ACTEMRA®
tocilizumab



Ami *habló con su médico sobre ACTEMRA para el tratamiento de su artritis reumatoide (AR).*

¿QUÉ PODRÍA HACER ACTEMRA PARA SU AR?

Es posible que ACTEMRA, con o sin metotrexato (MTX), pueda servir para tratar su AR. Vea más información en el interior.

¿QUÉ TRATA ACTEMRA?

ACTEMRA es un medicamento recetado llamado antagonista de los receptores de interleucina 6 (IL-6).

ACTEMRA se usa para tratar a adultos con artritis reumatoide (AR) activa moderada a grave después de haber usado al menos otro medicamento llamado fármaco antirreumático modificador de la enfermedad (FARME) y de que este no haya funcionado bien.

INFORMACIÓN IMPORTANTE SOBRE EFECTOS SECUNDARIOS

ACTEMRA puede provocar efectos secundarios graves

Infecciones graves

ACTEMRA cambia la forma en que funciona el sistema inmunitario. Eso puede aumentar la probabilidad de que sufra infecciones o puede empeorar una infección actual. Algunas personas murieron a causa de esas infecciones. El proveedor de atención médica debe evaluarlo por tuberculosis antes de comenzar, durante y después del tratamiento con ACTEMRA.

Consulte la Información importante sobre efectos secundarios en las páginas 23-27. Para ver información de seguridad adicional, consulte la Información de prescripción completa y la Guía del medicamento que se adjuntan.

¿PODRÍA SER ACTEMRA ADECUADO PARA USTED?

Manejar la artritis reumatoide (AR) moderada a grave puede ser difícil. Si su último tratamiento no le dio los resultados que usted esperaba, en este folleto encontrará información importante sobre ACTEMRA, un posible siguiente paso que podría servirle.

Es posible que pueda ver resultados con ACTEMRA usándolo con o sin fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME), como MTX.

Consulte las páginas 16-17 para ver información sobre los resultados de los ensayos clínicos con ACTEMRA.

En este folleto, encontrará información sobre lo siguiente:

- **Cómo puede ACTEMRA ayudar a aliviar sus síntomas**
- **Cómo se usa ACTEMRA (infusión o inyección)**
- **Cómo se usa el autoinyector ACTPen®**
- **Resultados de ensayos clínicos**
- **Qué puede esperar del tratamiento**
- **Información importante sobre efectos secundarios**
- **Opciones para ayudarle a pagar ACTEMRA**

Información importante sobre efectos secundarios (continuación)

Infecciones graves

ACTEMRA cambia la forma en que funciona el sistema inmunitario. Eso puede aumentar la probabilidad de que sufra infecciones o puede empeorar una infección actual. Algunas personas murieron a causa de esas infecciones. El proveedor de atención médica debe evaluarlo por tuberculosis antes de comenzar, durante y después del tratamiento con ACTEMRA.

ACTEMRA® tocilizumab



Si su tratamiento para la AR no está funcionando, **hable con su profesional de atención médica acerca de los riesgos y beneficios de usar ACTEMRA.**

Consulte la Información importante sobre efectos secundarios en las páginas 23-27. Para ver información de seguridad adicional, consulte la Información de prescripción completa y la Guía del medicamento que se adjuntan.

¿CÓMO PODRÍA ACTEMRA AYUDAR A ALIVIAR LOS SÍNTOMAS DE LA AR?

¿Qué tipo de resultados podría ver?

El tratamiento de la AR moderada a grave con ACTEMRA podría ayudarle a:

- **Reducir** los signos y síntomas de la AR
- **Reducir** las articulaciones hinchadas y sensibles
- **Disminuir** la progresión del daño articular cuando se usa con FARME
- **Facilitar** algunas actividades cotidianas en algunas personas con AR

Consulte las páginas 16-17 para ver información sobre los resultados de los ensayos clínicos con ACTEMRA.

"Yo sufría de hinchazón y dolor en las articulaciones, y después de usar ACTEMRA durante un par de meses, realmente noté una reducción de la hinchazón.

"Noté que, mientras que antes no podía flexionar los dedos, ahora podía hacerlo de nuevo... y eso de verdad me alentó, en especial al ver que esos efectos ocurrieron poco después de empezar el tratamiento.

"De veras me dio esperanzas de lo que podría seguir viendo al usar ACTEMRA."

Ami *ha tratado la AR con ACTEMRA.*
Los resultados individuales pueden variar.



Información importante sobre efectos secundarios (continuación)

Antes de comenzar a usar ACTEMRA, informe al proveedor de atención médica si:

- tiene una infección, piensa que podría tener una infección, lo están tratando por una infección o tiene muchas infecciones que reaparecen. Los síntomas de infección, con o sin fiebre, incluyen sudor o escalofríos; falta de aire; piel caliente, enrojecida o adolorida, o llagas en el cuerpo; sensación de mucho cansancio; dolores musculares; sangre en la flema; diarrea o dolor de estómago; tos; pérdida de peso; ardor al orinar u orinar más de lo normal

ACTEMRA® tocilizumab

ACTEMRA ACTÚA SELECTIVAMENTE SOBRE UN RESPONSABLE CLAVE DE LA INFLAMACIÓN

¿Cómo se cree que actúa ACTEMRA?

