos de insuficiencia hepática que requirieron trasplante hepático. Se debe aconsejar a los pacientes que busquen atención médica inmediata si experimentan signos y síntomas de daño hepático. Debe tenerse precaución al valorar el inicio del tratamiento en pacientes con elevación de las transaminasas ALT o AST $> 1,5 \times \text{LSN}$. No se recomienda el tratamiento en pacientes con ALT o AST $> 5 \times \text{LSN}$ al inicio.

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

Efectos hematológicos

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

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

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

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

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

Parámetros lipídicos

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

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

Trastornos neurológicos

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

Tumores malignos

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

insuficientes para evaluar la posible incidencia de neoplasias malignas tras la exposición a tocilizumab. Se están realizando evaluaciones de seguridad a largo plazo.

Vacunación

No deben administrarse vacunas vivas o vivas atenuadas simultáneamente con tocilizumab, porque no se ha establecido la seguridad clínica. En un ensayo, abierto, aleatorizado en pacientes adultos con AR tratados con tocilizumab y MTX 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 MTX sólo. Se recomienda que todos los pacientes, especialmente los pacientes pediátricos o los pacientes de edad avanzada, estén al día con su vacunación de acuerdo con los actuales calendarios de vacunación antes de comenzar el tratamiento. El intervalo entre la iniciación del tratamiento y la administración de vacunas vivas debe estar de acuerdo con las guías actuales de vacunación de agentes inmunosupresores.

Riesgo cardiovascular

Los pacientes con AR 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 pacientes con AR. No se recomienda el uso de este medicamento con otros agentes biológicos.

Pacientes ACG

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

Pacientes AIJs

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

Polisorbato

Este medicamento contiene 0,27 mg de polisorbato 80 en cada jeringa de 162 mg/0,9 ml, que equivale a 0,3 mg/ml. Los polisorbatos pueden causar reacciones alérgicas. Se debe tener en cuenta las alergias conocidas de los pacientes.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Los ensayos de interacciones se han realizado sólo en adultos.

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

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

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

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

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

Cuando se comienza o se detiene el tratamiento con tocilizumab, se debe vigilar a los pacientes que toman medicamentos que se ajustan individualmente y se metabolizan mediante CYP450 3A4, 1A2, 2C9 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 de la enzima CYP450 podría persistir durante varias semanas después de suspender el tratamiento.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

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

Embarazo

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

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

Lactancia

Se desconoce si tocilizumab se excreta en la leche materna. La excreción de tocilizumab en leche no ha sido estudiada en animales. Se debe decidir si se debe interrumpir la lactancia o suspender/abstenerse del tratamiento con Tuyory, considerando el beneficio de la lactancia materna para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad

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

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Tuyory tiene una influencia menor sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas, p. ej., mareos (ver sección 4.8).

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

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

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia fueron, infecciones en el tracto respiratorio superior, nasofaringitis, cefalea, hipertensión y elevación de la ALT.

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

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas observadas en ensayos clínicos y/o tras la comercialización de tocilizumab, basadas en informes de casos espontáneos, casos descritos en la literatura y casos procedentes de programas de ensayos no intervencionistas, se enumeran en la Tabla 1 y se presentan por clase de órgano del sistema MedDRA. La categoría de frecuencia correspondiente a cada RA se basa en la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$) y frecuencia desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia, los efectos adversos se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla 1. Lista de reacciones adversas que se producen en pacientes tratados con tocilizumab

MedDRA SOC	Categoría de frecuencia con términos preferidos				
	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras
Infecciones e infestaciones	Infecciones de las vías respiratorias superiores	Celulitis, Neumonía, Herpes simple oral, Herpes	Diverticulitis		
Trastornos de la sangre y el sistema linfático		Leucopenia, Neutropenia, Hipofibrinogenemia			
Trastornos del sistema inmunológico				Anafilaxia (mortal) ^{1, 2, 3}	
Trastornos endocrinos			Hipotiroidismo		
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Hipercolesterolemia*		Hipertrigliceridemia		
Trastornos del sistema nervioso		Cefalea, Mareos			
Trastornos oculares		Conjuntivitis			
Trastornos vasculares		Hipertensión			
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Tos, Disnea			
Trastornos gastrointestinales		Dolor abdominal, Ulceración oral, Gastritis	Estomatitis, Úlcera gástrica		
Trastornos hepatobiliares				Daño hepático inducido por medicamentos, Hepatitis, Ictericia	Fallo hepático
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Erupción, Prurito, Urticaria		Síndrome de Stevens-Johnson ³	

MedDRA SOC	Categoría de frecuencia con términos preferidos				
	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras
Trastornos renales y del tracto urinario			Nefrolitiasis		
Trastornos generales y en el lugar de administración		Edema periférico, Reacciones de hipersensibilidad			
Exploraciones complementarias		Elevación de las transaminasas hepáticas, Aumento de peso, Elevación de la bilirrubina total*			

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

¹ Ver sección 4.3

² Ver sección 4.4

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

Descripción de reacciones adversas seleccionadas (Uso subcutáneo)

Pacientes con AR

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

Reacciones en el lugar de la inyección

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

Neutrófilos

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

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

Plaquetas

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

Elevaciones de las transaminasas hepáticas

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

en la dosis subcutánea semanal.

Parámetros lipídicos

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

Pacientes con AIJs

El perfil de seguridad de tocilizumab subcutáneo se evaluó en 51 pacientes pediátricos (de 1 año a 17 años de edad) con AIJs. En general, las reacciones adversas en pacientes con AIJs fueron similares en tipo a las observadas en pacientes con RA (ver sección 4.8).

Infecciones

La tasa de infección en pacientes con AIJs tratados con tocilizumab subcutáneo fue comparable con la tasa de infección en pacientes con AIJs tratados con tocilizumab intravenoso.

Reacciones en el Lugar de la Inyección (RLI)

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

Anomalías en los valores de laboratorio

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

Parámetros lipídicos

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

Pacientes con AIJp

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

Infecciones

En el ensayo con tocilizumab subcutáneo, la tasa de infección en pacientes con AIJp tratados con tocilizumab subcutáneo fue comparable con la tasa de infección en pacientes con AIJp tratados con tocilizumab intravenoso.

Reacciones en el lugar de la inyección

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

Anomalías en los valores de laboratorio

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

Parámetros lipídicos

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

Pacientes ACG

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

Infecciones

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

Reacciones en el lugar de inyección

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

Neutrófilos

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

Plaquetas

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

Elevaciones de las transaminasas hepáticas

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

Parámetros lipídicos

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

Descripción de reacciones adversas seleccionadas (vía intravenosa)

Pacientes con AR

La seguridad de tocilizumab fue estudiada en 5 ensayos fase III, doble ciego controlados y sus fases de extensión (ver sección 5.1).

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

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

Infecciones

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

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

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

Perforación gastrointestinal

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

Reacciones Relacionadas con la Perfusión

En los ensayos controlados de 6 meses se notificaron acontecimientos adversos asociados a perfusión (acontecimientos seleccionados que se producen durante o dentro de las 24 horas después de la perfusión) el 6,9% de los pacientes en el grupo de tocilizumab 8 mg/kg más FAMEs y el 5,1% de los pacientes del grupo placebo más FAMEs. Los acontecimientos notificados durante la perfusión fueron

fundamentalmente episodios de hipertensión; los acontecimientos notificados en el plazo de 24 horas desde la terminación de una perfusión fueron cefalea y reacciones cutáneas (erupción, urticaria). Estos acontecimientos no fueron limitantes para el tratamiento.

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

Neutrófilos

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

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

Plaquetas

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

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

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

Elevaciones de las transaminasas hepáticas

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

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

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

Parámetros lipídicos

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

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

Reacciones cutáneas

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

Inmunogenicidad

Durante el tratamiento con tocilizumab pueden desarrollarse 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 administrada por vía intravenosa. No se observaron reacciones adversas.

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

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

Tuyory es un medicamento biosimilar. Encontrará información detallada en el sitio 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 solubles como a los unidos a membrana (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, incluidos los linfocitos 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 la secreción de inmunoglobulinas, la inducción de síntesis hepática de proteínas de la fase aguda y la estimulación de la hemopoiesis. La IL-6 se ha implicado en la patogenia de enfermedades como las enfermedades inflamatorias, la osteoporosis y las neoplasias.

Efectos farmacodinámicos

En ensayos clínicos con tocilizumab, se observaron reducciones rápidas de la proteína C reactiva (PCR), la velocidad de sedimentación globular (VSG), el amiloide A sérico (AAS) y el fibrinógeno. De forma coherente con el efecto sobre los reactantes de la fase aguda, el tratamiento con tocilizumab se asoció a reducción del recuento de plaquetas dentro del rango normal. Se observaron aumentos de los niveles de hemoglobina, debidos a la reducción por tocilizumab de los efectos impulsados por la IL-6 sobre la producción de hepcidina para aumentar la disponibilidad del hierro. En pacientes tratados, se observaron disminuciones de los niveles de PCR dentro de los valores normales desde la semana 2y las reducciones se mantuvieron mientras se mantenía el tratamiento.

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

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

Uso subcutáneo

Pacientes con AR

Eficacia clínica

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

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

Respuesta clínica

El ensayo SC-I evalúa a pacientes con artritis reumatoide activa de modera a grave que tuvieron una respuesta clínica inadecuada a las terapias reumatológicas existentes, incluyendo uno o más FAMEs donde aproximadamente el 20% tuvieron una historia de respuesta inadecuada a al menos un inhibidor del TNF. En SC-I, 1.262 pacientes fueron aleatorizados 1:1 para recibir 162 mg de tocilizumab subcutáneo una vez por semana u 8 mg/kg de tocilizumab intravenoso cada cuatro semanas en combinación con FAMEs no biológicos. La variable principal en el ensayo fue la diferencia en la proporción de pacientes que consiguieron una respuesta ACR20 a la semana 24. Los resultados del ensayo SC-I se muestran en la Tabla 2.

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

	SC-I ^a	
	TCZ SC 162 mg una vez por semana + FAMEs n = 558	TCZ IV 8 mg/kg+ FAMEs n = 537
ACR 20 semana 24	69,4%	73,4%
Diferencia ponderada (95% CI)	-4,0 (-9,2, 1.2)	

ACR 50 semana 24	47,0%	48,6%
Diferencia ponderada (95% CI)	-1,8 (-7,5, 4.0)	
ACR 70 semana 24	24,0%	27,9%
Diferencia ponderada (95% CI)	-3,8 (-9,0, 1.3)	

FAMEs: fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad

TCZ = tocilizumab

IV: intravenoso

SC: subcutáneo

a = población por protocolo

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

Respuesta radiográfica

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

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

En el ensayo SC-II en la semana 24 en pacientes tratados con tocilizumab subcutáneo cada dos semanas frente a placebo, se obtuvieron unos resultados de ACR 20 60,9%, ACR 50 39,8%, ACR 70 19,7% en el grupo de tocilizumab y ACR 20 31,5%, ACR 50 12,3% y ACR 70 5,0% en el grupo de placebo. La media del DAS28 al inicio del ensayo era de 6,7 en tocilizumab subcutáneo y 6,6 en el placebo. En la semana 24 hubo una reducción significativa del DAS28 de 3,1 en tocilizumab subcutáneo y de 1,7 en placebo, se observaron valores de DAS28 < 2,6 en el 32% de los pacientes con tocilizumab en el grupo subcutáneo y en el 4% en el grupo placebo.

Resultados relacionados con la salud y la calidad de vida

En el ensayo SC-I, la disminución media en HAQ-DI desde el inicio a la semana 24 fue 0,6 tanto en el grupo de tocilizumab subcutáneo como en grupo de tocilizumab intravenoso. La proporción de pacientes que consiguieron una mejoría clínicamente relevante en HAQ-DI a la semana 24 (cambio desde el inicio de $\geq 0,3$ unidades) fue también comparable en ambos grupos, 65,2% en el subcutáneo frente a 67,4% en el intravenoso, con una diferencia ponderada en proporciones de -2,3% (95% IC- 8,1; 3,4). Para SF 36, el cambio medio desde el inicio hasta la semana 24 en el valor del componente mental fue de 6,22 para el grupo subcutáneo y de 6,54 para el grupo intravenoso, y para el valor del componente físico fue también similar en ambos grupos 9,49 para el grupo subcutáneo y 9,65 para el grupo intravenoso.

En el ensayo SC-II, el descenso medio en HAQ-DI desde el inicio hasta la semana 24, fue significativamente mayor en pacientes tratados con tocilizumab subcutáneo cada dos semanas (0,4) frente a placebo (0,3). La proporción de pacientes que consiguieron mejorías en HAQ-DI clínicamente significativas en la semana 24 (cambios desde el inicio ≥ 3 unidades) fue mayor en el tratamiento

subcutáneo cada dos semanas (58%) frente a placebo (46,8%). SF-36 (cambio medio en los valores del componente mental y físico) fue significativamente mayor en el grupo de tocilizumab subcutáneo (6,5 y 5,3) frente a placebo (3,8 y 2,9).

Uso subcutáneo

Pacientes con AIJs

Eficacia clínica

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

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

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

Uso subcutáneo

Pacientes con AIJp

Eficacia clínica

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

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

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

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

Uso subcutáneo

Pacientes con ACG

Eficacia clínica

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

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

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

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

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

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

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

SC= subcutáneo

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

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

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

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

Variables secundarias

La evaluación del tiempo hasta el primer brote de ACG mostró un riesgo significativamente menor de brote para el grupo tratado con tocilizumab subcutáneo semanal en comparación con los grupos tratados con placebo más 26 semanas de prednisona y placebo más 52 semanas de prednisona en dosis decrecientes, y en el grupo tratado con tocilizumab subcutáneo cada dos semanas comparado con el grupo tratado con placebo más 26 semanas de prednisona (cuando se comparó con un nivel de significación de 0,01). La dosis semanal tocilizumab subcutáneo también mostró una disminución clínicamente significativa en el riesgo de brote comparado con placebo más 26 semanas de prednisona en pacientes que entraron en el ensayo con ACG recidivante, así como en los que presentaban una enfermedad de nueva aparición (Tabla 4).

Dosis acumulada de glucocorticoides

La dosis acumulada de prednisona en la semana 52 fue significativamente menor en los dos grupos de dosis de tocilizumab en comparación con los dos grupos de placebo (Tabla 4). En un análisis separado de los pacientes que recibieron tratamiento de rescate con prednisona para tratar el brote de ACG durante las primeras 52 semanas, la dosis acumulada de prednisona varió considerablemente. Las dosis medias de rescate para los pacientes de los grupos de tocilizumab semanal y cada dos semanas fueron 3.129,75 mg y 3.847 mg, respectivamente. Ambas fueron considerablemente inferiores a las de los grupos de placebo más 26 semanas de reducción gradual de prednisona y placebo más 52 semanas de reducción gradual de prednisona, 4.023,5 mg y 5.389,5 mg, respectivamente.

Tabla 4. Resultados de eficacia del ensayo WA28119

	Placebo + 26 semanas de reducción gradual de prednisona n = 50	Placebo + 52 semanas de reducción gradual de prednisona n = 51	Tocilizumab 162 mg SC semanal + 26 semanas de reducción gradual de prednisona n = 100	Tocilizumab 162 mg SC cada dos semanas + 26 semanas de reducción gradual de prednisona n = 49
Variable principal				
***Remisión mantenida (grupos Tocilizumab vs Placebo+26)				
Respondedores en la semana 52, n (%)	7 (14%)	9 (17,6%)	56 (56%)	26 (53,1%)
Diferencia de proporciones no ajustada	N/A	N/A	42%*	39.06%*
(99.5% CI)			(18,00, 66,00)	(12,46, 65,66)
Variable secundaria principal				
Sustained remission (Tocilizumab groups vs Placebo+52)				
Respondedores en la semana 52, n (%)	7 (14%)	9 (17,6%)	56 (56%)	26 (53,1%)
Diferencia de proporciones no ajustada	N/A	N/A	38,35%*	35,41%**
(99.5% CI)			(17,89, 58,81)	(10,41, 60,41)
Otras variables secundarias				
Tiempo hasta el primer brote ¹ de ACG (grupos Tocilizumab vs Placebo+26) HR (99% IC)	N/A	N/A	0,23* (0,11, 0,46)	0,28** (0,12, 0,66)
Tiempo hasta el primer brote ¹ de ACG (grupos Tocilizumab vs Placebo+52) (99% IC)	N/A	N/A	0,39** (0,18, 0,82)	0,48 (0,20, 1,16)
Tiempo hasta el primer brote ¹ de ACG (Pacientes recurrentes; grupos Tocilizumab vs Placebo +26) HR (99% IC)	N/A	N/A	0,23*** (0,09, 0,61)	0,42 (0,14, 1,28)
Tiempo hasta el primer brote ¹ de ACG (Pacientes recurrentes; grupos Tocilizumab vs Placebo + 52) HR (99% IC)	N/A	N/A	0,36 (0,13, 1,00)	0,67 (0,21, 2,10)

	Placebo + 26 semanas de reducción gradual de prednisona n = 50	Placebo + 52 semanas de reducción gradual de prednisona n = 51	Tocilizumab 162 mg SC semanal + 26 semanas de reducción gradual de prednisona n = 100	Tocilizumab 162 mg SC cada dos semanas + 26 semanas de reducción gradual de prednisona n = 49
Tiempo hasta el primer brote ¹ de ACG (Casos de nueva aparición; grupos Tocilizumab vs Placebo +26) HR (99% IC)	N/A	N/A	0,25*** (0,09, 0,70)	0,20*** (0,05, 0,76)
Tiempo hasta el primer brote ¹ de ACG (Casos de nueva aparición; grupos Tocilizumab vs Placebo + 52) HR (99% CI)	N/A	N/A	0,44 (0,14, 1,32)	0,35 (0,09, 1,42)
<i>Dosis acumulada de glucocorticoides (mg) mediana en la semana 52 (grupos Tocilizumab vs Placebo+262) mediana en la semana 52 (grupos Tocilizumab vs Placebo +522)</i>	3296,00 N/A	N/A 3817,50	1862,00* 1862,00*	1862,00* 1862,00*
Variables exploratorias				
Tasa de recaída anual, semana 52 [§]				
Media (DE)	1,74	1,30	0,41	0,67
	(2,18)	(1,84)	(0,78)	(1,10)

* p < 0,0001

** p < 0,005 (umbral de significación para las pruebas de superioridad de la variable principal y de la variable secundaria principal)

***valor p descriptivo < 0,005

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

Remisión: ausencia de brote y normalización del PCR

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

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

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

§ no se ha realizado análisis estadístico

N/A= No aplica

HR = Hazard Ratio

IC = Intervalo de Confianza

SC= Subcutáneo

Resultados de calidad de vida

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

La Evaluación Global del Paciente de la actividad de la enfermedad se evaluó en una Escala Visual Analógica de 0-100 mm (EVA). El cambio medio en la EVA global del paciente desde el inicio en la semana 52 fue menor (mostrando mayor mejoría) en los grupos de dosis semanal y cada dos semanas de tocilizumab [-19,0; -25,3; respectivamente] que en los dos grupos de placebo [placebo más 26 semanas -3,4 ; placebo más 52 semanas -7,2], aunque solo el grupo de tocilizumab cada dos

semanas más 26 semanas de reducción gradual de prednisona mostró una diferencia estadísticamente significativa en comparación con placebo [placebo más 26 semanas de reducción gradual de prednisona $p = 0,0059$, y placebo más 52 semanas de reducción gradual de prednisona $p = 0,0081$].

