



Actemra® (tocilizumab)

Folleto dirigido a los Profesionales de la Salud para las siguientes indicaciones:

- Artritis Reumatoidea (intravenoso y subcutáneo)
- Arteritis de Células Gigantes (subcutáneo)
- Artritis Idiopática Juvenil Poliarticular (AIJp) (intravenoso y subcutáneo)
- Artritis Idiopática Juvenil Sistémica (AIJs) (intravenoso y subcutáneo)

Este folleto del Profesional de la Salud es un requisito de la autorización de la comercialización del producto Actemra® y contiene información importante de seguridad que debe conocer antes y durante el tratamiento con Actemra®. Este folleto del Profesional de la Salud debe leerse junto con el Prospecto* y la Guía de dosificación de Actemra® que se proporciona con este documento (y también está disponible en la sección “Productos – Plan de Manejo de Riesgos” dentro de www.dialogoroche.com) ya que contiene información importante sobre Actemra® incluyendo instrucciones de uso.

1. OBJETIVO

Estos materiales describen recomendaciones para minimizar o prevenir riesgos importantes de Actemra® en pacientes con artritis reumatoidea, arteritis de células gigantes, artritis idiopática juvenil poliarticular y artritis idiopática juvenil sistémica.

Consulte el prospecto antes de prescribir, preparar o administrar Actemra®.

2. INFECCIONES SERIAS

Se han notificado casos de infecciones serias y en algunos casos mortales, en pacientes que reciben agentes inmunosupresores, incluyendo Actemra®. Informe a los pacientes y a sus padres o cuidadores de que Actemra® puede disminuir la resistencia del paciente frente a las infecciones.

Se debe advertir a los pacientes y a sus padres o cuidadores que **busquen inmediatamente atención médica** si aparecen signos o síntomas sugestivos de infección, para poder asegurar una evaluación rápida y un tratamiento adecuado.

El tratamiento con Actemra® no debe iniciarse en pacientes con infecciones activas o sospechadas. Actemra® puede disminuir los signos y síntomas de una infección aguda, retrasando el diagnóstico. Se deben implementar medidas oportunas y apropiadas para abordar las infecciones serias. Consulte la sección de Precauciones y Advertencias del prospecto para obtener detalles adicionales.

3. COMPLICACION DE LA DIVERTICULITIS (INCLUIDA LA PERFORACION GASTROINTESTINAL)

Informe a los pacientes y a los padres / cuidadores de los pacientes que algunos pacientes que han sido tratados con

Actemra® han tenido efectos secundarios serios en el estómago e intestino. **Instruya** a los pacientes y a los padres / cuidadores de los pacientes que **busquen atención médica inmediata** si aparecen signos o síntomas de dolor abdominal intenso y persistente, hemorragia y / o cambio inexplicable en los hábitos intestinales con fiebre, para garantizar una evaluación rápida y un tratamiento adecuado.

Actemra® se debe utilizar con precaución en pacientes con antecedentes de ulceración intestinal o diverticulitis que pueden estar asociados con perforación gastrointestinal. Consulte la sección de Precauciones y Advertencias del prospecto para obtener detalles adicionales.

4. **EL DIAGNOSTICO DE SAM EN LA AIJs**

El síndrome de activación macrofágica (SAM) es un trastorno serio potencialmente mortal que puede desarrollarse en pacientes con AIJs.

Actualmente no hay criterios de diagnóstico definitivos universalmente aceptados, aunque criterios preliminares se han publicado.^[1]

El diagnóstico diferencial de SAM es amplio debido a las anomalías variables y multisistémicas del trastorno y la naturaleza no específica de las características clínicas más prominentes, que incluyen fiebre, hepatoesplenomegalia y citopenia. Como resultado, lograr un diagnóstico clínico rápido a menudo es difícil. Otras características del SAM incluyen anomalías neurológicas y anomalías de laboratorio como la hipofibrinogenemia. El tratamiento exitoso de SAM se ha informado con ciclosporina y glucocorticoides.

La severidad y la naturaleza potencialmente mortal de esta complicación, junto con las frecuentes dificultades para lograr un diagnóstico rápido, requieren una vigilancia adecuada y un manejo cuidadoso de los pacientes con AIJs activo.