Para comprender cómo se cree que actúa ACTEMRA, comencemos por aprender qué es la interleucina 6 (IL-6).

La IL-6 es un mensajero que le dice al sistema inmunitario que ataque bacterias y virus perjudiciales. Cuando el cuerpo produce demasiada IL-6, eso hace que el sistema inmunitario ataque células sanas, y puede contribuir a los signos y síntomas de la AR.

ACTEMRA está diseñado para bloquear la IL-6 e impedir que active el sistema inmunitario para que ataque.

ACTEMRA actúa selectivamente sobre una fuente clave de inflamación llamada IL-6.

Información importante sobre efectos secundarios (continuación)

Antes de comenzar a usar ACTEMRA, informe al proveedor de atención médica si (continuación):

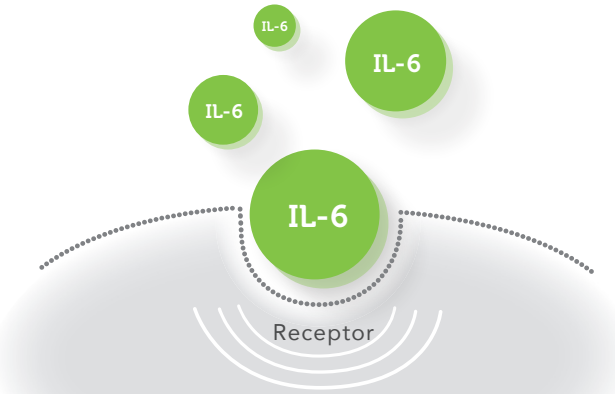
- tiene cualquiera de las siguientes afecciones, que pueden aumentar su probabilidad de contraer infecciones: diabetes, VIH o un sistema inmunitario débil
- tiene tuberculosis (TB) o si tuvo contacto cercano con alguien que tiene TB
- vive o vivió en determinadas partes de los Estados Unidos en las que hay una mayor probabilidad de contraer infecciones causadas por hongos, o si viajó a esos lugares. Esas partes incluyen los valles de los ríos Ohio y Misisipi y el sudoeste
- tiene hepatitis B o si tuvo hepatitis B

Consulte la Información importante sobre efectos secundarios en las páginas 23-27. Para ver información de seguridad adicional, consulte la Información de prescripción completa y la Guía del medicamento que se adjuntan.

ACTEMRA® tocilizumab

Sin ACTEMRA

La IL-6 se conecta con las células inmunitarias y les indica que se activen. Cuando estas células se activan, esto puede contribuir a los signos y síntomas de la AR.

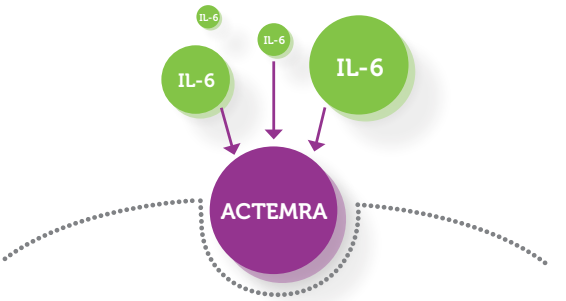


La señal activa la célula inmunitaria y puede contribuir a los signos y síntomas de la AR

CÉLULA

Con ACTEMRA

ACTEMRA bloquea la IL-6 e impide que se conecte a la célula.



CÉLULA

La forma en que se cree que actúa ACTEMRA fue sugerida en las primeras investigaciones. No se sabe con exactitud cómo actúa en el cuerpo.

¿CUÁLES SON LAS DIFERENTES MANERAS DE USAR ACTEMRA?

ACTEMRA ofrece varias opciones para los síntomas de AR moderada a grave. Estas opciones le permiten usar el medicamento de la manera que sea más conveniente para usted.

ACTEMRA está disponible como:

Infusión intravenosa (IV)

Este medicamento es una solución líquida que se introduce en una vena con una aguja. Se administra en el consultorio del profesional de atención médica o en un centro de infusión.

Inyección subcutánea (SC)

Este medicamento se inyecta debajo de la piel. Lo administra usted mismo o se lo administra un cuidador en su hogar. ACTEMRA SC está disponible en una jeringa precargada o en el autoinyector ACTPen® de ACTEMRA.

- La jeringa precargada de ACTEMRA es una aguja de dosis única que se inyecta manualmente
- El autoinyector ACTPen es un autoinyector precargado de dosis única, similar a una pluma, que mantiene la punta de la aguja cubierta antes de la inyección, lo cual le permite inyectar el medicamento presionando un botón

Consulte la Información importante sobre efectos secundarios en las páginas 23-27. Para ver información de seguridad adicional, consulte la Información de prescripción completa y la Guía del medicamento que se adjuntan.