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

El cambio en las puntuaciones de EQ5D desde el inicio hasta la semana 52 fue de 0,10 [0,198] con tocilizumab semanal más 26 semanas, 0,05 [0,215] con tocilizumab cada dos semanas más 26 semanas, 0,07 [0,293] y placebo más 52 semanas -0,02 [0,159].

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

Vía intravenosa

Pacientes con AR

Eficacia clínica

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

En el ensayo I, tocilizumab se administró por vía intravenosa cada cuatro semanas como monoterapia. En los ensayos II, III y V, tocilizumab se administró por vía intravenosa cada cuatro semanas en combinación con MTX frente a placebo y MTX. En el ensayo IV, tocilizumab se administró por vía intravenosa cada 4 semanas en combinación con otros FAMEs frente a placebo y otros FAMEs. La variable principal de los cinco ensayos fue la proporción de pacientes que alcanzaron respuesta ACR 20 la semana 24.

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

En el ensayo II, un ensayo de dos años con análisis planificados en las semanas 24, 52 y 104, se evaluaron 1.196 pacientes con una respuesta clínica inadecuada a MTX. Se administraron dosis de 4 u 8 mg/kg de tocilizumab o placebo cada cuatro semanas como tratamiento bajo enmascaramiento durante 52 semanas en combinación con MTX estable (de 10 mg a 25 mg semanales). Después de 52 semanas todos los pacientes pudieron recibir tratamiento abierto con tocilizumab 8 mg/kg. De los pacientes que completaron el ensayo, el 86% de los que inicialmente fueron asignados al grupo placebo + MTX recibieron tratamiento abierto con tocilizumab 8 mg/kg en el segundo año. La variable principal en la semana 24 fue la proporción de pacientes que alcanzaron respuesta ACR 20. En la semana 52 y 104, las variables co-principales fueron la prevención del daño articular y la mejora de la función física.

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

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

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

Respuesta clínica

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

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

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

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

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

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

Semana	Ensayo I AMBITION		Ensayo II LITHE		Ensayo III OPTION		Ensayo IV TOWARD		Ensayo V RADIATE	
	TCZ 8 mg/kg	MTX	TCZ 8 mg/kg + MTX	PBO + MTX	TCZ 8 mg/kg + MTX	PBO + MTX	TCZ 8 mg/kg + FAME	PBO + FAME	TCZ 8 mg/kg + MTX	PBO + MTX
	n = 286	n = 284	n = 398	n = 393	n = 205	n = 204	n = 803	n = 413	n = 170	n = 158
ACR 20										
24	70%***	52%	56%***	27%	59%***	26%	61%***	24%	50%***	10%
52			56%***	25%						
ACR 50										
24	44%**	33%	32%***	10%	44%***	11%	38%***	9%	29%***	4%
52			36%***	10%						

	Ensayo I AMBITION		Ensayo II LITHE		Ensayo III OPTION		Ensayo IV TOWARD		Ensayo V RADIATE	
ACR 70										
24	28%**	15%	13%***	2%	22%***	2%	21%***	3%	12%**	1%
52			20%***	4%*						

TCZ - Tocilizumab

MTX - Metotrexato

PBO - Placebo

FAME - Fármaco Antirreumático Modificador de la Enfermedad

** - $p < 0.01$, TCZ vs. PBO + MTX/FAME

*** - $p < 0.0001$, TCZ vs. PBO + MTX/FAME

Respuesta clínica mayor

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

Respuesta radiográfica

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

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

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

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

PBO - Placebo

MTX - Metotrexate

TCZ - Tocilizumab

EEA - Estrechamiento del espacio articular

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

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

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

Resultados relacionados con la salud y la calidad de vida

Los pacientes tratados con tocilizumab comunicaron una mejora en todos los resultados notificados (Cuestionario de evaluación de la salud - Índice de Discapacidad - HAQ-DI), el Cuestionario Short Form-36 y el Cuestionario de Evaluación Funcional del Tratamiento para 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 ensayo II, la mejora de la función física se mantuvo hasta los dos años. En la semana 52, el cambio medio en HAQ-DI fue de -0,58 en el grupo de tocilizumab 8mg/kg más MTX comparado con -0,39 del grupo placebo + MTX. El cambio medio en el HAQ-DI se mantuvo en la semana 104 en el grupo tocilizumab 8 mg/kg más MTX (-0,61).

Niveles de hemoglobina

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

Tocilizumab versus adalimumab en monoterapia

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

Se observó un efecto terapéutico estadísticamente significativo a favor de tocilizumab sobre adalimumab en el control de la actividad de la enfermedad, desde el inicio hasta la semana 24 para la variable principal del cambio en DAS28 y para todos los criterios de valoración secundarios (Tabla 7).

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

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

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

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

IV = intravenosa

SC = subcutanea

TCZ = tocilizumab

ADA = adalimumab

El perfil clínico general de acontecimientos adversos fue similar entre tocilizumab y adalimumab. La proporción de pacientes con acontecimientos adversos graves fue similar entre los grupos de tratamiento (tocilizumab 11,7% vs. adalimumab 9,9%). Los tipos de reacciones adversas 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 una mayor incidencia de infecciones e infestaciones en el grupo de tocilizumab (48% vs 42%), sin diferencias en la incidencia de infecciones graves (3,1%). Ambos tratamientos en ensayo indujeron el mismo patrón de cambios en los parámetros de seguridad del laboratorio (disminución del recuento de

neutrófilos y plaquetas, aumento en ALT, AST y lípidos); sin embargo, la magnitud del cambio y la frecuencia de anomalías marcadas fue superior con tocilizumab en comparación con adalimumab. Cuatro pacientes (2,5%) en el grupo tratado con tocilizumab y dos pacientes (1,2%) del grupo tratado con adalimumab experimentaron una disminución en el recuento de neutrófilos de grado 3 ó 4 según los Criterios Comunes de Toxicidad (CTC). Once pacientes (6,8%) del grupo tratado con tocilizumab y cinco pacientes (3,1%) del grupo tratado con adalimumab experimentaron aumentos de la ALT de grado 2 o superior según CTC. El aumento medio de LDL con respecto al valor basal fue 0,64 mmol/l (25 mg/dl) en los pacientes del grupo de tocilizumab y 0,19 mmol/l (7 mg/dl) en los pacientes del 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 nuevas o inesperadas (ver Tabla 1).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

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

Vía intravenosa Pacientes con AR

La farmacocinética del tocilizumab se determinó mediante un análisis farmacocinético poblacional en una base de datos compuesta por 3552 pacientes con AR 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.

Se estimaron los siguientes parámetros (media prevista \pm DE) para una dosis de 8 mg/kg de tocilizumab administrada cada 4 semanas: área bajo la curva en estado estacionario (AUC) = 38.000 ± 13.000 h· μ g/ml, concentración mínima (C_{min}) = $15,9 \pm 13,1$ μ g/ml y concentración máxima (C_{max}) = $182 \pm 50,4$ μ g/ml. 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 estado estacionario 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 AUC, C_{min} y C_{max} de tocilizumab aumentó con el aumento del peso corporal. Con un peso corporal ≥ 100 kg, la media prevista (\pm DE) del AUC, C_{min} y C_{max} en estado estacionario de tocilizumab fueron 50.000 ± 16.800 μ g·h/ml, $24,4 \pm 17,5$ μ g/ml, y $226 \pm 50,3$ μ g/ml, respectivamente, que son superiores a los valores medios de exposición para la población de pacientes (es decir, cualquier peso corporal) indicados anteriormente. La curva dosis-respuesta para tocilizumab se aplana a mayor exposición, lo que da lugar a ganancias de eficacia menores por cada aumento incremental en la concentración, de modo que no se demostraron incrementos clínicamente significativos de la eficacia en pacientes tratados con > 800 mg de tocilizumab. Por lo tanto, no se recomienda dosis de tocilizumab superiores a 800 mg en perfusión (ver sección 4.2).

Distribución

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

Eliminación

Tras la administración intravenosa, tocilizumab experimenta una doble eliminación de la circulación. El aclaramiento total de tocilizumab fue dependiente de la concentración y es la suma del aclaramiento

lineal y no lineal. El aclaramiento lineal se estimó como un parámetro en el análisis farmacocinético poblacional y fue de 9,5 ml/h. El aclaramiento no lineal dependiente de la concentración desempeña un papel importante a concentraciones bajas de tocilizumab. Una vez que la vía de aclaramiento no lineal se satura, a concentraciones más altas de tocilizumab, el aclaramiento viene determinado principalmente por el aclaramiento lineal.

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

Linealidad

Los parámetros farmacocinéticos de tocilizumab no cambiaron con el tiempo. Se observó un aumento mayor que el proporcional a la dosis en el AUC y la C_{\min} con las dosis de 4 y 8 mg/kg, cada 4 semanas. La C_{\max} aumentó de forma proporcional a la dosis. En estado estacionario, el AUC y la C_{\min} previstos fueron 3,2 y 30 veces mayores con 8 mg/kg que con 4 mg/kg, respectivamente.

Uso subcutáneo

La farmacocinética del tocilizumab se determinó mediante un análisis farmacocinético poblacional en una base de datos compuesta por 3552 pacientes con AR tratados con 162 mg subcutáneos cada semana, 162 mg subcutáneos cada dos semanas y/o 4 u 8 mg/kg intravenosos cada 4 semanas durante 24 semanas.

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

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

Absorción

Tras de la administración subcutánea en pacientes con AR, el tiempo para alcanzar las concentraciones séricas máximas de tocilizumab (t_{\max}) fue de 2,8 días. La biodisponibilidad de la formulación subcutánea fue 79%.

Eliminación

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

Uso subcutáneo

Pacientes con AIJs

La farmacocinética del tocilizumab en pacientes con AIJs se caracterizó mediante un análisis farmacocinético poblacional que incluyó a 140 pacientes tratados con 8 mg/kg por vía intravenosa cada 2 semanas (pacientes con un peso \geq 30 kg), 12 mg/kg por vía intravenosa cada 2 semanas (pacientes con un peso inferior a 30 kg), 162 mg por vía subcutánea cada semana (pacientes con un peso \geq 30 kg), 162 mg por vía subcutánea cada 10 días o cada 2 semanas (pacientes con un peso inferior a 30 kg).

Se dispone de datos limitados sobre la exposición tras la administración subcutánea de tocilizumab en pacientes con AIJs menores de 2 años y con un peso corporal inferior a 10 kg.

Los pacientes con AIJs deben tener un peso corporal mínimo de 10 kg cuando reciben tocilizumab por vía subcutánea (ver sección 4.2).

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

Parámetros PK de tocilizumab	162 mg QW \geq 30 kg	162 mg Q3W inferior a 30 kg
C _{max} (μg/ml)	99,8 \pm 46,2	134 \pm 58,6
C _{min} (μg/ml)	79,2 \pm 35,6	65,9 \pm 31,3
C _{media} (μg/ml)	91,3 \pm 40,4	101 \pm 43,2
C _{max} acumulada	3,66	1,88
C _{min} acumulada	4,39	3,21
C _{media} acumulada o AUC _τ *	4,28	2,27

*τ = 1 semana o 2 semanas para los dos pautas posológicas subcutáneas

Tras la administración subcutánea, aproximadamente el 90% del estado estacionario se alcanzó en la semana 12 tanto para el régimen de 162 mg QW como para el de Q2W.

Absorción

Tras la administración subcutánea en pacientes con AIJs, la vida media de absorción fue de aproximadamente 2 días, y la biodisponibilidad de la formulación subcutánea en pacientes con AIJs fue del 95%.

Distribución

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

Eliminación

El aclaramiento total de tocilizumab fue dependiente de la concentración y es la suma del aclaramiento lineal y el no lineal. El aclaramiento lineal se estimó como parámetro en el análisis farmacocinético de poblaciones y fue de 5,7 ml/h en pacientes pediátricos con artritis idiopática juvenil sistémica. Después de la administración subcutánea, la t_{1/2} efectiva de tocilizumab en pacientes con AIJs es de hasta 14 días tanto para el régimen de 162 mg una vez por semana como para el de dos veces por semana durante un intervalo de dosificación en estado estacionario.

Uso subcutáneo

Pacientes con AIJp

La farmacocinética del tocilizumab en pacientes con AIJp se caracterizó mediante un análisis farmacocinético poblacional que incluyó a 237 pacientes tratados con 8 mg/kg por vía intravenosa cada 4 semanas (pacientes con un peso \geq 30 kg), 10 mg/kg por vía intravenosa cada 4 semanas (pacientes con un peso inferior a 30 kg), 162 mg por vía subcutánea cada 2 semanas (pacientes con un peso \geq 30 kg) o 162 mg por vía subcutánea cada 3 semanas (pacientes con un peso inferior a 30 kg).

Tabla 9. Media prevista \pm DE de los parámetros farmacocinéticos en estado estacionario tras la administración subcutánea en la AIJp

Parámetros PK de tocilizumab	162 mg Q2W \geq 30 kg	162 mg Q3W inferior a 30 kg
C _{max} (μg/ml)	29,4 \pm 13,5	75,5 \pm 24,1
C _{min} (μg/ml)	11,8 \pm 7,08	18,4 \pm 12,9
C _{media} (μg/ml)	21,7 \pm 10,4	45,5 \pm 19,8
C _{max} acumulada	1,72	1,32

C _{min} acumulada	3,58	2,08
C _{media} acumulada o AUC _τ *	2,04	1,46

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

Tras la administración intravenosa, aproximadamente el 90% del estado estacionario se alcanzó en la semana 12 para la dosis de 10 mg/kg (peso corporal < 30 kg) y en la semana 16 para la dosis de 8 mg/kg (peso corporal ≥ 30 kg). Después de la administración subcutánea, se alcanzó aproximadamente el 90% del estado estacionario en la semana 12 tanto para el régimen de 162 mg subcutáneos cada 2 semanas como para el de cada 3 semanas.

Absorción

Tras la administración subcutánea en pacientes con AIJp, la vida media de absorción fue de aproximadamente 2 días, y la biodisponibilidad de la formulación subcutánea en pacientes con AIJp fue del 96%.

Distribución

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

Eliminación

El análisis farmacocinético poblacional en pacientes con AIJp mostró un impacto relacionado con el tamaño corporal en el aclaramiento lineal, por lo que se debe tener en cuenta la dosificación basada en el peso corporal (ver la tabla 9).

Tras la administración subcutánea, la t_{1/2} efectiva del tocilizumab en pacientes con AIJp es de hasta 10 días para pacientes < 30 kg (162 mg subcutáneos cada 3 semanas) y de hasta 7 días para pacientes ≥ 30 kg (162 mg subcutáneos cada 2 semanas) durante un intervalo de dosificación en estado estacionario. Tras la administración intravenosa, tocilizumab se elimina de la circulación de forma bifásica. El aclaramiento total del tocilizumab fue dependiente de la concentración y es la suma del aclaramiento lineal y no lineal. El aclaramiento lineal se estimó como un parámetro en el análisis farmacocinético poblacional y fue de 6,25 ml/h. El aclaramiento no lineal dependiente de la concentración desempeña un papel importante a concentraciones bajas de tocilizumab. Una vez que la vía de aclaramiento no lineal se satura, a concentraciones más altas de tocilizumab, la eliminación viene determinado principalmente por el aclaramiento lineal.