4.1 INHIBICION DE IL-6 Y SAM

Algunas de las características de laboratorio asociadas con la administración de Actemra® relacionadas con la inhibición de IL-6 son similares a algunas de las características de laboratorio asociadas con el diagnóstico de SAM (como una disminución en el recuento de leucocitos, recuento de neutrófilos, recuento de plaquetas, fibrinógeno sérico y tasa de eritrosedimentación, todo lo cual ocurre más notablemente dentro de la semana siguiente a la administración de Actemra®). Los niveles de ferritina con frecuencia disminuyen con la administración de Actemra®, pero a menudo aumentan con SAM y, por lo tanto, pueden ser un parámetro diferencial de laboratorio útil.

Los hallazgos clínicos característicos de SAM (disfunción del sistema nervioso central, hemorragia y hepatoesplenomegalia), si están presentes, son útiles para establecer el

diagnóstico de SAM en el contexto de la inhibición de IL-6. La experiencia clínica y el estado clínico del paciente, junto con el momento de las muestras de laboratorio en relación con la administración de Actemra®, deben guiar la interpretación de estos datos de laboratorio y su importancia potencial para hacer un diagnóstico de SAM.

[1] Ravelli A, et al. Guías de diagnóstico preliminares para el síndrome de activación macrofágica que complican la artritis idiopática juvenil sistémica. J Pediatr 2005; 146: 598–604.

En ensayos clínicos, Actemra® no se ha estudiado en pacientes durante un episodio activo de SAM.

5. **ANOMALIAS HEMATOLÓGICAS: TROMBOCITOPENIA Y EL RIESGO POTENCIAL DE SANGRADO Y/O NEUTROPENIA**

Se han producido disminuciones en los recuentos de neutrófilos y plaquetas después del tratamiento con Actemra® 8 mg / kg en combinación con MTX. Puede haber un mayor riesgo de neutropenia en pacientes que han sido tratados previamente con un antagonista del FNT. La neutropenia severa puede estar asociada con un mayor riesgo de infecciones serias, aunque no ha habido una asociación clara entre la disminución de los neutrófilos y la aparición de infecciones serias en los estudios clínicos con Actemra® hasta la fecha.

En pacientes no tratados previamente con Actemra®, no se recomienda el inicio en pacientes con un recuento absoluto de neutrófilos (RAN) inferior a $2 \times 10^9/L$. Se debe tener precaución al considerar el inicio del tratamiento con Actemra® en pacientes con un recuento bajo de plaquetas (es decir, un recuento de plaquetas por debajo de $100 \times 10^3/\mu L$). En pacientes que desarrollan un RAN $<0.5 \times 10^9/L$ o un recuento de plaquetas $<50 \times 10^3/\mu L$, no se recomienda continuar el tratamiento.

Monitoreo:

- En pacientes con AR y ACG, los neutrófilos y las plaquetas deben monitorearse de 4 a 8 semanas después del inicio de la terapia y, posteriormente, de acuerdo con la práctica clínica estándar.
- En pacientes con AIJs y AIJp, los neutrófilos y las plaquetas deben monitorearse en el momento de la segunda infusión y, posteriormente, de acuerdo con la buena práctica clínica.

Se pueden encontrar recomendaciones adicionales para la neutropenia y la trombocitopenia en la sección Precauciones y Advertencias del prospecto.

Los detalles sobre la modificación de la dosis y el monitoreo adicional se pueden encontrar en la sección Posología y formas de administración del prospecto.

6. **HEPATOTOXICIDAD**

Se han informado comúnmente elevaciones transitorias o intermitentes leves y moderadas de las transaminasas hepáticas con el tratamiento con Actemra® (ver sección Reacciones Adversas del prospecto). Se observó una mayor frecuencia de estas elevaciones cuando se usaron fármacos potencialmente hepatotóxicos (por ejemplo, MTX) en combinación con Actemra®. Cuando esté clínicamente indicado, se deben considerar otras pruebas de función hepática, incluida la bilirrubina.