ACTEMRA® tocilizumab

Más allá del dispositivo de inyección SC que prefiera, el ACTEMRA que recibe es el mismo

Jeringa precargada



No es el tamaño real.

Autoinyector ACTPen



No es el tamaño real.

Capuchón (cubre el protector de la aguja) | **Área de visualización** | **Botón de activación**

El profesional de atención médica le enseñará a inyectar correctamente ACTEMRA. También puede consultar la guía paso a paso de las Instrucciones de uso sobre cómo usar la jeringa precargada o el autoinyector ACTPen.

Para ver un video paso a paso del autoinyector ACTPen, escanee el código QR.

Para obtener una guía de referencia rápida sobre cómo se usa el autoinyector ACTPen, consulte las páginas 10-13.

Información importante sobre efectos secundarios (continuación)

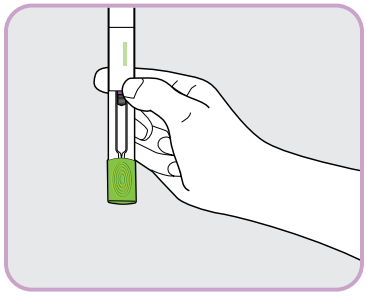
¿Quiénes no deben usar ACTEMRA?

No use ACTEMRA si es alérgico al tocilizumab o a cualquiera de los componentes de ACTEMRA.

GUÍA DE REFERENCIA RÁPIDA

ACTEMRA® tocilizumab

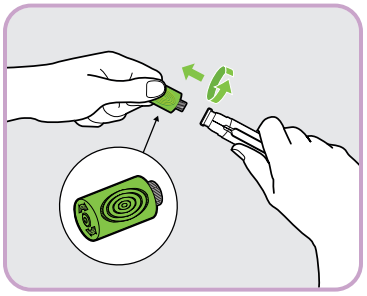
Una vez que se sienta familiarizado con los pasos que se muestran en las Instrucciones de uso, puede consultar este resumen como referencia rápida antes de inyectarse.



1 Prepare la inyección

Retire el autoinyector ACTPen del refrigerador y déjelo durante 45 minutos hasta que alcance la temperatura ambiente. Revise el dispositivo. El líquido debe ser de transparente e incoloro a amarillo pálido. **No** utilice el autoinyector ACTPen si parece dañado o se ha caído accidentalmente.

Consulte la Información importante sobre efectos secundarios en las páginas 23-27. Para ver información de seguridad adicional, consulte la Información de prescripción completa y la Guía del medicamento que se adjuntan.



2 Gire y quite el capuchón

Retire el capuchón cuando esté listo para inyectarse. El autoinyector debe utilizarse dentro de tres minutos o desecharse. La aguja estará oculta hasta que comience su inyección.

Información importante sobre efectos secundarios (continuación)

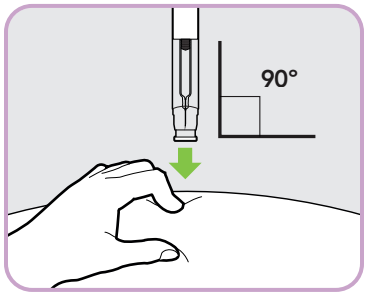
Asegúrese de hablar con su proveedor de atención médica si nota alguno de los signos de estos efectos secundarios graves:

Desgarros (perforación) del estómago o los intestinos

Si tiene diverticulitis (inflamación en partes del intestino grueso), hable con su proveedor de atención médica antes de usar ACTEMRA. A algunas personas tratadas con ACTEMRA les puede aparecer un orificio en la pared del estómago o de los intestinos (llamado también perforación). La mayoría de las veces, esto ocurre en personas que también toman fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), corticosteroides o metotrexato.

Informe a su proveedor de atención médica de inmediato si observa alguno de estos efectos secundarios: fiebre, dolor de aparición reciente en la zona del estómago que no desaparece o si nota un cambio en los movimientos intestinales.

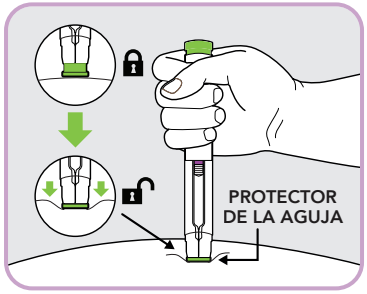
GUÍA DE REFERENCIA RÁPIDA (CONTINUACIÓN)



3 Pellizque la piel

Elija una zona del cuerpo donde inyectará ACTEMRA, la cual se conoce como el lugar de la inyección (consulte el paso 2, figura D de las Instrucciones de uso para lugares de inyección recomendados). Pellizque suavemente la piel de esta zona. Coloque el autoinyector ACTPen contra la piel pellizcada en un ángulo de 90°. No presione el botón de activación hasta que llegue al paso 5.