Vía subcutánea

Pacientes con ACG

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

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

Parámetros PK Tocilizumab	Vía subcutánea	
	162 mg cada dos semanas	162 mg semanales
C _{max} (µg/mL)	19,3 ± 12,8	73 ± 30,4
C _{min} (µg/mL)	11,1 ± 10,3	68,1 ± 29,5
C _{mean} (µg/mL)	16,2 ± 11,8	71,3 ± 30,1
Accumulation C _{max}	2,18	8,88

Accumulation C_{min}	5,61	9,59
Accumulation C_{mean} or AUC_{τ}^*	2,81	10,91

* τ = 2 semanas o 1 semana para los dos pautas posológicas subcutáneas

El perfil del estado estacionario fue casi plano después de la dosis semanal de tocilizumab, con muy pocas fluctuaciones entre los valores valle y máximos, mientras que se observaron fluctuaciones sustanciales con la dosis quincenal. Aproximadamente el 90% del estado estacionario (AUC_{τ}) se alcanzó en la semana 14 en el grupo de dosis quincenales y en la semana 17 en los grupos de dosis semanales.

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

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

Absorción

En pacientes con ACG tras la dosificación por vía subcutánea, la $t_{1/2}$ de absorción fue de aproximadamente 4 días. La biodisponibilidad de la formulación subcutánea fue de 0,8. Los valores medios del T_{max} fueron de 3 días después de la dosis semanal de tocilizumab y de 4,5 días después de la dosis de tocilizumab cada dos semanas.

Distribución

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

Eliminación

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

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

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

No se han realizado ensayos formales sobre el efecto de la insuficiencia renal en la farmacocinética de tocilizumab. La mayoría de los pacientes incluidos en el análisis farmacocinético de la población con AR y ACG presentaban una función renal normal o insuficiencia renal leve. La insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina estimado según la fórmula de Cockcroft-Gault) no afectó a la farmacocinética del tocilizumab.

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

No es necesario un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada.

Insuficiencia hepática

No se han realizado ensayos formales sobre el efecto de la insuficiencia hepática en la farmacocinética de tocilizumab.

Edad, género y etnia

Los análisis farmacocinéticos poblacionales en pacientes con AR y ACG demostraron que la edad, el sexo y el origen étnico no afectaban a la farmacocinética de tocilizumab.

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

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

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

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

Los datos de los ensayos preclínicos disponibles demostraron el efecto de la IL-6 sobre 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 durante el tratamiento con tocilizumab. Además, no se observaron lesiones proliferativas en un ensayo de toxicidad crónica de 6 meses de duración en, de toxicidad en monos cynomolgus ni en ratones con deficiencia de IL-6.

Los datos de los ensayos preclínicos disponibles no sugieren un efecto sobre la fertilidad durante el tratamiento con tocilizumab. No se observaron efectos sobre los órganos endocrinos activos y del aparato reproductor en un ensayo de toxicidad crónica en monos cynomolgus, y el rendimiento reproductivo no se vio afectado en ratones deficientes en IL-6. Se observó que tocilizumab administrado a monos cynomolgus 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 abortos/muertes embrionarias-fetales con una exposición sistémica elevada (> 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.

El perfil de seguridad no clínico de tocilizumab en el macaco cynomolgus no sugiere ninguna diferencia entre las vías de administración intravenosa y subcutánea.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

L-Histidina
Monohidrocloruro de L-histidina monohidrato
L-Valina

L-Metionina
Polisorbato 80 (E 433)
Ácido fosfórico concentrado (para ajuste de pH)
Hidróxido sódico (para ajuste de pH)
Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

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

6.3 Caducidad

24 meses

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2 °C – 8 °C). No congelar. Una vez fuera de la nevera, la jeringa precargada se puede conservar hasta 2 semanas a una temperatura igual o inferior a 30 °C.

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

La fecha y la hora en la que se saca el envase de la nevera se deben anotar en la caja. Deseche la pluma si se deja fuera de la nevera durante más de 2 semanas. No utilice fuentes de calor externas como agua caliente para calentar la pluma precargada.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

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

Envases de 4 jeringas precargadas y envases múltiples de 12 (3 envases de 4) jeringas precargadas.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

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

Si después de presionar la pluma precargada contra la piel, el indicador azul no se mueve, debe desechar la pluma precargada en un contenedor para objetos punzantes. **No** intente reutilizar la pluma precargada. No repita la inyección con otra pluma precargada. Consulte con su profesional sanitario para obtener ayuda.

No lo utilice si el medicamento esta turbio o contiene partículas, si tiene un color distinto al incoloro a ligeramente amarillento, o si alguna parte de la jeringa precargada aparece dañada.

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

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

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21.
1103 Budapest
Hungria

8. NÚMEROS DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/26/2022/009
EU/1/26/2022/010

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

Fecha de la primera autorización:
Fecha de la última renovación:

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

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

Nombre y dirección del fabricante del principio activo biológico

Gedeon Richter Plc. (Chemical Works of Gedeon Richter Plc.)
Richter Gedeon Utca 20
Debrecen, 4031 Hungría

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

Gedeon Richter Plc. (Chemical Works of Gedeon Richter Plc.)
Gyömrői Út 19-21
Budapest
1103 Hungría

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

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

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Los requerimientos para la presentación de los IPs 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 la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

Si coincide la presentación de un IPS con la actualización del PGR, ambos documentos se pueden presentar conjuntamente.

El Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) debe presentar un dossier informativo para el paciente que cubra las indicaciones de Artritis Reumatoide, AIJs, AIJp y ACG, dirigido a todos los pacientes que se espera que utilicen Tuyory:

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

- Prospecto (con instrucciones de uso para la vía subcutánea) (p. e., link a la página web de la EMA)
- Tarjeta de información para pacientes
- Para controlar el riesgo de contraer infecciones que pueden llegar a ser graves si no se tratan. Además, algunas infecciones anteriores pueden volver a aparecer. Los pacientes deben consultar con su profesional sanitario en caso de desarrollar cualquier tipo de infección (incluso un resfriado) en la fecha prevista para su tratamiento con Tuyory.
- Para controlar el riesgo de los pacientes en tratamiento con Tuyory, que pueden desarrollar complicaciones de la diverticulitis, que puede llegar a ser graves si no se tratan. Los pacientes deben informar a su médico inmediatamente si experimentan signos y síntomas como dolor de estómago o cólicos con un cambio en los hábitos intestinales, o si detectan sangre en las heces. El paciente debe informar al profesional sanitario si tiene o ha tenido úlceras intestinales o diverticulitis (inflamación en partes del intestino grueso).
- Para controlar el riesgo de los pacientes en tratamiento con Tuyory, que pueden desarrollar daño hepático grave. Se debe monitorizar la función hepática de los pacientes con test de función hepática para detectar cambios en el nivel de enzimas hepáticas. Los pacientes deben informar inmediatamente a su médico si experimentan signos y síntomas de toxicidad hepática incluyendo cansancio, confusión, dolor abdominal, dolor o hinchazón en la parte superior derecha de la zona del estómago e ictericia (coloración amarillenta de la piel y los ojos, y orina de color marrón oscuro).

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA DEL VIAL

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Tuyory 20 mg/ml concentrado para solución para perfusión
tocilizumab

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

1 vial contiene 80 mg de tocilizumab.
1 vial contiene 200 mg de tocilizumab.
1 vial contiene 400 mg de tocilizumab.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

También contiene sacarosa, polisorbato 80 (E 433), fosfato disódico dihidrato, dihidrogenofosfato de sodio dihidrato 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

200 mg/10 ml
1 vial de 10 ml
4 viales de 10 ml

400 mg/20 ml
1 vial de 20 ml
4 viales de 20 ml

5. MÉTODO Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Para perfusión intravenosa, previa dilución.
El producto diluido debe utilizarse inmediatamente.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

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

Gedeon Richter Plc.

Gyömrői út 19-21.

1103 Budapest

Hungría

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/26/2022/001	1 vial de 4 ml
EU/1/26/2022/002	4 viales de 4 ml
EU/1/26/2022/003	1 vial de 10 ml
EU/1/26/2022/004	4 viales de 10 ml
EU/1/26/2022/005	1 vial de 20 ml
EU/1/26/2022/006	4 viales de 20 ml

13. NÚMERO DE LOTE<, CÓDIGO DE DONACIÓN Y DEL PRODUCTO >

Lot

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**

ETIQUETA DEL VIAL

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

Tuyory 20 mg/ml concentrado estéril
tocilizumab

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
200 mg/10 ml
400 mg/20 ml

6. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA DE LA JERINGA PRECARGADA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Tuyory 162 mg/ml solución para inyección en jeringa precargada
tocilizumab

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

1 jeringa precargada contiene 162 mg de tocilizumab.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

También contiene L-histidina, monohidrocloruro de L-histidina monohidrato, L-valina, L-metionina, polisorbato 80 (E 433) y agua para preparados inyectables. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución para inyección

4 jeringas precargadas
162 mg/0,9 ml

5. MÉTODO Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Vía subcutánea.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Código QR que se incluirá

Escanear para consultar el prospecto o visitar www.tuyoryinfo.com

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

Para un solo uso.

Antes de su uso, deje que la jeringa alcance la temperatura ambiente fuera de la caja durante 25 a 30 minutos.

8. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.

No congelar.

Una vez fuera de la nevera, la jeringa precargada se puede conservar hasta 2 semanas a una temperatura igual o inferior a 30 °C.

Conservar la jeringa precargada en el embalaje exterior para protegerla de la luz y la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Gedeon Richter Plc.

Gyömrői út 19-21.

1103 Budapest

Hungría

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/26/2022/007

13. NÚMERO DE LOTE <, CÓDIGO DE DONACIÓN Y DEL PRODUCTO >

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

tuyori 162 mg jeringa

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA DE LA JERINGA PRECARGADA (CON BLUE BOX) – Envase múltiple

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Tuyory 162 mg/ml solución para inyección en jeringa precargada
tocilizumab

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

1 jeringa precargada contiene 162 mg de tocilizumab.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

También contiene L-histidina, monohidrocloruro de L-histidina monohidrato, L-valina, L-metionina, polisorbato 80 (E 433) y agua para preparados inyectables. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución para inyección

Envase múltiple: 12 (3 envases de 4) jeringas precargadas
162 mg/0,9 ml

5. MÉTODO Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Vía subcutánea.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Código QR que se incluirá

Escanear para consultar el prospecto o visitar www.tuyoryinfo.com

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

Para un solo uso.
Antes de su uso, deje que la jeringa alcance la temperatura ambiente fuera de la caja durante 25 a 30 minutos.

8. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.

No congelar.

Una vez fuera de la nevera, la jeringa precargada se puede conservar hasta 2 semanas a una temperatura igual o inferior a 30 °C.

Conservar la jeringa precargada en el embalaje exterior para protegerla de la luz y la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Gedeon Richter Plc.

Gyömrői út 19-21.

1103 Budapest

Hungría

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/26/2022/008

13. NÚMERO DE LOTE<, CÓDIGO DE DONACIÓN Y DEL PRODUCTO >

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

tuyori 162 mg jeringa

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA DE LA JERINGA PRECARGADA (SIN BLUE BOX) – Envase múltiple

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Tuyory 162 mg/ml solución para inyección en jeringa precargada
tocilizumab

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

1 jeringa precargada contiene 162 mg de tocilizumab.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

También contiene L-histidina, monohidrocloruro de L-histidina monohidrato, L-valina, L-metionina, polisorbato 80 (E 433) y agua para preparados inyectables. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución para inyección

4 jeringas precargadas

Las unidades del envase múltiple no pueden venderse por separado.

162 mg/0,9 ml

5. MÉTODO Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Vía subcutánea.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Código QR que se incluirá

Escanear para ver el prospecto o visitar www.tuyoryinfo.com

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

Para un solo uso.

Antes de su uso, deje que la jeringa alcance la temperatura ambiente fuera de la caja durante 25 a 30 minutos.

8. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.

No congelar.

Una vez fuera de la nevera, la jeringa precargada se puede conservar hasta 2 semanas a una temperatura igual o inferior a 30 °C.

Conservar la jeringa precargada en el embalaje exterior para protegerla de la luz y la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Gedeon Richter Plc.

Gyömrői út 19-21.

1103 Budapest

Hungría

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/26/2022/008

13. NÚMERO DE LOTE<, CÓDIGO DE DONACIÓN Y DEL PRODUCTO >

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

tuyori 162 mg jeringa

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

ETIQUETA DE LA JERINGA PRECARGADA

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

Tuyory 162 mg/ml inyección
tocilizumab

SC

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

0,9 ml

6. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA DE LA PLUMA PRECARGADA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Tuyory 162 mg/ml solución para inyección en pluma precargada
tocilizumab

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

1 pluma precargada contiene 162 mg de tocilizumab.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

También contiene L-histidina, monohidrocloruro de L-histidina monohidrato, L-valina, L-metionina, polisorbato 80 (E 433) y agua para preparados inyectables. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución para inyección

4 plumas precargadas
162 mg/0,9 ml

5. MÉTODO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía subcutánea.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Código QR que se incluirá

Escanear para consultar el prospecto o visitar www.tuyoryinfo.com

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

Para un solo uso.
Antes de su uso, deje que la pluma precargada alcance la temperatura ambiente fuera de la caja durante 45 minutos.

8. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.

No congelar.

Una vez fuera de la nevera, la pluma precargada se puede conservar hasta 2 semanas a una temperatura igual o inferior a 30 °C.

Conservar la pluma precargada en el embalaje exterior para protegerla de la luz y la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21.
1103 Budapest
Hungria

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/26/2022/009

13. NÚMERO DE LOTE <, CÓDIGO DE DONACIÓN Y DEL PRODUCTO >

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

tuyori 162 mg pluma

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA DE LA PLUMA PRECARGADA (CON BLUE BOX) – Envase múltiple

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Tuyory 162 mg/ml solución para inyección en pluma precargada
tocilizumab

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

1 pluma precargada contiene 162 mg de tocilizumab.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

También contiene L-histidina, monohidrocloruro de L-histidina monohidrato, L-valina, L-metionina, polisorbato 80 (E 433) y agua para preparados inyectables. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución para inyección

Envase múltiple: 12(3 envases de 4) plumas precargadas
162 mg/0,9 ml

5. MÉTODO Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Vía subcutánea.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Código QR que se incluirá

Escanear para consultar el prospecto o visitar www.tuyoryinfo.com

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

Para un solo uso.

Antes de su uso, deje que la pluma precargada alcance la temperatura ambiente fuera de la caja durante 45 minutos.

8. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.

No congelar.

Una vez fuera de la nevera, la pluma precargada se puede conservar hasta 2 semanas a una temperatura igual o inferior a 30 °C.

Conservar la pluma precargada en el embalaje exterior para protegerla de la luz y la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21.
1103 Budapest
Hungria

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/26/2022/010

13. NÚMERO DE LOTE <, CÓDIGO DE DONACIÓN Y DEL PRODUCTO >

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

tuyori 162 mg pluma

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA DE LA PLUMA PRECARGADA (SIN BLUE BOX) – Envase múltiple

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Tuyory 162 mg/ml solución para inyección en pluma precargada
tocilizumab

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

1 pluma precargada contiene 162 mg de tocilizumab.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

También contiene L-histidina, monohidrócloruro de L-histidina monohidrato, L-valina, L-metionina, polisorbato 80 (E 433) y agua para preparados inyectables. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución para inyección

4 plumas precargadas

Las subunidades del envase múltiple no pueden venderse por separado.

162 mg/0,9 ml

5. MÉTODO Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Vía subcutánea.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Código QR que se incluirá

Escanear para consultar el prospecto o visitar www.tuyoryinfo.com

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

Para un solo uso.

Antes de su uso, deje que la pluma precargada alcance la temperatura ambiente fuera de la caja durante 45 minutos.

8. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.

No congelar.

Una vez fuera de la nevera, la pluma precargada se puede conservar hasta 2 semanas a una temperatura igual o inferior a 30 °C.

Conservar la pluma precargada en el embalaje exterior para protegerla de la luz y la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Gedeon Richter Plc.

Gyömrői út 19-21.

1103 Budapest

Hungría

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/26/2022/010

13. NÚMERO DE LOTE<, CÓDIGO DE DONACIÓN Y DEL PRODUCTO >

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

tuyori 162 mg pluma

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

ETIQUETA DE LA PLUMA PRECARGADA

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

Tuyory 162 mg/ml inyección
tocilizumab

SC

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

0,9 ml

6. OTROS

B. PROSPECTO

▼ 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.

Prospecto: información para el usuario

Tuyory 20 mg/ml concentrado para solución para perfusión tocilizumab

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar 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 de recibir Tuyory y durante el tratamiento con Tuyory.

Contenido del prospecto

1. Qué es Tuyory y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Tuyory
3. Cómo usar Tuyory
4. Posibles efectos adversos
5. Cómo almacenar Tuyory
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Tuyory y para qué se utiliza

Tuyory 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. Tuyory 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. Tuyory ha demostrado disminuir la progresión del daño en el cartílago y los huesos de las articulaciones causados por la enfermedad y mejorar su capacidad para realizar sus actividades diarias.