Se han observado lesiones hepáticas serias inducidas por fármacos, incluida insuficiencia hepática aguda, hepatitis e ictericia, con Actemra® (ver sección Reacciones Adversas del prospecto). Se produjeron lesiones hepáticas serias entre 2 semanas y más de 5 años después del inicio de Actemra®. Se han informado casos de insuficiencia hepática que resulta en trasplante hepático.

Se debe tener precaución al considerar el inicio del tratamiento con Actemra® en pacientes con ALT elevada o $AST > 1.5 \times LSN$. En pacientes con ALT o AST basales $> 5 \times LSN$, no se recomienda el tratamiento.

Monitoreo:

- En pacientes con AR, ACG, AIJp y AIJs, ALT / AST debe controlarse cada 4 a 8 semanas durante los primeros 6 meses de tratamiento, seguido de cada 12 semanas a partir de entonces.
- Para las modificaciones recomendadas, incluida la interrupción de Actemra®, según los niveles de transaminasas, consulte la sección Posología y formas de administración.
- Para elevaciones ALT o AST > 3-5 x LSN, confirmadas por pruebas repetidas, se debe interrumpir el tratamiento con Actemra®.

Consulte las secciones Posología y formas de administración, Precauciones y Advertencias y Reacciones Adversas del prospecto para obtener más información.

7. NIVELES ELEVADOS DE LÍPIDOS Y RIESGO POTENCIAL DE EVENTOS CARDIOVASCULARES/CEREBROVASCULARES

Se observaron elevaciones en los parámetros de los lípidos que incluyen colesterol total, lipoproteína de baja densidad (LDL), lipoproteína de alta densidad (HDL) y triglicéridos en pacientes tratados con Actemra®.

Monitoreo:

- La evaluación de los parámetros lipídicos debe realizarse de 4 a 8 semanas después del inicio de la terapia con Actemra®.

Los pacientes deben ser manejados de acuerdo con las guías clínicas locales para el manejo de la hiperlipidemia. Consulte las secciones Precauciones y Advertencia y Reacciones Adversas del prospecto para obtener más información.

8. MALIGNIDADES

Los medicamentos inmunomoduladores pueden aumentar el riesgo de malignidad. Los profesionales de la salud deben ser conscientes de la necesidad de medidas oportunas y apropiadas para diagnosticar y tratar tumores malignos.

Consulte las secciones Precauciones y Advertencias y Reacciones Adversas del prospecto para obtener más información.

9. TRASTORNOS DESMIELINIZANTES

Los médicos deben estar atentos a los síntomas potencialmente indicativos de nuevos trastornos desmielinizantes centrales. Actualmente, se desconocen las posibilidades de que se produzca una desmielinización central con Actemra®. Los Profesionales de la Salud deben ser conscientes de la necesidad de medidas oportunas y apropiadas para diagnosticar y tratar los trastornos desmielinizantes. Consulte las secciones Precauciones y Advertencias del prospecto para obtener más información.

10. **REACCIONES A LA INFUSION/INYECCION**

Se pueden producir reacciones serias en el sitio de inyección / infusión al administrar Actemra®. Las recomendaciones para el manejo de las reacciones a la infusión / inyección se pueden encontrar en Precauciones y Advertencias del prospecto de Actemra®, así como en la Guía de dosificación de Actemra®.

11. **INTERRUPCION DE LA DOSIS EN AIJs Y AIJp**

Las recomendaciones para las interrupciones de dosis en pacientes con AIJs y AIJp se pueden encontrar en la sección de Posología y Formas de administración del prospecto.

12. **DOSIFICACION Y ADMINISTRACION**

Los cálculos de dosis para todas las indicaciones y formulaciones (IV y SC) se pueden encontrar en la Guía de dosificación de Actemra®, así como en la sección Posología y Formas de administración del prospecto.

Pacientes pediátricos

- No se ha establecido la seguridad y eficacia de la formulación subcutánea de Actemra® en niños desde el nacimiento hasta menos de 1 año. No hay datos disponibles.
- Un cambio en la dosis sólo debe basarse en un cambio consistente con el peso corporal del paciente a lo largo del tiempo.