Cuando esté listo para inyectar, recuerde continuar pellizcando la piel mientras lo hace.



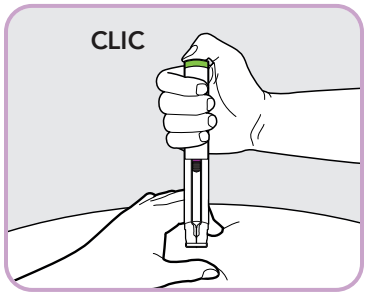
4 Comprima para desbloquear

Sin sostener el botón de activación, presione el autoinyector ACTPen hasta que el protector de la aguja esté completamente comprimido contra la piel pellizcada. Esto desbloqueará el botón de activación. Mantenga el autoinyector ACTPen firmemente en esta posición.

Información importante sobre efectos secundarios (continuación)

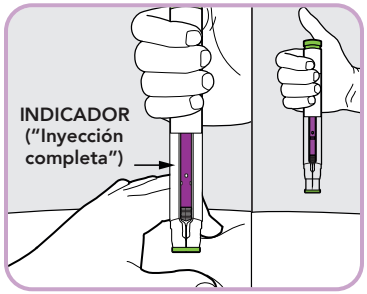
Problemas hepáticos (hepatotoxicidad)

Algunas personas han tenido problemas hepáticos graves potencialmente mortales, que requirieron trasplante de hígado o les provocaron la muerte.



5 Inyecte ACTEMRA SC

Presione el botón de activación. Un sonido de clic indica el comienzo de la inyección. Mantenga el botón presionado durante toda la inyección. La inyección puede tardar hasta 10 segundos en completarse.



6 Mire y suelte

Mantenga el autoinyector ACTPen en el lugar hasta que el indicador del área de visualización haya dejado de moverse, incluso si escucha un segundo "clic". Despegue el dispositivo de su piel en forma recta y suelte el botón de activación. El protector de la aguja se moverá hacia abajo para cubrir la aguja.

7 Deseche

Una vez que haya finalizado, deseche el autoinyector ACTPen en un recipiente para objetos cortopunzantes. No vuelva a colocar el capuchón en el inyector ACTPen.

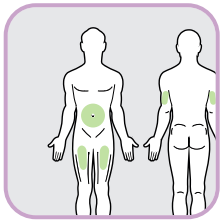
Consulte la Información importante sobre efectos secundarios en las páginas 23-27. Para ver información de seguridad adicional, consulte la Información de prescripción completa y la Guía del medicamento que se adjuntan.

AUTOINYECTOR ACTPen®

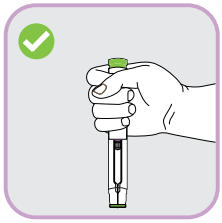
ADMINISTRACIÓN QUÉ HACER Y QUÉ NO

Las sugerencias a continuación ayudarán a esclarecer cómo debería usar el autoinyector ACTPen. Para obtener los detalles completos sobre su administración, consulte las Instrucciones de uso.

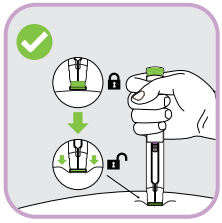
SÍ



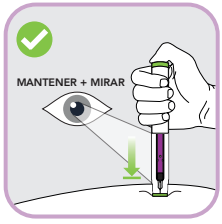
Elija una zona de inyección diferente cada vez que se inyecte. Cada zona nueva debería estar al menos 1 pulgada (2.5 cm) de distancia de la zona en la que se inyectó la última vez.



Sostenga la parte superior del autoinyector cómodamente en una mano, de modo que pueda ver el área de visualización.



Coloque el protector de la aguja del autoinyector ACTPen firmemente contra su piel pellizcada en un ángulo de 90° hasta que protector de la aguja esté completamente adentro. Esto desbloqueará el botón de activación.



Presione el botón de activación una vez que el autoinyector ACTPen esté firmemente sostenido en su lugar contra la piel. Mantenga el dispositivo inmóvil hasta que el indicador deje de moverse.

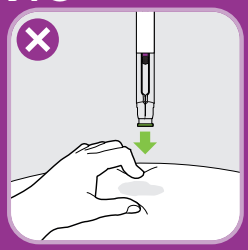
Información importante sobre efectos secundarios (continuación)

Problemas hepáticos (hepatotoxicidad) (continuación)

El proveedor de atención médica podría indicarle que deje de usar ACTEMRA si usted presenta problemas hepáticos nuevos o que empeoran durante el tratamiento con ACTEMRA.

ACTEMRA® tocilizumab

NO



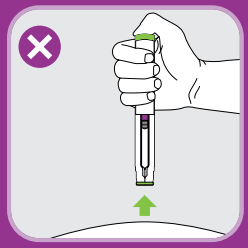
NO inyecte en lunares, cicatrices, hematomas o zonas donde la piel esté sensible, enrojecida, rígida o dañada.