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

- **Tuyory se utiliza en el tratamiento de niños con pJIA.** Tuyory se utiliza en niños de 2 años de edad y en adelante con *artritis idiopática juvenil poliarticular activa (AIJp)*, una enfermedad inflamatoria que provoca dolor e hinchazón en una o más articulaciones. Tuyory se utiliza para mejorar los síntomas de la AIJp y puede administrarse en combinación con metotrexato o solo.
- **Tuyory se utiliza en el tratamiento de adultos y niños** de 2 años de edad y en adelante con síndrome de **liberación de citoquinas (SLC)** grave o potencialmente mortal, un efecto adverso en pacientes tratados por terapias con receptor de antígeno quimérico (CAR, por sus siglas en inglés) de células T, utilizadas para tratar ciertos tipos de cáncer.
- **Tuyory se utiliza en el tratamiento de adultos** con enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19), que reciben corticosteroides sistémicos y requieren suplemento de oxígeno o ventilación mecánica.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Tuyory

No se le administrará Tuyory

- 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 (con la excepción de covid-19).

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

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o enfermero antes de empezar a recibir Tuyory.

- Si experimenta **reacciones alérgicas** como sensación de opresión torácica, sibilancias, mareos o aturdimiento intenso, hinchazón de los labios o erupción cutánea durante o después de la perfusión, **informe a su médico inmediatamente.**
- Si tiene cualquier tipo de **infección**, ya sea de evolución corta o larga, o si contrae infecciones a menudo. **Informe inmediatamente a su médico** si se encuentra mal. Tuyory 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 Tuyory. 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 Tuyory, 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 Tuyory, a no ser que se requiera iniciar tratamiento urgente. Determinados tipos de vacunas no deben administrarse mientras reciba Tuyory.
- Si tiene **cáncer**, avise a su médico. Su médico tendrá que decidir si puede seguir recibiendo

Tuyory.

- 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 Tuyory.
- 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 Tuyory, y durante su tratamiento, para determinar si tiene un recuento bajo de glóbulos blancos sanguíneos, un recuento bajo de plaquetas o elevación de las enzimas hepáticas.

Niños y adolescentes

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

Awise 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 Tuyory.

Otros medicamentos y Tuyory

Informe a su médico si está tomando cualquier otro medicamento (o si los está tomando su hijo, si él es el paciente). Esto incluye los medicamentos adquiridos sin receta.

Tuyory puede afectar a la forma en la que actúan algunos medicamentos, y puede necesitarse un ajuste de dosis. Informe a su médico si está utilizando medicamentos que contienen cualquiera de estas sustancias activas:

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

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

Embarazo, lactancia y fertilidad

Tuyory no se debe utilizar durante el embarazo, salvo que sea claramente necesario. Hable con su médico si está embarazada, cree que pudiera estarlo, o tiene previsto quedarse embarazada.

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

Interrumpa la lactancia si comienza el tratamiento con Tuyory, y consulte con su médico. Antes de reiniciar la lactancia deben haber pasado al menos 3 meses desde su último tratamiento con Tuyory. Se desconoce si Tuyory pasa a la leche materna.

Los datos disponibles hasta el momento no sugieren que este tratamiento tenga ningún efecto sobre la fertilidad.

Conducción y uso de máquinas

Este medicamento puede producir mareos, si usted se siente mareado, no conduzca ni utilice máquinas.

Tuyory contiene sodio y polisorbato

Después de la dilución con solución de cloruro de sodio al 0,9%, este medicamento contiene 230,6 mg de sodio por dosis máxima de 800 mg que equivale a 11,5% de la ingesta diaria máxima, recomendada por la OMS de 2 g de sodio para un adulto. Tenga esto en cuenta si sigue una dieta baja en sodio.

Tuyory contiene polisorbato

Este medicamento contiene 5 mg de polisorbato 80 en cada vial de 200 mg/10 ml, 10 mg de polisorbato 80 en cada vial de 400 mg/20 ml y 2 mg de polisorbato 80 en cada vial de 80 mg/4 ml, lo que equivale a 0,5 mg/ml. Los polisorbatos pueden causar reacciones alérgicas. Informe a su médico si usted o su hijo tiene cualquier alergia conocida.

3. Cómo usar Tuyory

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

Tuyory 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 Tuyory 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 Tuyory 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 Tuyory depende de su peso.

- Si usted pesa menos de 30 kg, la dosis es de **12 mg por cada kilogramo de peso corporal**.
- Si usted pesa 30 kg o más, la dosis es de **8 mg por cada kilogramo de peso corporal**.

La dosis se calcula en función del peso corporal en cada administración.

A los niños con AIJs se les administrará Tuyory 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 Tuyory se calcula en función del peso corporal.

- Si usted pesa menos de 30 kg: la dosis es de **10 mg por cada kilogramo de peso corporal**.
- Si usted pesa 30 kg o más: la dosis es de **8 mg por cada kilogramo de peso corporal**.

La dosis se calcula en base a su peso corporal en cada administración.

Los niños con AIJp recibirán Tuyory una vez cada 4 semanas por goteo en vena (perfusión intravenosa) durante una hora.

Pacientes de SLC

La dosis habitual de Tuyory es de **8 mg por cada kg de peso corporal si usted pesa 30 kg o más**.

La dosis es de **12 mg por cada kg de peso corporal si usted pesa menos de 30 kg**

Tuyory puede ser administrado solo o en combinación con corticosteroides.

Pacientes con COVID-19

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

Si se le administra más Tuyory del que debe

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

Si olvidó una dosis de Tuyory

Como Tuyory 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 Tuyory

No debe detener el tratamiento con Tuyory 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 Tuyory.

Posibles efectos adversos graves

Consulte con su médico **inmediatamente** si experimenta alguno de los siguientes efectos adversos:

Estos son frecuentes: Pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes

Reacciones alérgicas durante o después de la perfusión:

- dificultad para respirar, opresión torácica o aturdimiento
- erupción cutánea, picor, ronchas, hinchazón de los labios, lengua o cara

Signos de infecciones graves:

- fiebre y escalofríos
- ampollas en la boca o la piel
- dolor de estómago

Signos y síntomas de toxicidad hepática:

Pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 pacientes

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

Lista de otros posibles efectos adversos

Si nota alguno de estos síntomas, avise a su médico **lo antes posible**.

Efectos adversos muy frecuentes:

Pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes

- infecciones de las vías respiratorias superiores, con síntomas típicos como tos, congestión nasal, moqueo, dolor de garganta y dolor de cabeza
- niveles altos de grasa en sangre (colesterol)

Efectos adversos frecuentes:

Pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes

- infección de pulmón (neumonía)
- herpes (herpes zoster)
- calenturas (herpes simple oral), ampollas
- infecciones en la piel (Celulitis), a veces con fiebre y escalofríos
- erupción y picor, urticaria
- reacciones alérgicas (hipersensibilidad)

- infección ocular (conjuntivitis)
- dolor de cabeza, mareos, hipertensión
- úlceras en la boca, dolor de estómago
- retención de líquido (edema) en la parte inferior de las piernas, aumento de peso
- tos, respiración entrecortada
- recuentos bajos de los glóbulos blancos en análisis de sangre (neutropenia, leucopenia)
- pruebas de función hepática alteradas (elevación de las transaminasas)
- aumento de la bilirrubina medido mediante análisis de sangre
- niveles bajos de fibrinógeno en sangre (proteína involucrada en la coagulación de la sangre)

Efectos adversos poco frecuentes:

Pueden afectar hasta 1 de cada 100 pacientes

- diverticulitis (fiebre, náuseas, diarrea, estreñimiento, dolor de estómago)
- zonas hinchadas y rojas en la boca
- grasas elevadas en la sangre (triglicéridos)
- úlceras estomacales
- piedras en el riñón
- hipotiroidismo

Efectos adversos raros:

Pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 pacientes

- síndrome de Stevens-Johnson (erupción cutánea, que puede dar lugar a ampollas y descamación grave de la piel)
- reacciones alérgicas mortales (Anafilaxia)
- inflamación del hígado (hepatitis), ictericia

Efectos adversos muy raros:

Pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 pacientes

- valores bajos en el recuento de glóbulos blancos, glóbulos rojos, y plaquetas
- fallo hepático

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.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

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

5. Conservación de Tuyory

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase después de CAD (EXP). La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en nevera (entre 2 °C – 8 °C). No congelar.

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

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Tuyory

- El principio activo es tocilizumab.
Cada vial de 4 ml contiene 80 mg de tocilizumab (20 mg/ml)
Cada vial de 10 ml contiene 200 mg de tocilizumab (20 mg/ml)
Cada vial de 20 ml contiene 400 mg de tocilizumab (20 mg/ml).
- Los demás componentes son sacarosa, polisorbato 80, fosfato disódico dihidratado, dihidrato de dihidrogenofosfato de sodio, ácido fosfórico concentrado (para ajuste de pH), hidróxido sódico (para ajuste de pH) y agua para inyección (ver sección 2 „Tuyory contiene sodio y polisorbato”).

Aspecto del producto y contenido del envase

Tuyory es un concentrado para solución para perfusión El concentrado es un líquido transparente a opalescente, incoloro a amarillo pálido.

Tuyory es suministrado en viales que contienen 4 ml, 10 ml, y 20 ml de concentrado para solución para perfusión. Tamaño de envase de 1 y 4 viales.

Puede que no se comercialicen todos los tamaños de envase.

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21.
1103 Budapest
Hungría

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

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. 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 Tuyory.

Para la administración por infusión, solo se utilizarán bolsas de infusión de cloruro de polivinilo (PVC), de polipropileno (PP) o de polietileno (PE).

Tras la dilución, la solución preparada para infusión es física y químicamente estable en una solución inyectable de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%). Se puede conservar durante 50 horas a 30 °C y hasta 4 semanas en un frigorífico a 2 - 8 °C.

Desde el punto de vista microbiológico, la solución preparada para perfusión debe utilizarse inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos y condiciones de almacenamiento antes de su uso son responsabilidad del usuario y, por lo general, no deben superar las 24 horas a una temperatura de entre 2 °C y 8 °C, a menos que la dilución se haya realizado en condiciones asépticas controladas y validadas.

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

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

Uso en población pediátrica

Pacientes con AIJs, con AIJp y SLC con peso \geq 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 Tuyory necesario para la dosis del paciente, en condiciones asépticas. La cantidad necesaria de concentrado de Tuyory (**0,4 ml/kg**) debe ser retirada del vial y depositada en la bolsa de perfusión de 100 ml. El volumen final debe ser 100 ml. Para mezclar la solución, invierta suavemente la bolsa de perfusión para evitar la formación de espuma.

Pacientes con AIJs y SLC con peso $<$ 30 kg

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

Pacientes con AIJp con peso $<$ 30 kg

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

Tuyory es para un único uso.

Todo producto no usado o material de desecho debe eliminarse de acuerdo con los requisitos locales.

▼ 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.

Prospecto: información para el usuario

Tuyory 162 mg/ml solución para inyección en jeringa precargada tocilizumab

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar 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 de recibir Tuyory y durante el tratamiento con Tuyory.

Contenido del prospecto

1. Qué es Tuyory y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Tuyory
3. Cómo usar Tuyory
4. Posibles efectos adversos
5. Cómo almacenar Tuyory
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Tuyory y para qué se utiliza

Tuyory 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.

Tuyory se utiliza para tratar:

- **adultos con artritis reumatoide activa (AR) de moderada a grave**, que es una enfermedad autoinmune, si los tratamientos previos no han funcionado bien.
- **adultos con artritis reumatoide (AR) grave, activa y progresiva**, que no han sido previamente tratados con metotrexato.

Tuyory ayuda a reducir los síntomas de la AR tales como el dolor y la hinchazón en sus articulaciones y puede también mejorar así su rendimiento en las tareas diarias. Tuyory ha demostrado disminuir la progresión del daño en el cartílago y los huesos de sus articulaciones causados por la enfermedad y mejorar su capacidad para realizar sus actividades diarias.

Tuyory normalmente se utiliza en combinación con otro medicamento para la AR llamado metotrexato. Sin embargo, Tuyory se le puede administrar solo, si su médico determina que el metotrexato no es adecuado.

- **adultos con una enfermedad de las arterias llamada arteritis de células gigantes (ACG)**, causada por la inflamación de las arterias más grandes del cuerpo, especialmente aquellas que

suministran sangre a la cabeza y al cuello. Los síntomas pueden incluir dolor de cabeza, fatiga y dolor en la mandíbula. Los efectos pueden incluir derrames cerebrales y ceguera.

Tuyory puede reducir el dolor e hinchazón de las arterias y venas de cabeza, cuello y brazos.

La ACG se trata a menudo con medicamentos llamados esteroides. Por lo general son eficaces, pero pueden tener efectos secundarios si se usan a dosis altas durante mucho tiempo. La reducción de la dosis de esteroides también puede conducir a un brote de ACG. La adición de Tuyory al tratamiento hace que el tiempo de uso de los esteroides pueda ser más corto, mientras que siguen controlando la ACG.

- **niños y adolescentes, de 1 año de edad y mayores con *artritis idiopática juvenil sistémica (AIJs) activa***, una enfermedad inflamatoria que causa dolor e hinchazón en una o más articulaciones, así como fiebre y erupción cutánea.

Tuyory se utiliza para mejorar los síntomas de la AIJs. Se puede administrar en combinación con metotrexato o solo.

- **niños y adolescentes, de 2 años de edad en adelante, con *artritis idiopática juvenil poliarticular activa (AIJp)***. Ésta es una enfermedad inflamatoria que causa dolor e hinchazón en una o más articulaciones.

Tuyory se utiliza para mejorar los síntomas de la AIJp. Se puede administrar en combinación con metotrexato o solo.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Tuyory

No se le administrará Tuyory

- si usted o un niño (si él es el paciente al que cuida) es alérgico al tocilizumab o a alguno de los demás componentes de este medicamento (enumerados en la sección 6).
- si tiene usted o un niño (si él es el paciente al que cuida) una infección activa grave.

Si le sucede algo de esto, consulte con el médico. No utilice Tuyory.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de empezar a recibir Tuyory.

- Si experimenta **reacciones alérgicas** como sensación de opresión torácica, sibilancias, mareos o aturdimiento intenso, hinchazón de los labios, lengua, cara o erupción cutánea, ronchas o picor durante o después de la inyección, **informe a su médico inmediatamente**.
- Si ha experimentado algún síntoma de reacción alérgica después de la administración de Tuyory, **no tome la siguiente dosis hasta** haber informado a su médico y que su médico le haya indicado que tome la siguiente dosis.
- Si tiene cualquier tipo de **infección**, ya sea de evolución corta o larga, o si contrae infecciones a menudo. **Informe inmediatamente a su médico** si se encuentra mal. Tuyory 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 Tuyory. Informe a su médico inmediatamente si los síntomas de tuberculosis (tos persistente, pérdida de peso, malestar general, febrícula), o cualquier otra infección aparecen durante o después del tratamiento.
- Si ha tenido **úlceras intestinales o diverticulitis**, informe a su médico. Los síntomas incluirían dolor

abdominal y cambios inexplicables en los hábitos intestinales con fiebre.

- Si tiene **enfermedad hepática**, informe a su médico. Antes de usar Tuyory, su médico le realizará un análisis de sangre para medir su función hepática.
- **Si algún paciente ha sido vacunado recientemente**, o tiene previsto vacunarse, informe a su médico. Todos los pacientes deben estar al día con su calendario de vacunación antes de comenzar el tratamiento con Tuyory. Determinados tipos de vacunas no deben administrarse mientras reciba Tuyory.
- Si tiene **cáncer**, avise a su médico. Su médico tendrá que decidir si puede seguir recibiendo tratamiento con Tuyory.
- 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 Tuyory.
- 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 Tuyory, para determinar si tiene un recuento bajo de glóbulos blancos sanguíneos, un recuento bajo de plaquetas o elevación de las enzimas hepáticas.

Niños y adolescentes

No se recomienda la inyección de Tuyory subcutáneo en niños menores de 1 año de edad. Tuyory no debe administrarse a niños con AIJs con un peso inferior a 10 kg.

Si un niño tiene un historial de **síndrome de activación de macrófagos** (activación y proliferación incontrolada de células sanguíneas específicas), informe a su médico. Su médico deberá decidir si aún se le puede administrar Tuyory.

Otros medicamentos y Tuyory

Informe a su médico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tomar cualquier otro medicamento (o si lo está tomando su hijo, en caso de que sea él el paciente). Esto incluye los medicamentos obtenidos sin receta médica.

Esto se debe a que Tuyory puede afectar a la forma en la que actúan algunos medicamentos, y puede necesitarse un ajuste de dosis. **Informe a su médico** si ha utilizado recientemente medicamentos que contienen cualquiera de estas sustancias activas:

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

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

Embarazo, lactancia y fertilidad

Tuyory no se debe utilizar durante el embarazo, salvo que sea claramente necesario. Hable con su médico si está embarazada, cree que pudiera estarlo, o tiene previsto quedarse embarazada.

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

Interrumpa la lactancia si comienza el tratamiento con Tuyory, y consulte con su médico. Antes de reiniciar la lactancia deben haber pasado al menos 3 meses desde su último tratamiento con Tuyory. Se desconoce si Tuyory pasa a la leche materna.

Conducción y uso de máquinas

Este medicamento puede producir mareos, si usted se siente mareado, no conduzca ni utilice máquinas.