Pacientes con AIJs

Los pacientes deben tener un peso corporal mínimo de 10 kg cuando reciben Actemra® por vía subcutánea.

Trazabilidad

Con el fin de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del producto administrado deben registrarse claramente.

13. **NOTIFICACION DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS**

La notificación de sospechas de reacciones adversas después de la autorización del medicamento es importante. Permite el monitoreo continuo del balance beneficio / riesgo del medicamento. Se les pide a los Profesionales de la Salud que informen cualquier sospecha de reacciones adversas a través del sistema nacional de Farmacovigilancia en la Página Web de la ANMAT: <https://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia/notificanos> o llamar a ANMAT responde al 0800-333-1234.

También puede informar al Área de Farmacovigilancia de Roche vía correo electrónico a argentina.safety@roche.com o al siguiente teléfono 0800-77-ROCHE (76243).

Para obtener información completa sobre todos los posibles eventos adversos, consulte el prospecto visitando la sección de productos en: <https://www.roche.com.ar/soluciones/productos>

Ud. puede descargar este Folleto dirigido a Profesionales de la Salud, la Guía de Dosificación, el Folleto dirigido a Pacientes y la Tarjeta para Pacientes, visitando: <https://dialogoroche.com.ar/es.html>

14. **RECOMENDACIONES GENERALES**

Antes de administrar Actemra®, pregunte al paciente o sus padres / cuidadores si el paciente:

- Tiene una infección, está siendo tratado por una infección o tiene antecedentes de infecciones recurrentes
- Tiene signos de infección, como fiebre, tos o dolor de cabeza, o se siente mal
- Tiene herpes zoster o cualquier otra infección de la piel con llagas abiertas
- Ha tenido alguna reacción alérgica a medicamentos anteriores, incluido Actemra®
- Tiene diabetes u otras afecciones subyacentes que pueden predisponerlo a la infección
- Tiene tuberculosis (TB) o ha estado en contacto cercano con alguien que ha tenido TB
 - Como se recomienda para otras terapias biológicas en la artritis reumatoidea, los pacientes deben ser evaluados para detectar infección latente de TB antes de comenzar la terapia con Actemra®. Los pacientes con TB latente deben recibir tratamiento antimicobacteriano estándar antes de iniciar Actemra®
- Está tomando otros medicamentos biológicos para tratar la AR o recibe atorvastatina, bloqueadores de los canales de calcio, teofilina, warfarina, fenitoína, ciclosporina, metilprednisolona, dexametasona o benzodiazepinas
- Ha tenido o tiene actualmente hepatitis viral o cualquier otra enfermedad hepática
- Tiene antecedentes de úlceras gastrointestinales o diverticulitis
- Ha recibido una vacuna recientemente o está programada recibirla
- Tiene cáncer, factores de riesgo cardiovascular como presión arterial elevada y niveles elevados de colesterol o problemas de función renal de moderados a graves
- Tiene dolores de cabeza persistentes.

Embarazo: las pacientes en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento (y hasta 3 meses después). Actemra® no debe usarse durante el embarazo a menos que sea absolutamente necesario.

Lactancia: se desconoce si tocilizumab se excreta en la leche materna humana. Se debe tomar una decisión sobre si continuar/interrumpir la lactancia materna o continuar/ interrumpir la terapia con Actemra® teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia materna para el niño y el beneficio de la terapia con Actemra® para la mujer.

Los pacientes y los padres / cuidadores de pacientes con AIJs o AIJp deben consultar a un médico si se presentan signos / síntomas (p. Ej., Tos persistente, emaciación/pérdida de peso, fiebre baja, sugestivos de infección de tuberculosis) durante o después del tratamiento con Actemra®.

Productos Roche S.A.Q. e I.

Rawson 3150 (B1610BAL), Ricardo Rojas, Tigre, Pcia. de Buenos Aires.

Para mayor información, contactar vía correo electrónico a argentina.informacion_medica@roche.com o al teléfono 0800-77-ROCHE (76243).

Para obtener el prospecto del producto, visitar la página <https://www.roche.com.ar/soluciones/productos>

Impreso en la República Argentina, 2024. Sin valor comercial.

M-AR-00003834