NO presione desde la parte superior del dispositivo o el botón de activación cuando esté posicionando el dispositivo contra la piel.



NO presione el botón de activación hasta que el protector de la aguja esté completamente presionado contra la piel pellizcada.



NO levante el protector de la aguja de la piel antes de inyectar, de lo contrario el botón de activación no funcionará.

Consulte la Información importante sobre efectos secundarios en las páginas 23-27. Para ver información de seguridad adicional, consulte la Información de prescripción completa y la Guía del medicamento que se adjuntan.

¿HAY PRUEBAS DE QUE ACTEMRA PUEDE FUNCIONAR?

En un estudio clínico, personas con AR moderada a grave recibieron ACTEMRA IV **O** MTX (un FARME) para comparar la efectividad de los tratamientos en la reducción de los síntomas.

Se ha demostrado que ACTEMRA IV alivia los síntomas de la AR

7 de cada 10 personas tratadas con **ACTEMRA IV vieron una mejoría de al menos un 20%** en sus síntomas de AR (también se conoce como respuesta ACR20), incluido el número de articulaciones sensibles e hinchadas.

Alrededor de **5 de cada 10 personas** tratadas con **MTX vieron una mejoría de al menos un 20%** en los recuentos de articulaciones sensibles e hinchadas y otros síntomas de AR.

Los resultados individuales pueden variar.

Información importante sobre efectos secundarios (continuación)

Problemas hepáticos (hepatotoxicidad) (continuación)

Informe a su proveedor de atención médica de inmediato si tiene alguno de los siguientes síntomas:

- sensación de cansancio (fatiga)
- falta de apetito durante varios días o más (anorexia)
- coloración amarillenta de la piel o la parte blanca del ojo (ictericia)
- hinchazón abdominal y dolor del lado derecho en la zona del estómago
- heces de color claro
- debilidad
- náuseas y vómitos
- confusión
- orina de color té oscuro

ACTEMRA puede mejorar los síntomas rápidamente



Algunas personas tratadas con ACTEMRA IV comenzaron a ver una mejoría en apenas 2 semanas.

Se ha demostrado que ACTEMRA SC es tan eficaz como ACTEMRA IV

En otro estudio, las personas tratadas con ACTEMRA SC junto con FARME tuvieron una reducción de los síntomas similar a la de las personas que usaron ACTEMRA IV junto con FARME.

- Aproximadamente 7 de cada 10 personas en ambos grupos de estudio tuvieron una mejoría del 20% en los síntomas de AR

También se demostró que ACTEMRA funciona en pacientes que anteriormente recibían biofármacos.

Consulte la Información importante sobre efectos secundarios en las páginas 23-27. Para ver información de seguridad adicional, consulte la Información de prescripción completa y la Guía del medicamento que se adjuntan.

COMPRENDER LA DOSIS

ACTEMRA® tocilizumab

Si usted y su profesional de atención médica deciden probar ACTEMRA, es importante que comprenda qué cantidad de ACTEMRA recibirá y con qué frecuencia.

¿Cuál es la dosis recomendada de ACTEMRA?

Infusiones de ACTEMRA IV

1x mes

La dosis inicial recomendada de ACTEMRA es **4 mg/kg* una vez al mes**

1x mes

Según su respuesta al tratamiento, la dosis podría aumentarse a **8 mg/kg* una vez al mes**

*1 kg=2.2 lb.

La infusión IV durará aproximadamente 1 hora.

Inyecciones de ACTEMRA SC

cada 2 semanas

Si pesa **menos de** 220 lb (100 kg): **1 jeringa precargada o autoinyector ACTPen® de ACTEMRA cada 2 semanas (162 mg)**

1x semana

Si pesa 220 lb (100 kg) **o más: 1 jeringa precargada o autoinyector ACTPen una vez por semana (162 mg)**

Si es un paciente que comienza con 1 jeringa precargada o autoinyector ACTPen cada 2 semanas, usted y el profesional de atención médica pueden decidir un cambio de dosis a 1 jeringa precargada o autoinyector ACTPen por semana si no consiguen los resultados que necesita.

La dosis de ACTEMRA IV se basa en su peso

Su profesional de atención médica determinará cuál es la dosis indicada para usted.

Información importante sobre efectos secundarios (continuación)

Cambios en los resultados de los análisis de sangre

Su proveedor de atención médica debe hacerle análisis de sangre antes de que comience a recibir ACTEMRA. Si usted tiene artritis reumatoide (AR), el proveedor de atención médica debe hacerle análisis de sangre cada 4 a 8 semanas después de que haya empezado a recibir ACTEMRA durante los primeros 6 meses y, luego, cada 3 meses.

¿Qué sucede si mis signos y síntomas persisten?

Si cree que no está recibiendo el nivel de alivio que desea, hable con su profesional de atención médica sobre la posibilidad de ajustar la dosis. El profesional de atención médica controlará sus síntomas y resultados de los análisis de laboratorio para ver cómo está respondiendo al tratamiento. No hay un momento fijo para hacer un ajuste de la dosis. Según los resultados de los análisis de laboratorio, el médico puede cambiar su dosis de ACTEMRA.