Tuyory contiene polisorbato

Este medicamento contiene 0,27 mg de polisorbato 80 (E 433) en cada jeringa precargada con 162 mg/0,9 ml, que equivale a 0,3 mg/ml. Los polisorbatos pueden causar reacciones alérgicas. Informe a su médico si usted o su hijo tiene alguna alergia conocida.

3. Cómo usar Tuyory

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico, farmacéutico o enfermero. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico, farmacéutico o enfermero.

El tratamiento lo debe recetar un profesional sanitario con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de la AR, AIJs, AIJp o ACG.

La dosis recomendada

La dosis para adultos con AR o ACG es de 162 mg (el contenido de una jeringa precargada) administrada una vez por semana.

Uso en niños y adolescentes con AIJs (de 1 año de edad en adelante)

La dosis habitual de Tuyory depende del peso del paciente.

- Si el paciente pesa **menos de 30 kg**: la dosis es de 162 mg (el contenido de 1 jeringa precargada), una vez cada 2 semanas
- Si el paciente pesa **30 kg o más**: la dosis es de 162 mg (el contenido de 1 jeringa precargada), una vez cada semana.

Uso en niños y adolescentes con AIJp (de 2 años de edad en adelante)

La dosis habitual de Tuyory depende del peso del paciente.

- Si el paciente pesa **menos de 30 kg**: la dosis es de 162 mg (el contenido de 1 jeringa precargada), una vez cada 3 semanas.
- Si el paciente pesa **30 kg o más**: la dosis es de 162 mg (el contenido de 1 jeringa precargada), una vez cada 2 semanas.

Tuyory se administra mediante inyección debajo de la piel (*subcutáneamente*). Al inicio, su médico o enfermero puede inyectarle Tuyory. Sin embargo, su médico puede decidir que usted mismo se inyecte Tuyory. En este caso usted recibirá formación de cómo autoinyectarse Tuyory. Los padres y cuidadores recibirán instrucciones sobre cómo inyectar Tuyory a los pacientes que no pueden inyectarse por sí mismos, como los niños.

No utilice el medicamento si está turbio o contiene partículas, si tiene cualquier color que no sea incoloro a amarillento, o si alguna parte de la jeringa precargada parece estar dañada.

Después de retirar el tapón, la inyección debe iniciarse en un plazo de **5 minutos** (véase la sección 5 del prospecto).

Hable con su médico si tiene alguna pregunta sobre como autoadministrarse una inyección o al niño que cuida. **Al final de este prospecto usted encontrará “instrucciones de administración” detalladas.**

Si se le administra más Tuyory del que debe

Como Tuyory se administra en una jeringa precargada, es poco probable que se le administre demasiado. Sin embargo, si le preocupa, hable con su médico, farmacéutico o enfermero.

Si un adulto con AR y ACG o un niño o adolescente con AIJs perdió u olvidó una dosis

Es muy importante usar Tuyory exactamente como lo prescribe su médico. Mantenga el registro de su próxima dosis.

- Si usted olvida su dosis semanal dentro de los 7 días, tome su dosis en el próximo día programado.
- Si usted se olvida de su dosis de una vez cada dos semanas dentro de los 7 días, inyecte una dosis tan pronto como se acuerde y administre su siguiente dosis según su calendario habitual.
- Si usted olvida su dosis semanal o de una vez cada dos semanas durante más de 7 días, o no está seguro de cuándo inyectarse Tuyory, llame a su médico o farmacéutico.

Si un niño o adolescente con AIJp perdió u olvidó una dosis

Es muy importante usar Tuyory exactamente como lo prescribe el médico. Mantenga el registro de la próxima dosis.

- Si olvida una dosis dentro de los 7 días, inyecte una dosis tan pronto como se acuerde y administre la siguiente dosis según su calendario original.
- Si olvida una dosis durante más de 7 días, o no está seguro de cuándo inyectarse Tuyory, llame al médico o al farmacéutico.

Si interrumpe el tratamiento con Tuyory

No debe detener el tratamiento con Tuyory sin consultárselo a su médico previamente.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Los efectos adversos pueden ocurrir hasta al menos 3 meses después de su última dosis de Tuyory.

Posibles efectos adversos graves:

Consulte con su médico inmediatamente si experimenta alguno de los siguientes efectos adversos:

Estos son frecuentes: Pueden afectar hasta de 1 de cada 10 pacientes

Reacciones alérgicas durante o después de la inyección:

- dificultad para respirar, opresión torácica o aturdimiento
- erupción cutánea, picor, ronchas, hinchazón de los labios, lengua o cara

Signos de infecciones graves:

- fiebre y escalofríos
- ampollas en la boca o la piel
- dolor de estómago
-

Signos y síntomas de toxicidad hepática

Pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 pacientes

- cansancio

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

Lista de otros posibles efectos adversos

Si nota alguno de estos síntomas, avise a su médico **lo antes posible**.

Efectos adversos muy frecuentes:

Pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes

- infecciones de las vías respiratorias superiores, con síntomas típicos como tos, congestión nasal, moqueo, dolor de garganta y dolor de cabeza
- niveles altos de grasa en sangre (colesterol)
- reacciones en el lugar de la inyección

Efectos adversos frecuentes:

Pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes

- infección de pulmón (neumonía)
- herpes (herpes zoster)
- calenturas (herpes simple oral), ampollas
- infecciones en la piel (celulitis), a veces con fiebre y escalofríos
- erupción y picor, urticaria
- reacciones alérgicas (hipersensibilidad)
- infección ocular (conjuntivitis)
- dolor de cabeza, mareos, hipertensión
- úlceras en la boca, dolor de estómago
- retención de líquido (edema) en la parte inferior de las piernas, aumento de peso
- tos, respiración entrecortada
- recuentos bajos de los glóbulos blancos en análisis de sangre (neutropenia, leucopenia)
- pruebas de función hepática alteradas (elevación de las transaminasas)
- aumento de la bilirrubina medido mediante análisis de sangre
- niveles bajos de fibrinógeno en sangre (proteína involucrada en la coagulación de la sangre)

Efectos adversos poco frecuentes:

Pueden afectar hasta 1 de cada 100 pacientes

- diverticulitis (fiebre, náuseas, diarrea, estreñimiento, dolor de estómago)
- zonas hinchadas y rojas en la boca
- grasas elevadas en la sangre (triglicéridos)
- úlceras estomacales
- piedras en el riñón
- hipotiroidismo

Efectos adversos raros:

Pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 pacientes

- síndrome de Stevens-Johnson (erupción cutánea, que puede dar lugar a ampollas y descamación grave de la piel)
- reacciones alérgicas mortales (anafilaxia)
- inflamación del hígado (hepatitis), ictericia

Efectos adversos muy raros:

Pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 pacientes

- recuento bajo de glóbulos blancos, glóbulos rojos y plaquetas en los análisis de sangre
- fallo hepático

Efectos adversos en niños y adolescentes con AIJs o AIJp

En niños y adolescentes con AIJs o AIJp los efectos adversos son en general, similares a los de los adultos. Algunos efectos adversos se observan con mayor frecuencia en niños y adolescentes: inflamación de nariz y garganta, dolor de cabeza, náuseas y disminución del recuento de glóbulos blancos.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del [sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Tuyory

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta de la jeringa precargada y en la caja después de EXP. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en nevera (entre 2 °C – 8 °C). No congelar. Una vez fuera de la nevera, la jeringa precargada se puede conservar hasta 2 semanas a una temperatura igual o inferior a 30 °C.

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

No utilice este medicamento si observa que está turbio o contiene partículas, es de algún color distinto a incoloro y ligeramente amarillento, o alguna parte de la jeringa precargada aparece dañada.

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

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

No tire ningún medicamento por el desagüe ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo desechar los medicamentos que ya no utilice. Estas medidas ayudarán a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Tuyory

- El principio activo es tocilizumab.
Cada jeringa precargada contiene 162 mg de tocilizumab en 0,9 ml.
- Los demás componentes son L-histidina, monohidrócloruro de L-histidina monohidrato, L-valina, L-metionina, Polisorbato 80 (E 433) y ácido fosfórico concentrado (para ajuste de pH), hidróxido sódico (para ajuste de pH) y agua para inyección (ver sección 2 “Tuyory contiene polisorbato”).

Aspecto del producto y contenido del envase

Tuyory es una solución para inyección. La solución es incolora a ligeramente amarillenta.

Tuyory es suministrado en jeringas precargadas de 0,9 ml que contienen 162 mg de tocilizumab solución para inyección.

Cada envase contiene 4 jeringas precargadas. El envase múltiple contiene 12 (3 envases de 4) jeringas precargadas.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

Gedeon Richter Plc.

Gyömrői út 19-21.
1103 Budapest
Hungria

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

Fecha de la última revisión de este prospecto

Otras fuentes de información

También se puede obtener información detallada y actualizada sobre este producto y los últimos materiales educativos aprobados para pacientes escaneando el código QR que se incluye a continuación o el embalaje exterior con un teléfono inteligente. La misma información también está disponible en la siguiente URL:

www.tuyoryinfo.com

Código QR que se incluirá

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

¿Qué necesito saber para utilizar de forma segura mi jeringa precargada de Tuyory?

Es importante leer, entender y seguir las instrucciones para que usted o su cuidador utilice la jeringa de Tuyory correctamente. Estas instrucciones no reemplazan la formación que debe darle su profesional sanitario. Su profesional sanitario le mostrará cómo preparar e inyectar adecuadamente, antes de que utilice la jeringa de Tuyory por primera vez. Haga a su profesional sanitario cualquier pregunta que pueda tener. No intente administrar una inyección hasta que esté seguro de que entiende cómo utilizar la jeringa de Tuyory.

Por favor, lea también el prospecto para el paciente que se incluye con la jeringa de Tuyory, para obtener la información más importante que necesita saber sobre este medicamento. Es importante que esté al cuidado de su profesional sanitario durante el tiempo que esté tratándose con Tuyory.

Con el fin de minimizar los pinchazos accidentales, la jeringa precargada Tuyory está equipada con un protector de aguja automático transparente. El protector de aguja se activa automáticamente después de administrar la inyección.

Información importante:

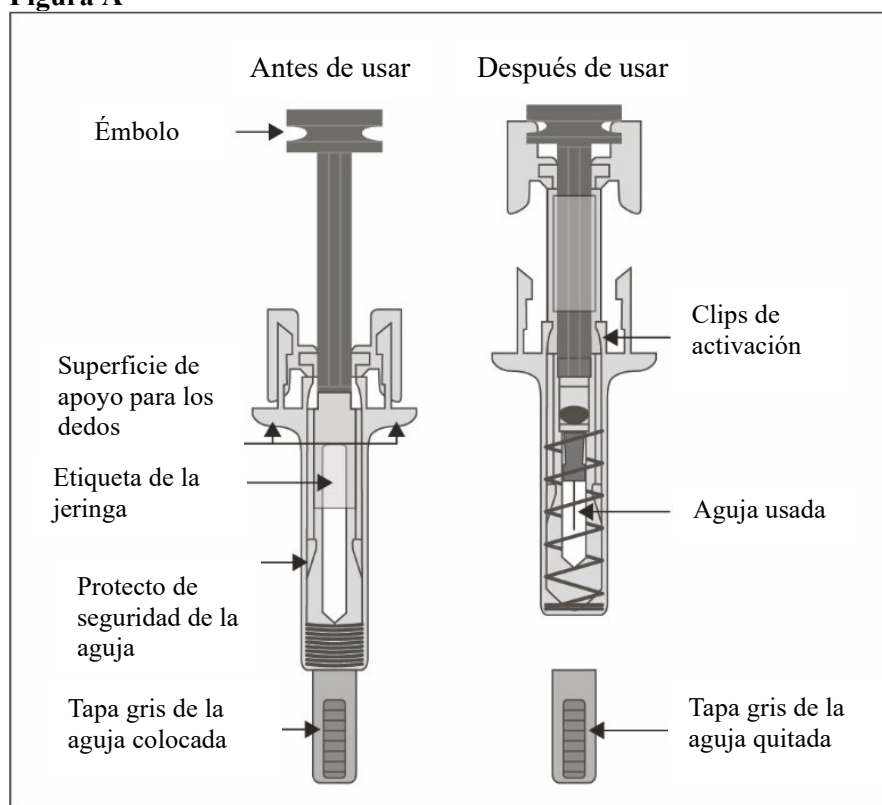
- **No intente activar la jeringa precargada antes de la inyección, por ejemplo, tocando los dedos del gatillo. Se bloqueará y evitará la inyección.**
- **No lo utilice si la jeringa parece dañada.**
- **No lo utilice si el medicamento está turbio, nebuloso, descolorido o contiene partículas.**
- **No intente desmontar la jeringa en ningún momento.**
- **No retire el tapón de la aguja hasta que esté preparado para la inyección.**
- **No lo inyecte a través de ropa que cubra su piel.**
- **Nunca reutilice la misma jeringa.**

Almacenamiento

Mantenga la jeringa de Tuyory y todos los medicamentos fuera de la vista y del alcance de los niños. Guarde siempre la jeringa en la nevera a una temperatura de 2 – 8 °C. Una vez fuera de la nevera, la jeringa precargada se puede almacenar hasta un tiempo total de 2 semanas a temperatura igual o inferior a 30 °C. La jeringa precargada se debe almacenar siempre en el embalaje original. Proteja la jeringa de la congelación y de la luz. Mantenga las jeringas secas.

Partes de la jeringa precargada (ver Figura A)

Figura A



Para administrar su inyección necesitará:

Incluido en el envase:

- Jeringa precargada

No incluido en el envase:

- Toallita impregnada en alcohol
- Algodón o gasa estéril
- Contenedor de objetos punzantes para la eliminación segura del tapón de la aguja y la jeringa utilizada.

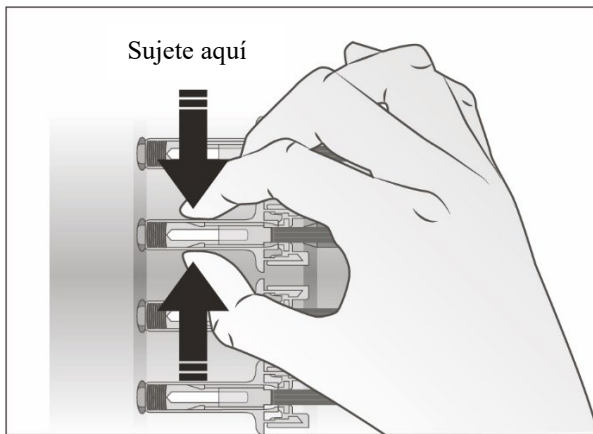
Un lugar para preparar sus utensilios:

- **Busque una superficie bien iluminada, limpia y plana como una mesa.**

Paso 1. Comprobar visualmente la jeringa

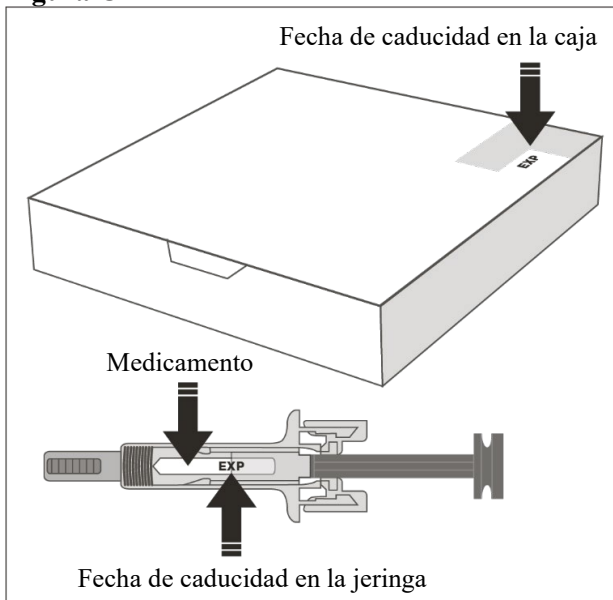
- Saque la caja que contiene la jeringa de la nevera.
- Si abre la caja por primera vez, compruebe que está correctamente cerrada. No utilice la jeringa precargada si la caja parece haber estado abierta.
- Abra la caja.
- Sujete el protector de seguridad de la jeringa precargada para extraerla de la caja de cartón (**ver la figura B**).
 - No toque el émbolo
 - No toque el protector de la aguja
 - No toque los clips de activación de la jeringa, ya que podría dañarla.

Figura B



- Examine visualmente la jeringa, así como el medicamento de la jeringa. Esto es importante para asegurar que la jeringa y el medicamento se pueden utilizar de forma segura.
- Compruebe la fecha de caducidad que aparece en la caja y en la jeringa (Ver Figura C) para asegurarse que no ha pasado (caducado). No utilice la jeringa si la fecha de caducidad ha pasado. Esto es importante para asegurarse que la jeringa y el medicamento se pueden utilizar de forma segura.

Figura C



Elimine la jeringa y no la utilice si:

- el medicamento está turbio.
- el medicamento contiene partículas.
- el medicamento tiene otro color aparte de incoloro a amarillo pálido.
- cualquier parte de la jeringa aparece dañada.

Paso 2. Deje que la jeringa alcance la temperatura ambiente

- No retire el tapón de la aguja de su jeringa antes del paso 5. Hacerlo puede provocar que la medicación se seque y bloquee la aguja.
- Coloque la jeringa en una superficie limpia plana y deje que la jeringa alcance la temperatura ambiente (18 °C – 28 °C) durante 25-30 minutos para que se temple. Si no deja que la jeringa alcance la temperatura ambiente podría resultar una inyección incómoda y podría hacer que sea difícil presionar el émbolo.
- No caliente la jeringa de ninguna otra forma.

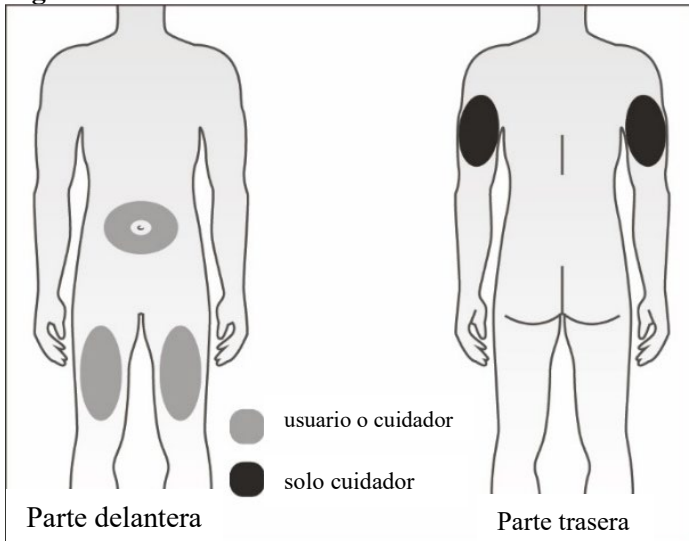
Paso 3. Lave sus manos

- Lave sus manos con agua y jabón.

Paso 4. Elija y prepare el lugar de la inyección

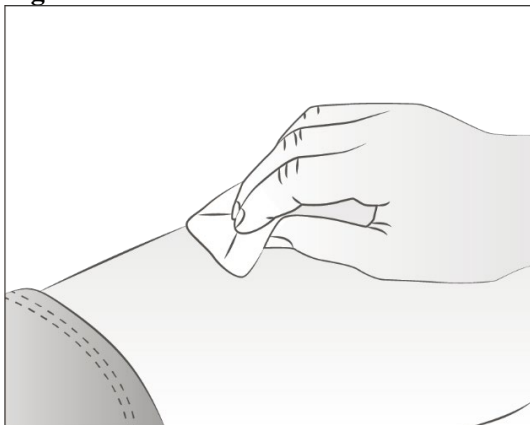
- Las zonas recomendadas para la inyección son la parte delantera e intermedia de los muslos y la parte baja del abdomen por debajo del ombligo, excepto en la zona de cinco centímetros inmediatamente circundante del ombligo (**Ver Figura D**).
- Si un cuidador le administra la inyección, también se puede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

Figura D



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

Figura E

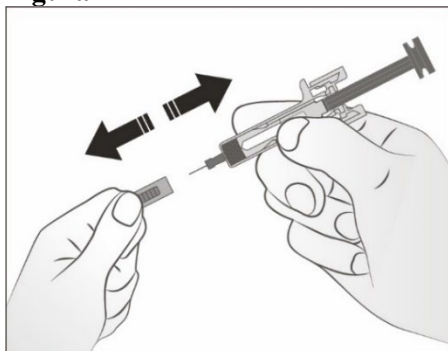


- Deje secar la piel durante aproximadamente 10 segundos.
- Asegúrese de no tocar el área limpia antes de la inyección. No abanique ni sople en la zona limpia.

Paso 5. Retire el tapón de la aguja

- No sujete la jeringa por el émbolo mientras retira el tapón de la aguja.
- Sujete firmemente el protector de la jeringa con una mano, y retire el tapón de la aguja con la otra mano. (Ver **Figura F**). Si no puede retirar el tapón de la aguja usted deberá solicitar ayuda a su cuidador o contactar con su profesional sanitario.

Figura F



- No toque la aguja ni deje que toque ninguna superficie.
- Usted puede ver una gota de líquido al final de la aguja. Esto es normal.
- Tire el tapón de la aguja en el contenedor para objetos punzantes.

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

- Si una vez retirado el tapón de la aguja no se utiliza en los 5 minutos siguientes, la jeringa debe ser eliminada en el contenedor para objetos punzantes y se debe utilizar una nueva jeringa. Si una vez retirado el tapón de la aguja ésta no se usa en los 5 minutos siguientes, puede ser más difícil realizar la inyección ya que el medicamento puede secarse y bloquear la aguja.
- Nunca vuelva a colocar el tapón de la aguja después de retirarlo.

Paso 6. Administre la inyección

- Sujete la jeringa cómodamente en sus manos.
- Para estar seguros de que la aguja puede insertarse correctamente en su piel, pellizque un pliegue de piel suelta en el lugar limpio de la inyección con su mano libre. Pellizcar la piel es importante para asegurar que usted inyecta bajo su piel (en el tejido graso) pero no más profundamente (en el músculo). La inyección en el músculo podría resultar una inyección incómoda.

Figura G

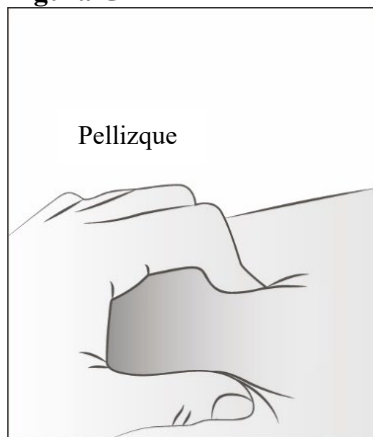
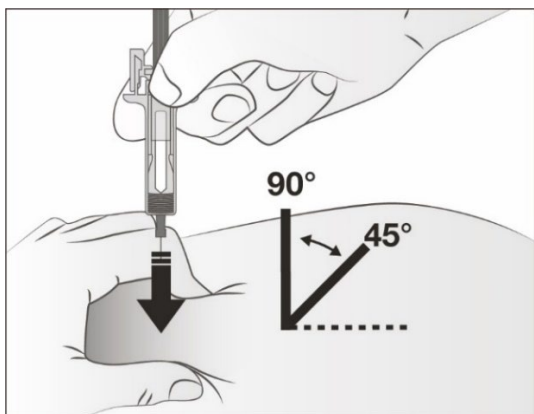


Figura H

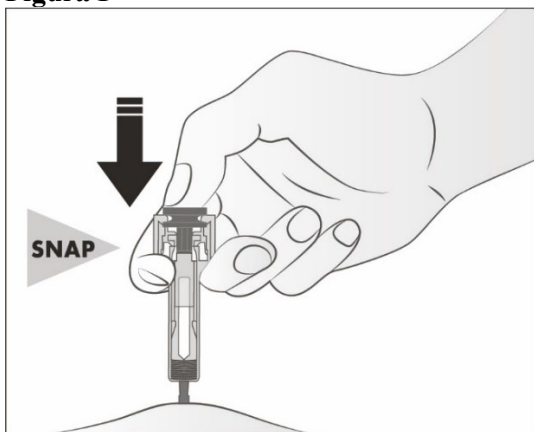


- Inserte la aguja completamente en el pliegue de piel en un ángulo de entre 45° a 90° con un movimiento rápido y firme (**ver Figura H**).
- No sostenga ni empuje el émbolo mientras inserta la aguja en la piel.

Es importante elegir el ángulo correcto para asegurarse que el medicamento se libera debajo de la piel (en el tejido graso), de lo contrario la inyección podría ser dolorosa y el medicamento puede no actuar.

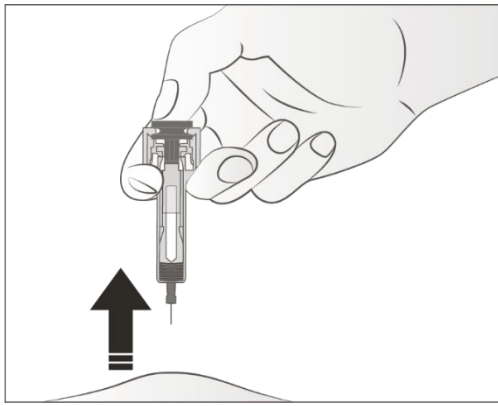
- Después mantenga la jeringa en posición y suelte el pliegue de piel.
- Inyecte lentamente todo el medicamento empujando lentamente el émbolo hasta el fondo (**ver Figura I**)
- Debe presionar el émbolo hasta el fondo para asegurarse que se administra toda la dosis de medicamento y para asegurarse que los clips de activación del protector de la jeringa están completamente empujados hacia el lateral. Si el émbolo no está presionado completamente, el protector de la aguja no se extenderá para cubrir la aguja cuando se retire. Si la aguja no está cubierta, proceda con cuidado, y coloque la jeringa en el contenedor para objetos punzantes para evitar el daño con la aguja.

Figura I



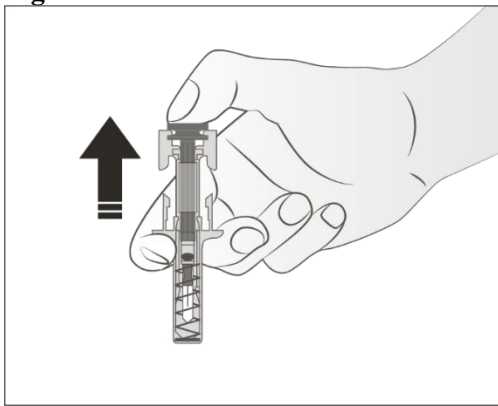
- Una vez que el émbolo esté presionado hasta el fondo, manténgalo presionado para asegurarse que todo el medicamento se inyecta antes de retirar la aguja de la piel.
- Mantenga pulsado el émbolo mientras saca la aguja de la piel en el mismo ángulo que lo insertó. (**ver Figura J**).
- Si después de insertar la aguja no puede presionar el émbolo, debe eliminar la jeringa precargada en un contenedor para objetos punzantes y utilizar una nueva jeringa precargada (empezando de nuevo desde el paso 2). Si todavía tiene dificultad, deberá consultar a su profesional sanitario.

Figura J



- Una vez que se retire completamente la aguja de la piel, usted puede soltar el émbolo, permitiendo que el protector de la aguja proteja la aguja. (ver **Figura K**).

Figura K

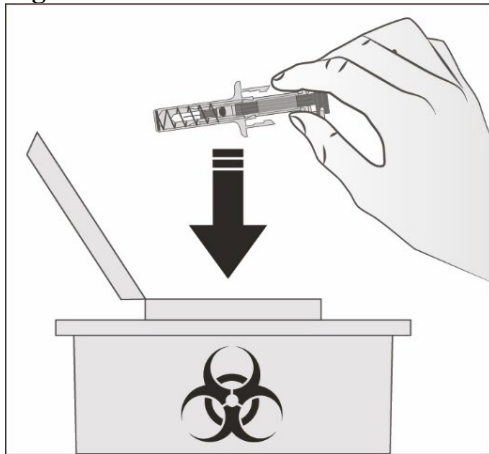


- Si observa gotas de sangre en el lugar de la inyección, puede presionar el lugar de la inyección con un algodón estéril o una gasa durante aproximadamente 10 segundos.
- No frote en el lugar de la inyección.
- Anote la fecha, la hora y la parte específica del cuerpo donde se inyectó. También puede ser útil anotar cualquier pregunta o inquietud que tenga sobre la inyección para que pueda consultarla con su proveedor de atención médica.

Paso 7. Eliminación de la jeringa

- No intente volver a tapar su jeringa.
- Tire las jeringas utilizadas en un contenedor para objetos punzantes. Pregunte a su médico o farmacéutico para obtener información sobre dónde puede conseguir un contenedor para “objetos punzantes” o qué otro tipo de recipiente resistente a pinchazos puede utilizar para una eliminación segura de sus jeringas utilizadas, si no tiene ninguno. (ver **Figura L**).

Figura L



Hable con su profesional sanitario para obtener instrucciones sobre la mejor forma de deshacerse de las jeringas utilizadas. Puede existir normativa nacional sobre cómo deshacerse de jeringas usadas.

No tire jeringas utilizadas o el contenedor para objetos punzantes en la basura de su casa y no las recicle.

- Elimine el recipiente lleno según le indique su médico o farmacéutico.
- Mantenga siempre el contenedor para objetos punzantes fuera de la vista y del alcance de los niños.

Consejo para el paciente relacionado con las reacciones de hipersensibilidad (también conocidas como anafilaxia, si son graves)

Si usted desarrolla síntomas, tales como, pero no limitados a, erupción cutánea, picazón, escalofríos, inflamación de la cara, labios, lengua o garganta, dolor en el pecho, sibilancias, dificultad para respirar o tragar o sensación de mareo o desmayo en cualquier momento fuera de la clínica, durante o después de la inyección de Tuyory, usted debe buscar atención médica de urgencia inmediatamente.

Consejo para el paciente relacionado con un reconocimiento y tratamiento temprano para limitar el riesgo de infecciones graves

Esté alerta de los primeros signos de infección tales como:

- •Dolores corporales, fiebre, escalofríos.
- •Tos, malestar /opresión en el pecho, falta de aliento.
- •Enrojecimiento, calor, inflamación inusual de la piel o las articulaciones.
- •Dolor abdominal/sensibilidad y/o cambios en la función intestinal.

Llame a su médico y busque atención médica sin dilación si piensa que puede estar desarrollando una infección.

Si tiene alguna preocupación o pregunta sobre su jeringa, contacte con su médico o farmacéutico para recibir ayuda.

▼ 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.

Prospecto: información para el usuario

Tuyory 162 mg/ml solución para inyección en pluma precargada tocilizumab

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar 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 de recibir Tuyory y durante el tratamiento con Tuyory.

Contenido del prospecto

1. Qué es Tuyory y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Tuyory
3. Cómo usar Tuyory
4. Posibles efectos adversos
5. Cómo almacenar Tuyory
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Tuyory y para qué se utiliza

Tuyory 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.

Tuyory se utiliza para tratar:

- **adultos con artritis reumatoide activa (AR) de moderada a grave**, que es una enfermedad autoinmune, si los tratamientos previos no han funcionado bien.
- **adultos con artritis reumatoide (AR) grave, activa y progresiva**, que no han sido previamente tratados con metotrexato.

Tuyory ayuda a reducir los síntomas de la AR tales como el dolor y la hinchazón en sus articulaciones y puede también mejorar así su rendimiento en las tareas diarias. Tuyory ha demostrado disminuir la progresión del daño en el cartílago y los huesos de sus articulaciones causados por la enfermedad y mejorar su capacidad para realizar sus actividades diarias.

Tuyory normalmente se utiliza en combinación con otro medicamento para la AR llamado metotrexato. Sin embargo, Tuyory se le puede administrar solo, si su médico determina que el metotrexato no es adecuado.

- **adultos con una enfermedad de las arterias llamada arteritis de células gigantes (ACG)**, causada por la inflamación de las arterias más grandes del cuerpo, especialmente aquellas que

suministran sangre a la cabeza y al cuello. Los síntomas pueden incluir dolor de cabeza, fatiga y dolor en la mandíbula. Los efectos pueden incluir derrames cerebrales y ceguera.

Tuyory puede reducir el dolor e hinchazón de las arterias y venas de cabeza, cuello y brazos.

La ACG se trata a menudo con medicamentos llamados esteroides. Por lo general son eficaces, pero pueden tener efectos secundarios si se usan a dosis altas durante mucho tiempo. La reducción de la dosis de esteroides también puede conducir a un brote de ACG. La adición de Tuyory al tratamiento hace que el tiempo de uso de los esteroides pueda ser más corto, mientras que siguen controlando la ACG.

- **niños y adolescentes, de 1 año de edad y mayores con *artritis idiopática juvenil sistémica (AIJs) activa***, una enfermedad inflamatoria que causa dolor e hinchazón en una o más articulaciones, así como fiebre y erupción cutánea.

Tuyory se utiliza para mejorar los síntomas de la AIJs. Se puede administrar en combinación con metotrexato o solo.

- **niños y adolescentes, de 2 años de edad en adelante, con *artritis idiopática juvenil poliarticular activa (AIJp)***. Ésta es una enfermedad inflamatoria que causa dolor e hinchazón en una o más articulaciones.

Tuyory se utiliza para mejorar los síntomas de la AIJp. Se puede administrar en combinación con metotrexato o solo.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Tuyory

No se le administrará Tuyory

- si usted o un niño (si él es el paciente al que cuida) es alérgico al tocilizumab o a alguno de los demás componentes de este medicamento (enumerados en la sección 6).
- si tiene usted o un niño (si él es el paciente al que cuida) una infección activa grave.

Si le sucede algo de esto, consulte con el médico. No utilice Tuyory.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de empezar a recibir Tuyory.

- Si experimenta **reacciones alérgicas** como sensación de opresión torácica, sibilancias, mareos o aturdimiento intenso, hinchazón de los labios, lengua, cara o erupción cutánea, ronchas o picor durante o después de la inyección, **informe a su médico inmediatamente**.
- Si ha experimentado algún síntoma de reacción alérgica después de la administración de Tuyory, **no tome la siguiente dosis hasta** haber informado a su médico y que su médico le haya indicado que tome la siguiente dosis.
- Si tiene cualquier tipo de **infección**, ya sea de evolución corta o larga, o si contrae infecciones a menudo. **Informe inmediatamente a su médico** si se encuentra mal. Tuyory 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 Tuyory. Informe a su médico inmediatamente si los síntomas de tuberculosis (tos persistente, pérdida de peso, malestar general, febrícula), o cualquier otra infección aparecen durante o después del tratamiento.
- Si ha tenido **úlceras intestinales o diverticulitis**, informe a su médico. Los síntomas incluirían dolor

abdominal y cambios inexplicables en los hábitos intestinales con fiebre.