Consulte la Información importante sobre efectos secundarios en las páginas 23-27. Para ver información de seguridad adicional, consulte la Información de prescripción completa y la Guía del medicamento que se adjuntan.

QUÉ PUEDE ESPERAR DEL TRATAMIENTO

ACTEMRA® tocilizumab

Si nunca antes recibió terapia con infusiones o inyecciones, tal vez se pregunte qué puede esperar. Estas son algunas cosas que ocurren antes, durante y después del tratamiento.

Análisis de sangre de rutina durante el tratamiento

Para ver si hay cambios en sus pruebas de funcionamiento hepático, el profesional de atención médica le hará análisis de sangre cada 4 a 8 semanas durante los primeros 6 meses tras el inicio del tratamiento y, luego, cada 3 meses. También le hará análisis de sangre entre 4 y 8 semanas tras el inicio del tratamiento y cada 3 meses después para ver si hay cambios en los recuentos de neutrófilos y plaquetas. El profesional de atención médica también debe hacerle análisis de sangre para controlar los niveles de colesterol entre 4 y 8 semanas después de la primera infusión o inyección de ACTEMRA.

Conozca su tratamiento

Antes de comenzar con las infusiones de ACTEMRA IV o las inyecciones de ACTEMRA SC, es importante que conozca todos los datos. Asegúrese de revisar la Guía del medicamento de ACTEMRA, disponible en ACTEMRA.com. Preste especial atención a las secciones "¿Cuál es la información más importante que debo conocer sobre ACTEMRA?" y "Antes de recibir ACTEMRA, informe al profesional de atención médica sobre todas sus afecciones médicas".

Consulte la Información importante sobre efectos secundarios en las páginas 23-27. Para ver información de seguridad adicional, consulte la Información de prescripción completa y la Guía del medicamento que se adjuntan.

Su peso antes de las citas

La dosis de la infusión de ACTEMRA IV se basa en su peso, así que antes de cada infusión, se le pesará. Si usa la inyección SC de ACTEMRA, el profesional de atención médica deberá pesarlo en cada visita al consultorio. Si hay un cambio en su peso, usted y el profesional de atención médica decidirán si se necesita un cambio en la dosis.

Si recibe ACTEMRA IV

Cuando sea el momento de la infusión, se sentará o recostará en una silla cómoda. La infusión durará aproximadamente una hora.

Información importante sobre efectos secundarios (continuación)

Cambios en los resultados de los análisis de sangre (continuación)

Estos análisis de sangre se hacen para controlar los siguientes efectos secundarios de ACTEMRA:

- Recuento bajo de neutrófilos: los neutrófilos son glóbulos blancos que ayudan al cuerpo a combatir infecciones
- Recuento bajo de plaquetas: las plaquetas son células sanguíneas que ayudan con la coagulación, la cual detiene el sangrado
- Aumento en los niveles de las pruebas de funcionamiento hepático
- Aumento en los niveles de colesterol en la sangre: los niveles de colesterol deben controlarse entre 4 y 8 semanas después de que comience a recibir ACTEMRA.

El proveedor de atención médica determinará con qué frecuencia le harán análisis de sangre de seguimiento. Asegúrese de hacerse todos los análisis de sangre de seguimiento como se lo indique el proveedor de atención médica.

QUÉ PUEDE ESPERAR DEL TRATAMIENTO (CONTINUACIÓN)

Si recibe ACTEMRA SC

El profesional de atención médica o de enfermería debe enseñarles a usted o a su cuidador cómo inyectar correctamente ACTEMRA SC con la jeringa precargada o el autoinyector ACTPen®. Durante esta sesión de capacitación, usted o su cuidador deben inyectar ACTEMRA SC por primera vez. Solo los pacientes o cuidadores que hayan recibido la capacitación apropiada deben usar la jeringa precargada de ACTEMRA o el autoinyector ACTPen.

Control de efectos secundarios

Mientras esté recibiendo el tratamiento por infusión, un profesional de atención médica o de enfermería lo supervisará. **Si se inyecta ACTEMRA SC, asegúrese de prestar atención a posibles efectos secundarios.** ACTEMRA puede provocar reacciones alérgicas, incluida la muerte. Esto puede ocurrir con cualquier tratamiento, incluso si no había ocurrido antes. Si tuvo urticaria, erupción o rubor después de una inyección, informe al profesional de atención médica antes de la siguiente dosis. **Informe de inmediato al profesional de atención médica o de enfermería, o llame inmediatamente al 911, si presenta:**

- Falta de aire o dificultad para respirar
- Hinchazón de los labios, la lengua o la cara
- Dolor en el pecho
- Sensación de mareo o desmayo
- Vómitos o dolor abdominal moderado o intenso

Consulte la Información importante sobre efectos secundarios en las páginas 23-27. Para ver información de seguridad adicional, consulte la Información de prescripción completa y la Guía del medicamento que se adjuntan.