- Si tiene **enfermedad hepática**, informe a su médico. Antes de usar Tuyory, su médico le realizará un análisis de sangre para medir su función hepática.
- **Si algún paciente ha sido vacunado recientemente**, o tiene previsto vacunarse, informe a su médico. Todos los pacientes deben estar al día con su calendario de vacunación antes de comenzar el tratamiento con Tuyory. Determinados tipos de vacunas no deben administrarse mientras reciba Tuyory.
- Si tiene **cáncer**, avise a su médico. Su médico tendrá que decidir si puede seguir recibiendo tratamiento con Tuyory.
- 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 Tuyory.
- 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 Tuyory, para determinar si tiene un recuento bajo de glóbulos blancos sanguíneos, un recuento bajo de plaquetas o elevación de las enzimas hepáticas.

Niños y adolescentes

No se recomienda Tuyory subcutáneo en niños menores de 1 año de edad.

Tuyory no debe administrarse a niños con AIJs con un peso inferior a 10 kg.

Si un niño tiene un historial de **síndrome de activación de macrófagos** (activación y proliferación incontrolada de células sanguíneas específicas), informe a su médico. Su médico deberá decidir si aún se le puede administrar Tuyory.

Otros medicamentos y Tuyory

Informe a su médico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tomar cualquier otro medicamento (o si lo está tomando su hijo, en caso de que sea él el paciente). Esto incluye los medicamentos obtenidos sin receta médica.

Esto se debe a que Tuyory puede afectar a la forma en la que actúan algunos medicamentos, y puede necesitarse un ajuste de dosis. **Informe a su médico** si ha utilizado medicamentos que contienen cualquiera de estas sustancias activas:

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

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

Embarazo, lactancia y fertilidad

Tuyory no se debe utilizar durante el embarazo, salvo que sea claramente necesario. Hable con su médico si está embarazada, cree que pudiera estarlo, o tiene previsto quedarse embarazada.

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

Interrumpa la lactancia si comienza el tratamiento con Tuyory, y consulte con su médico. Antes de reiniciar la lactancia deben haber pasado al menos 3 meses desde su último tratamiento con Tuyory. Se desconoce si Tuyory pasa a la leche materna.

Conducción y uso de máquinas

Este medicamento puede producir mareos, si usted se siente mareado, no conduzca ni utilice máquinas.

Tuyory contiene polisorbato

Este medicamento contiene 0,27 mg de polisorbato 80 (E 433) en cada pluma precargada con 162 mg/0,9 ml, que equivale a 0,3 mg/ml. Los polisorbatos pueden causar reacciones alérgicas. Informe a su médico si usted o su hijo tiene alguna alergia conocida.

3. Cómo usar Tuyory

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico, farmacéutico o enfermero. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico, farmacéutico o enfermero.

El tratamiento lo debe recetar un profesional sanitario con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de la AR, AIJs, AIJp o ACG.

La dosis recomendada

La dosis para los adultos con AR y ACG es de 162 mg (el contenido de una pluma precargada) administrada una vez por semana.

Uso en niños y adolescentes con AIJs (de 1 año de edad en adelante)

La dosis habitual de Tuyory depende del peso del paciente.

- Si el paciente pesa **menos de 30 kg**: la dosis es de 162 mg (el contenido de 1 pluma precargada), una vez cada 2 semanas
- Si el paciente pesa **30 kg o más**: la dosis es de 162 mg (el contenido de 1 pluma precargada), una vez cada semana.

Uso en niños y adolescentes con AIJp (de 2 años de edad en adelante)

La dosis habitual de Tuyory depende del peso del paciente.

- Si el paciente pesa **menos de 30 kg**: la dosis es de 162 mg (el contenido de 1 pluma precargada), una vez cada 3 semanas.
- Si el paciente pesa **30 kg o más**: la dosis es de 162 mg (el contenido de 1 pluma precargada), una vez cada 2 semanas.

Tuyory se administra mediante inyección debajo de la piel (*subcutáneamente*). Al inicio, su médico o enfermero puede inyectarle Tuyory. Sin embargo, su médico puede decidir que usted mismo se inyecte Tuyory. En este caso usted recibirá formación de cómo autoinyectarse Tuyory. Los padres y cuidadores recibirán instrucciones sobre cómo inyectar Tuyory a los pacientes que no pueden inyectarse por sí mismos, como los niños.

No utilice el medicamento si está turbio o contiene partículas, si tiene cualquier color que no sea incoloro a amarillento, o si alguna parte de la pluma precargada parece estar dañada.

Después de retirar el tapón, la inyección debe iniciarse en un plazo de **5 minutos** (véase la sección 5 del prospecto).

Hable con su médico si tiene alguna pregunta sobre como autoadministrarse una inyección o al niño que cuida. **Al final de este prospecto usted encontrará “instrucciones de administración” detalladas.**

Si se le administra más Tuyory del que debe

Como Tuyory se administra en una pluma precargada, es poco probable que se le administre demasiado. Sin embargo, si le preocupa, hable con su médico, farmacéutico o enfermero.

Si un adulto con AR y ACG o un niño o adolescente con AIJs perdió u olvidó una dosis

Es muy importante usar Tuyory exactamente como lo prescribe su médico. Mantenga el registro de su próxima dosis.

- Si usted olvida su dosis semanal dentro de los 7 días, tome su dosis en el próximo día programado.
- Si usted se olvida de su dosis de cada dos semanas dentro de los 7 días, inyecte una dosis tan pronto como se acuerde y administre su siguiente dosis según su calendario habitual.
- Si usted olvida su dosis durante 7 días o más, o no está seguro de cuándo inyectarse Tuyory, llame a su médico o farmacéutico.

Si un niño o adolescente con AIJp perdió u olvidó una dosis

Es muy importante usar Tuyory exactamente como lo prescribe el médico. Mantenga el registro de la próxima dosis.

- Si olvida una dosis dentro de los 7 días, inyecte una dosis tan pronto como se acuerde y administre la siguiente dosis según su calendario habitual.
- Si olvida una dosis durante 7 días o más, o no está seguro de cuándo inyectarse Tuyory, llame al médico o al farmacéutico.

Si interrumpe el tratamiento con Tuyory

No debe detener el tratamiento con Tuyory sin consultárselo a su médico previamente.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Los efectos adversos pueden ocurrir hasta al menos 3 meses después de su última dosis de Tuyory.

Posibles efectos adversos graves:

Consulte con su médico inmediatamente si experimenta alguno de los siguientes efectos adversos:

Estos son frecuentes: Pueden afectar hasta a 1 de cada 10 pacientes

Reacciones alérgicas durante o después de la inyección:

- dificultad para respirar, opresión torácica o aturdimiento
- erupción cutánea, picor, ronchas, hinchazón de los labios, lengua o cara

Signos de infecciones graves:

- fiebre y escalofríos
- ampollas en la boca o la piel
- dolor de estómago

Signos y síntomas de toxicidad hepática

Pueden afectar hasta a 1 de cada 1.000 pacientes

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

Lista de otros posibles efectos adversos

Si nota alguno de estos síntomas, avise a su médico **lo antes posible**.

Efectos adversos muy frecuentes:

Pueden afectar a 1 de cada 10 pacientes

- infecciones de las vías respiratorias superiores, con síntomas típicos como tos, congestión nasal, moqueo, dolor de garganta y dolor de cabeza
- niveles altos de grasa en sangre (colesterol)
- reacciones en el lugar de la inyección

Efectos adversos frecuentes:

Pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes

- infección de pulmón (neumonía)
- herpes (herpes zoster)
- calenturas (herpes simple oral), ampollas
- infecciones en la piel (celulitis), a veces con fiebre y escalofríos
- erupción y picor, urticaria
- reacciones alérgicas (hipersensibilidad)
- infección ocular (conjuntivitis)
- dolor de cabeza, mareos, hipertensión
- úlceras en la boca, dolor de estómago
- retención de líquido (edema) en la parte inferior de las piernas, aumento de peso
- tos, respiración entrecortada
- recuentos bajos de los glóbulos blancos en análisis de sangre (neutropenia, leucopenia)
- pruebas de función hepática alteradas (elevación de las transaminasas)
- aumento de la bilirrubina medido mediante análisis de sangre
- niveles bajos de fibrinógeno en sangre (proteína involucrada en la coagulación de la sangre)

Efectos adversos poco frecuentes:

Pueden afectar hasta 1 de cada 100 pacientes

- diverticulitis (fiebre, náuseas, diarrea, estreñimiento, dolor de estómago)
- zonas hinchadas y rojas en la boca
- grasas elevadas en la sangre (triglicéridos)
- úlceras estomacales
- piedras en el riñón
- hipotiroidismo

Efectos adversos raros:

Pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 pacientes

- síndrome de Stevens-Johnson (erupción cutánea, que puede dar lugar a ampollas y descamación grave de la piel)
- reacciones alérgicas mortales (anafilaxia)
- inflamación del hígado (hepatitis), ictericia

Efectos adversos muy raros:

Pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 pacientes

- recuento bajo de glóbulos blancos, glóbulos rojos y plaquetas en los análisis de sangre
- fallo hepático

Efectos adversos en niños y adolescentes con AIJs o AIJp

En niños y adolescentes con AIJs o AIJp los efectos adversos son en general, similares a los de los adultos. Algunos efectos adversos se observan con mayor frecuencia en niños y adolescentes: inflamación de nariz y garganta, dolor de cabeza, náuseas y disminución del recuento de glóbulos

blancos.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Tuyory

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta de la pluma precargada y en la caja después de EXP. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en nevera (entre 2 °C – 8 °C). No congelar. Una vez fuera de la nevera, la pluma precargada se puede conservar hasta 2 semanas a una temperatura igual o inferior a 30 °C.

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

No utilice este medicamento si observa que está turbio o contiene partículas, es de algún color distinto a incoloro y ligeramente amarillento, o alguna parte de la pluma precargada aparece dañada.

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

Si después de insertar la aguja no se puede presionar el émbolo de la pluma, se **debe eliminar** la pluma precargada en un contenedor especial para objetos punzantes y se debe utilizar otra nueva.

No tire ningún medicamento por el desagüe ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo desechar los medicamentos que ya no utilice. Estas medidas ayudarán a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Tuyory

- El principio activo es tocilizumab.
Cada pluma precargada contiene 162 mg de tocilizumab en 0,9 ml.
- Los demás componentes son L-histidina, monohidrocloruro de L-histidina monohidrato, L-valina, L-metionina, Polisorbato 80 (E 433) y ácido fosfórico concentrado (para ajuste de pH), hidróxido sódico (para ajuste de pH) y agua para inyección (ver sección 2 “Tuyory contiene polisorbato”).

Aspecto del producto y contenido del envase

Tuyory es una solución para inyección. La solución es incolora a ligeramente amarillenta.

Tuyory es suministrado en plumas precargadas de 0,9 ml que contienen 162 mg de tocilizumab solución para inyección.

Cada envase contiene 4 plumas precargadas. El envase múltiple contiene 12 (3 envases de 4) plumas precargadas.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21.
1103 Budapest
Hungria

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

Fecha de la última revisión de este prospecto

Otras fuentes de información

También se puede obtener información detallada y actualizada sobre este producto y los últimos materiales educativos aprobados para pacientes escaneando el código QR que se incluye a continuación o el embalaje exterior con un teléfono inteligente. La misma información también está disponible en la siguiente URL:

www.tuyoryinfo.com

Código QR que se incluirá

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

¿Qué necesito saber para utilizar de forma segura mi pluma precargada (ACTPluma) de Tuyory?

Lea y siga las instrucciones de uso que se adjuntan con la pluma precargada de Tuyory antes de que utilice la pluma precargada y cada vez que su médico le vuelva a prescribir esta medicación. Su profesional sanitario le mostrará cómo usar adecuadamente la pluma precargada de Tuyory antes de que la utilice por primera vez.

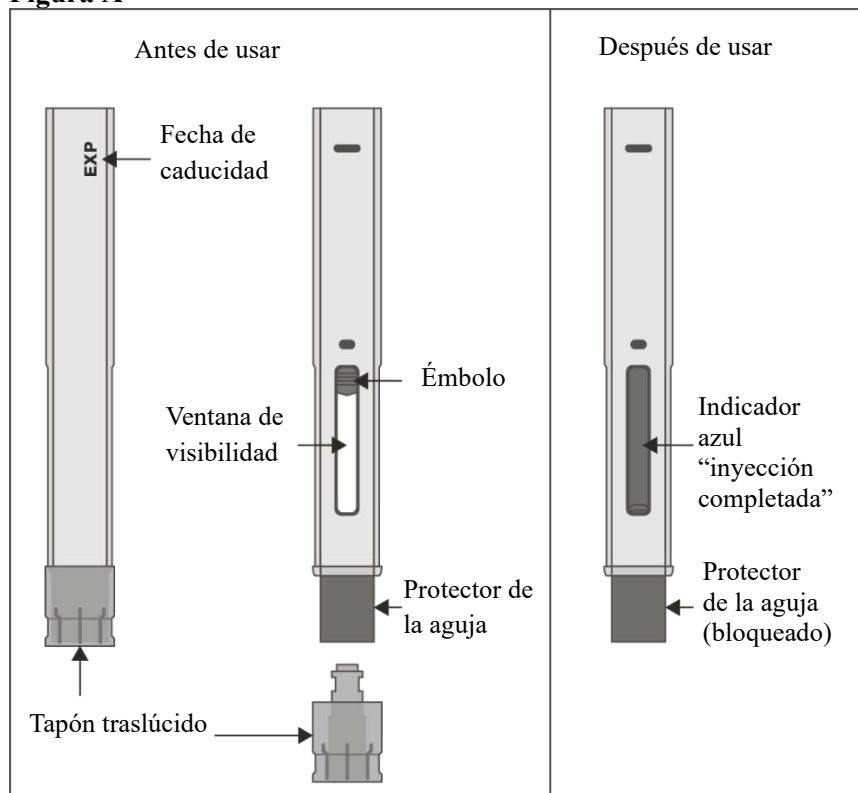
Información importante: Conservar las plumas precargadas no utilizadas en el embalaje original y en la nevera a una temperatura de entre 2 °C y 8 °C. **No congelar.** Una vez fuera de la nevera, la pluma precargada se puede conservar hasta un tiempo total de 2 semanas a una temperatura igual o inferior a 30 °C.

Mantenga siempre las plumas precargadas en el embalaje exterior para protegerlas de la luz y la humedad.

- **No retire el tapón de la pluma precargada hasta que esté preparado para la inyección de Tuyory.**
- **No intente desmontar la pluma en ningún momento.**
- **No reutilice la misma pluma precargada.**
- **No inyecte la pluma precargada a través de ropa que cubra su piel.**
- **No deje la pluma precargada sin vigilancia.**
- **Mantenga la pluma fuera del alcance de los niños.**

Partes de la pluma precargada de Tuyory (ver Figura A).

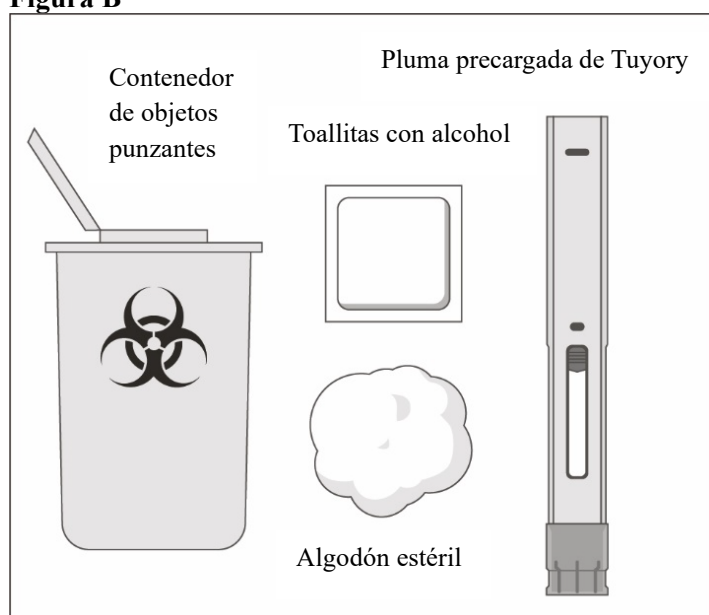
Figura A



Utensilios necesarios para preparar la inyección con su pluma precargada de Tuyory (ver Figura B):

- 1 pluma precargada de Tuyory
- 1 toallita impregnada en alcohol
- 1 algodón estéril o una gasa
- 1 contenedor para objetos punzantes o recipiente resistente a pinchazos para la eliminación segura del tapón de la pluma precargada y de la pluma precargada utilizada (ver **Paso 4 “Eliminación de la pluma precargada”**)

Figura B



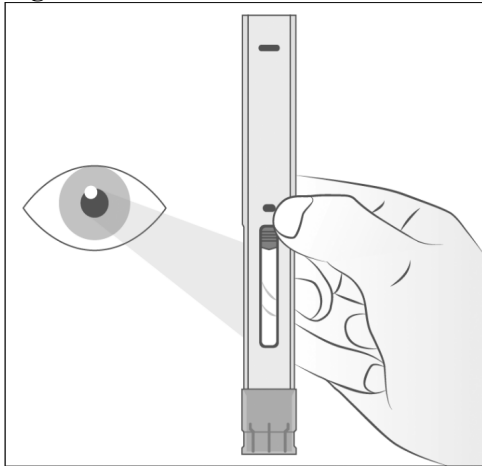
Paso 1. Preparación para una inyección de Tuyory

Busque un lugar cómodo para trabajar con una superficie limpia y plana. Saque de la nevera la caja con la pluma precargada.

- Si abre la caja por primera vez, compruebe que esté correctamente sellada. No utilice la pluma precargada si la caja parece haber sido abierta previamente.
- Compruebe que la caja del bolígrafo precargado no esté dañada. No utilice el bolígrafo precargado Tuyory si la caja parece estar dañada.
- **Compruebe la fecha de caducidad de la pluma precargada de Tuyory (ver Figura A).** No utilice la pluma precargada si la fecha de caducidad ha pasado, ya que su uso puede no ser seguro.
- Abra la caja y saque 1 pluma precargada Tuyory de un solo uso.
- Vuelva a introducir en la nevera cualquier pluma precargada sobrante.
- **Compruebe la fecha de caducidad del autoinyector precargado Tuyory (véase la figura A).** No lo utilice si ha caducado, ya que podría no ser seguro. Si ha caducado, deseche el autoinyector precargado de forma segura en un contenedor para objetos punzantes y consiga uno nuevo.
- Compruebe que la pluma precargada no está dañada. No utilice la pluma precargada si parece estar dañada o si accidentalmente se le ha caído la pluma precargada.
- **No** utilice la pluma precargada si le falta el tapón o si este no está bien colocado.
- Coloque la pluma precargada sobre una superficie limpia y plana y deje la pluma precargada para que se temple durante 45 minutos y alcance la temperatura ambiente. Si la pluma precargada no alcanza la temperatura ambiente podría resultar una inyección incómoda y podría hacer que se prolongara el tiempo de inyección.
- **No** acelere el proceso de atemperamiento de ninguna manera, como por ejemplo usando el microondas o introduciendo la pluma precargada en agua caliente.

- **No** deje la pluma precargada bajo la luz solar directa para que se temple.
- **No retire el tapón mientras deja que su pluma precargada Tuyory alcance la temperatura ambiente.**
- Sujete el bolígrafo precargado Tuyory con el capuchón apuntando hacia abajo (**véase la figura C**).

Figura C



- Inspeccionar la ventana de visibilidad de la pluma. Comprobar el líquido de la pluma precargada de Tuyory (**ver Figura C**). El líquido debe ser transparente e incoloro tirando a ligeramente amarillento. **No** inyecte Tuyory si el líquido está turbio, descolorido o contiene grumos o partículas, ya que su uso puede no ser seguro. Elimine la pluma precargada de forma segura en un contenedor de objetos punzantes y obtenga uno nuevo.
- Lave sus manos con agua y jabón.

Paso 2. Elija y prepare el lugar de inyección

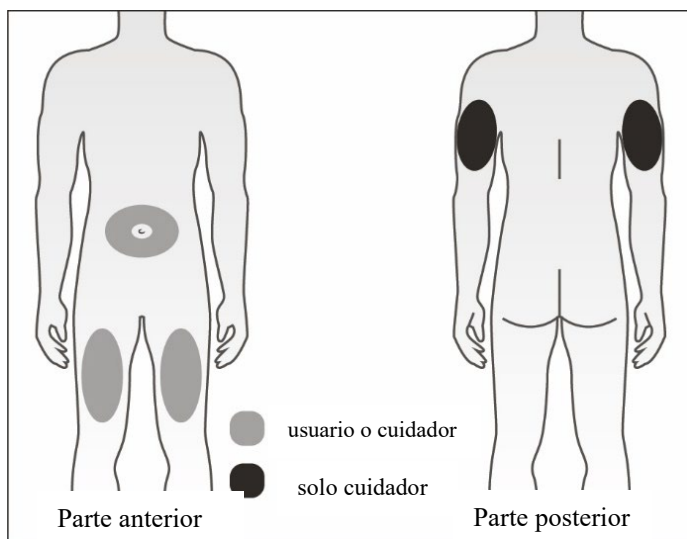
Elija un lugar de inyección

- Las zonas recomendadas para la inyección son la parte delantera de los muslos o el abdomen excepto en la zona de cinco centímetros inmediatamente circundante del ombligo (**ver Figura D**).
- Si un cuidador le administra la inyección, también se puede utilizar la cara externa de la parte superior de los brazos. **No** intente inyectarse en la zona superior del brazo usted mismo (**ver Figura D**).

Rote el lugar de inyección

- Elija un lugar diferente de inyección para cada nueva inyección al menos 2,5 cm de la zona de la última inyección.
- **No** lo inyecte en lunares, cicatrices, moratones, o en zonas donde la piel esté sensible, roja, dura o no intacta.

Figura D



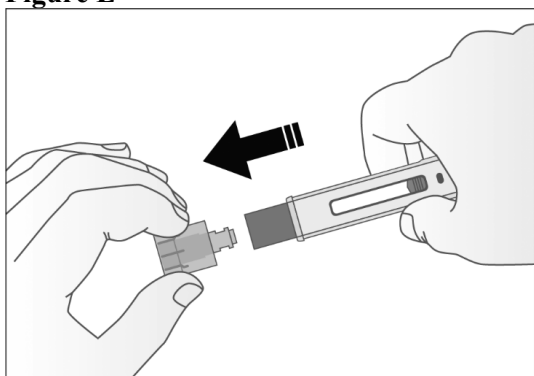
Prepare el lugar de inyección

- Limpie la zona de la inyección con una toallita impregnada en alcohol con movimiento circular y deje secar al aire para reducir la probabilidad de infección. **No** toque el área limpia de nuevo antes de la inyección.
- **No** abanigue ni sople en la zona limpia.

Paso 3. Inyectar Tuyory

- Coja la pluma precargada de Tuyory firmemente con una mano. Gire y retire el tapón con la otra mano (**ver Figura E**).
- **No** gire el tapón. Retire el tapón de la pluma precargada tirando de ella hacia arriba.
- Si no puede retirar el tapón deberá solicitar ayuda a su cuidador o contactar con su profesional sanitario.

Figure E



Important: Do not touch the needle shield which is located at the tip of the pre-filled pen (donde sale la aguja) (see Figure A).

- Tire el tapón en el contenedor para objetos punzantes.
- Tras retirar el tapón, la pluma precargada está preparada para su uso. Si la pluma precargada no se usa en los 3 minutos siguientes a la retirada del tapón, la pluma precargada se debe tirar en el contenedor de objetos punzantes y se debe usar una nueva pluma precargada.
- Nunca vuelva a colocar el tapón tras haberlo retirado.
- Sujete cómodamente la pluma precargada por la parte superior con una mano, de modo que

- pueda ver el área de la ventana de visibilidad de la pluma precargada.
- Use la otra mano para pellizcar suavemente el área de la piel que limpió, para preparar un lugar firme para la inyección (ver **Figura F**). La pluma precargada requiere un sitio de inyección firme para ser activada adecuadamente.

Figura F

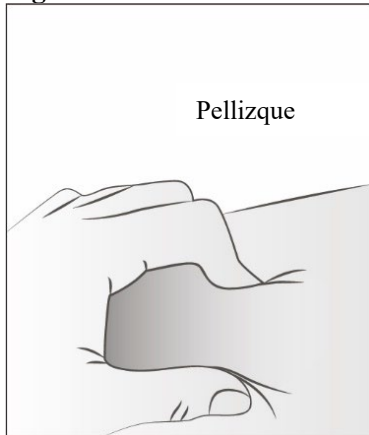
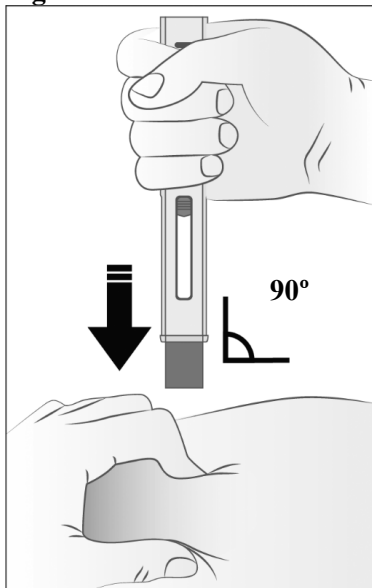
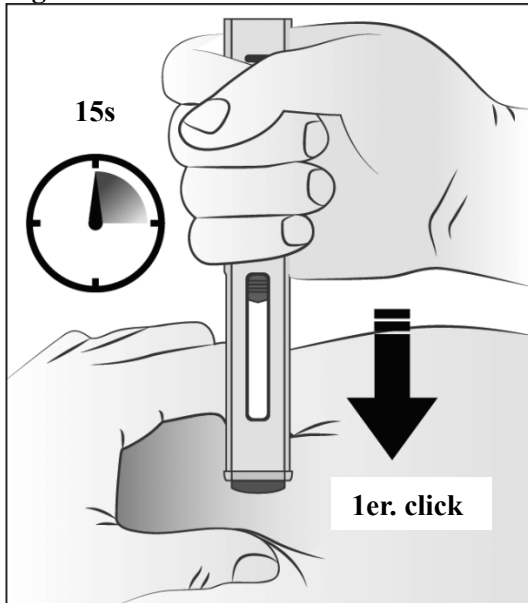


Figura G



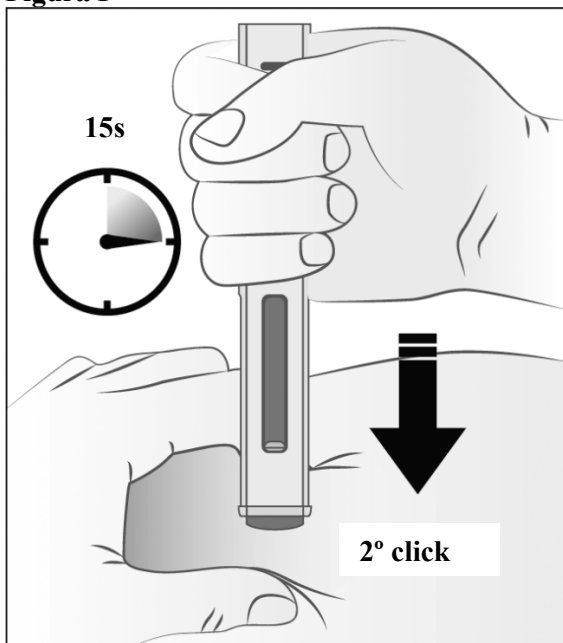
- Pellizcar la piel es importante para asegurar que usted inyecta bajo su piel (en el tejido graso) pero no más profundamente (en el músculo). La inyección en el músculo puede causar que la inyección se sienta incómoda.
- Disponga el protector de la aguja de la pluma precargada en un ángulo de 90° con respecto al pliegue en su piel (ver **Figura G**).
- Es importante elegir el ángulo correcto para asegurarse que el medicamento se libera debajo de la piel (en el tejido graso), de lo contrario la inyección podría ser dolorosa y el medicamento puede no actuar.
- Mantenga presionado firmemente el protector de la aguja en un ángulo de 90° contra la piel pellizcada para comenzar la inyección. Un primer «clic» indica el inicio de la inyección. (ver **figura H**)

Figura H



- Continúe pellizcando la piel mientras mantiene la pluma precargada en su sitio.
- **No** mueva, incline, gire ni rote la pluma precargada durante la inyección.
- **No** cambie el ángulo de inyección una vez que la aguja se haya insertado en la piel. Cambiar el ángulo puede hacer que la aguja se doble o se rompa. Una aguja doblada o rota puede quedar atascada en el cuerpo o permanecer completamente debajo de la piel.
- Mantenga la pluma precargada firmemente contra la piel hasta que se produzca el segundo «clic» y el indicador azul deje de moverse y llene completamente la ventana de visualización. (**ver la figura I**)
- Compruebe que la ventana de visualización se ha llenado con el indicador azul antes de levantar la pluma de la piel.
- Retire la pluma precargada de la piel en un ángulo de 90°. No incline la pluma precargada durante la extracción. (**ver la figura J**)
- La inyección puede tardar hasta **15 segundos**.

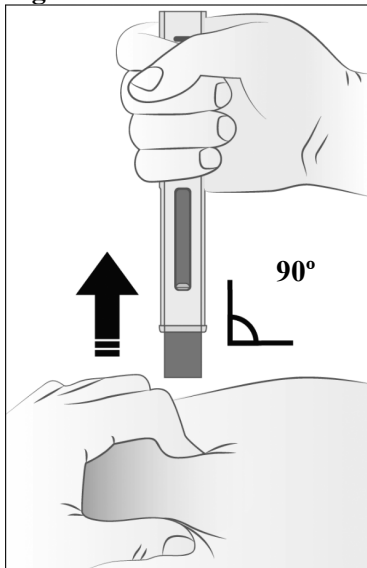
Figura I



La inyección ha finalizado. La aguja permanece oculta por el protector, que proporciona protección contra lesiones por pinchazos.

- Si el indicador azul no llena el área de la ventana, entonces:
 - Es posible que el protector de la aguja no se haya bloqueado. No toque el protector de la aguja de la pluma precargada, ya que podría pincharse con la aguja. Si la aguja no está cubierta, coloque con cuidado la pluma precargada en el contenedor de objetos punzantes para evitar cualquier lesión con la aguja.
 - Es posible que no haya recibido la dosis completa de Tuyory. No intente reutilizar la pluma precargada. No repita la inyección con otra pluma precargada. Llame a su proveedor de atención médica para obtener ayuda.

Figura J



Después de la inyección

- Puede haber un poco de sangrado en el lugar de la inyección. Puede presionar un algodón o gasa sobre el lugar de la inyección.
- **No** frote el sitio de inyección.
- Si es necesario, puede cubrir el sitio de la inyección con un vendaje pequeño.

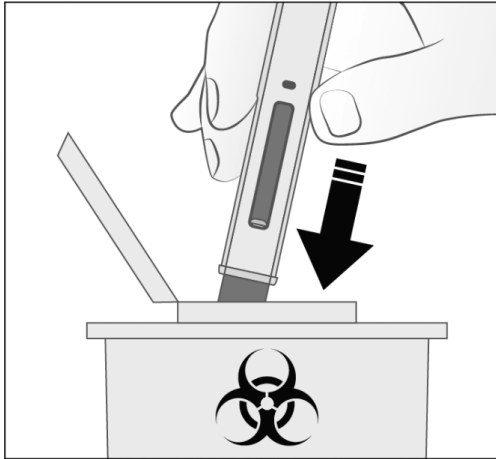
Paso 4. Deseche la pluma precargada

- No debe reutilizar la pluma precargada de Tuyory.
- Coloque la pluma precargada usada en su contenedor de objetos punzantes (ver "**¿Cómo debe eliminar las plumas precargadas usadas?**").
- **No** vuelva a colocar la tapa en la pluma precargada.
- **Si otra persona le administra la inyección, esta persona también debe tener cuidado al retirar la pluma precargada y desecharla para evitar lesiones por pinchazos accidentales e infecciones.**

¿Cómo debe eliminar las plumas precargadas usadas?

- Ponga su pluma precargada de Tuyory usada y el tapón verde en un contenedor de objetos punzantes inmediatamente después de su uso (ver **Figura K**).
- **No deseche (elimine) la pluma precargada y el tapón verde en la basura doméstica y no la recicle.**

Figura K



- Elimine el recipiente lleno según le indique su médico o farmacéutico.
- Mantenga siempre el contenedor para objetos punzantes fuera de la vista y del alcance de los niños.

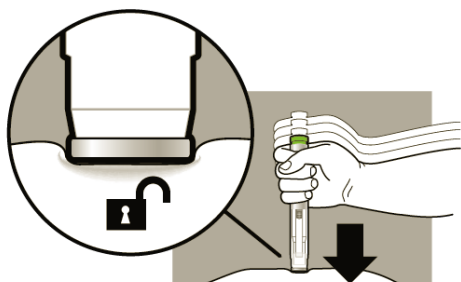
Mantenga la pluma precargada de Tuyory y el contenedor para objetos punzantes fuera de la vista y el alcance de los niños. Apunte su inyección

- Escriba la fecha, hora y el lugar específico de su cuerpo donde usted mismo se autoinyectó. También puede ser útil escribir cualquier pregunta o preocupación sobre la inyección para que pueda consultar a su profesional sanitario.

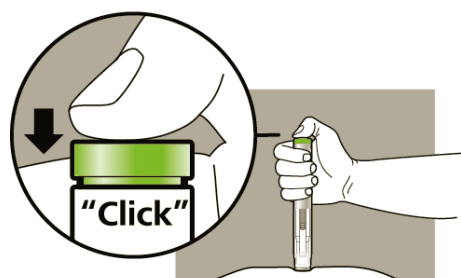
Si tiene alguna pregunta o preocupación sobre su pluma precargada de Tuyory, consulte con su profesional sanitario familiarizado con Tuyory.

Estos pictogramas se muestran en la parte izquierda del prospecto impreso

- 1** Presione contra la piel para desbloquear. **No presione** el botón verde todavía.



2



Consulte las instrucciones de uso