INFORMACIÓN IMPORTANTE SOBRE EFECTOS SECUNDARIOS

¿Qué trata ACTEMRA?

ACTEMRA es un medicamento recetado llamado antagonista de los receptores de interleucina 6 (IL-6). ACTEMRA se usa para tratar a adultos con artritis reumatoide (AR) activa moderada a grave después de haber usado al menos otro medicamento llamado fármaco antirreumático modificador de la enfermedad (FARME) y de que este no haya funcionado bien.

ACTEMRA puede provocar efectos secundarios graves

Infecciones graves

ACTEMRA cambia la forma en que funciona el sistema inmunitario. Eso puede aumentar la probabilidad de que sufra infecciones o puede empeorar una infección actual. Algunas personas murieron a causa de esas infecciones. El proveedor de atención médica debe evaluarlo por tuberculosis antes de comenzar, durante y después del tratamiento con ACTEMRA.

Antes de comenzar a usar ACTEMRA, informe al proveedor de atención médica si:

- tiene una infección, piensa que podría tener una infección, lo están tratando por una infección o tiene muchas infecciones que reaparecen. Los síntomas de infección, con o sin fiebre, incluyen sudor o escalofríos; falta de aire; piel caliente, enrojecida o adolorida, o llagas en el cuerpo; sensación de mucho cansancio; dolores musculares; sangre en la flema; diarrea o dolor de estómago; tos; pérdida de peso; ardor al orinar u orinar más de lo normal
- tiene cualquiera de las siguientes afecciones, que pueden aumentar su probabilidad de contraer infecciones: diabetes, VIH o un sistema inmunitario débil
- tiene tuberculosis (TB) o si tuvo contacto cercano con alguien que tiene TB
- vive o vivió en determinadas partes de los Estados Unidos en las que hay una mayor probabilidad de contraer infecciones causadas por hongos, o si viajó a esos lugares. Esas partes incluyen los valles de los ríos Ohio y Misisipi y el sudoeste
- tiene hepatitis B o si tuvo hepatitis B

ACTEMRA® tocilizumab

INFORMACIÓN IMPORTANTE SOBRE EFECTOS SECUNDARIOS (CONTINUACIÓN)

ACTEMRA® tocilizumab

¿Quiénes no deben usar ACTEMRA?

No use ACTEMRA si es alérgico al tocilizumab o a cualquiera de los componentes de ACTEMRA.

Asegúrese de hablar con su proveedor de atención médica si nota alguno de los signos de estos efectos secundarios graves:

Desgarros (perforación) del estómago o los intestinos

Si tiene diverticulitis (inflamación en partes del intestino grueso), hable con su proveedor de atención médica antes de usar ACTEMRA. A algunas personas tratadas con ACTEMRA les puede aparecer un orificio en la pared del estómago o de los intestinos (llamado también perforación). La mayoría de las veces, esto ocurre en personas que también toman fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), corticosteroides o metotrexato.

Informe a su proveedor de atención médica de inmediato si observa alguno de estos efectos secundarios: fiebre, dolor de aparición reciente en la zona del estómago que no desaparece o si nota un cambio en los movimientos intestinales.

Problemas hepáticos (hepatotoxicidad)

Algunas personas han tenido problemas hepáticos graves potencialmente mortales, que requirieron trasplante de hígado o les provocaron la muerte. El proveedor de atención médica podría indicarle que deje de usar ACTEMRA si usted presenta problemas hepáticos nuevos o que empeoran durante el tratamiento con ACTEMRA. Informe a su proveedor de atención médica de inmediato si tiene alguno de los siguientes síntomas:

- sensación de cansancio (fatiga)
- falta de apetito durante varios días o más (anorexia)
- coloración amarillenta de la piel o la parte blanca del ojo (ictericia)
- hinchazón abdominal y dolor del lado derecho en la zona del estómago
- heces de color claro
- debilidad
- náuseas y vómitos
- confusión
- orina de color té oscuro

Cambios en los resultados de los análisis de sangre

Su proveedor de atención médica debe hacerle análisis de sangre antes de que comience a recibir ACTEMRA. Si usted tiene artritis reumatoide (AR), el proveedor de atención médica debe hacerle análisis de sangre cada 4 a 8 semanas después de que haya empezado a recibir ACTEMRA durante los primeros 6 meses y, luego, cada 3 meses. Estos análisis de sangre se hacen para controlar los siguientes efectos secundarios de ACTEMRA:

- Recuento bajo de neutrófilos: los neutrófilos son glóbulos blancos que ayudan al cuerpo a combatir infecciones
- Recuento bajo de plaquetas: las plaquetas son células sanguíneas que ayudan con la coagulación, la cual detiene el sangrado
- Aumento en los niveles de las pruebas de funcionamiento hepático
- Aumento en los niveles de colesterol en la sangre: los niveles de colesterol deben controlarse entre 4 y 8 semanas después de que comience a recibir ACTEMRA.

El proveedor de atención médica determinará con qué frecuencia le harán análisis de sangre de seguimiento. Asegúrese de hacerse todos los análisis de sangre de seguimiento como se lo indique el proveedor de atención médica.

No debe recibir ACTEMRA si sus recuentos de neutrófilos y plaquetas son demasiado bajos o si sus niveles en las pruebas de funcionamiento hepático son demasiado altos. Los cambios en los resultados de los análisis de sangre pueden hacer que su proveedor de atención médica interrumpa su tratamiento con ACTEMRA por un tiempo o que le cambie la dosis.

Cáncer

ACTEMRA puede aumentar su riesgo de tener ciertos tipos de cáncer al modificar la forma en que funciona el sistema inmunitario.

Consulte la Información importante sobre efectos secundarios en las páginas 23-27. Para ver información de seguridad adicional, consulte la Información de prescripción completa y la Guía del medicamento que se adjuntan.

INFORMACIÓN IMPORTANTE SOBRE EFECTOS SECUNDARIOS (CONTINUACIÓN)

ACTEMRA® tocilizumab

Infección por hepatitis B

Si tiene hepatitis B o es portador de este virus (un virus que afecta el hígado), el virus podría activarse mientras usted usa ACTEMRA. Su proveedor de atención médica puede hacerle análisis de sangre antes de que comience el tratamiento con ACTEMRA y mientras recibe ACTEMRA. Informe al proveedor de atención médica si tiene cualquier signo de estos síntomas:

- sensación de mucho cansancio
- coloración amarillenta de la piel o los ojos
- poco o nada de apetito
- vómitos
- movimientos intestinales con heces color arcilla
- fiebre
- escalofríos
- molestia estomacal
- dolores musculares
- orina oscura
- erupción en la piel

Reacciones alérgicas graves

Con el uso de ACTEMRA pueden producirse reacciones alérgicas graves, incluida la muerte. Estas reacciones pueden ocurrir con cualquier infusión o inyección de ACTEMRA, aunque no hayan ocurrido con una infusión o inyección anterior. Deje de usar ACTEMRA, contacte a su proveedor de atención médica y obtenga atención de emergencia si presenta alguno de los siguientes signos de reacción alérgica grave:

- hinchazón en el rostro, los labios, la boca o la lengua
- dificultad para respirar
- sibilancia
- comezón intensa
- erupción cutánea, sarpullido, enrojecimiento o hinchazón fuera de la zona donde se aplicó la inyección
- mareos o desmayos
- ritmo cardíaco acelerado o palpitaciones (taquicardia)
- sudoración

Problemas del sistema nervioso

Si bien es infrecuente, se ha diagnosticado esclerosis múltiple a personas que usan ACTEMRA.

Los efectos secundarios más frecuentes de ACTEMRA incluyen:

- infecciones de las vías respiratorias superiores (resfriado, infecciones sinusales)
- dolor de cabeza
- aumento de la presión arterial (hipertensión)
- reacciones en el lugar de la inyección

Informe a su proveedor de atención médica cualquier efecto secundario que le preocupe o que no desaparezca. Estos no son todos los efectos secundarios posibles de ACTEMRA.

ACTEMRA y embarazo

Informe a su proveedor de atención médica si está planeando quedar embarazada, si está embarazada, si planea amamantar o si está amamantando. Usted y su proveedor deben decidir si usará ACTEMRA o amamantará. No debe hacer las dos cosas.

Informe a su proveedor de atención médica si tiene algún efecto secundario. Puede reportar efectos secundarios a la FDA llamando al 1-800-FDA-1088. También puede reportar efectos secundarios a Genentech llamando al 1-888-835-2555.

Para ver más información importante de seguridad, consulte la Información de prescripción completa y la Guía del medicamento, incluidos los efectos secundarios graves.

AYUDA PARA PAGAR ACTEMRA

ACTEMRA tocilizumab

ACTEMRA Access Solutions está para ayudarle a entender la cobertura de seguro y las opciones de asistencia.*† Esto puede ayudarle a obtener el ACTEMRA que le recetó su médico.

1 Programa de copagos de ACTEMRA

Usted paga tan solo

$5 por copago del fármaco‡

con hasta **$15,000 en apoyo para copagos por año** para pacientes elegibles con seguro comercial

‡La suma final que deben pagar los pacientes puede ser de tan solo $5, pero puede variar según el plan de seguro médico del paciente. Los pacientes elegibles con seguro comercial a los que les receten ACTEMRA con un fin aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) pueden recibir hasta $15,000 en apoyo anualmente para cubrir los costos del medicamento. Consulte los términos y condiciones de cada programa, dado que tienen límites.

Consulte la página 30 para ver los términos y condiciones del Programa de copagos de ACTEMRA.

*Usted y su médico son responsables de completar y enviar toda la documentación necesaria a su plan de seguro médico. Genentech y ACTEMRA no pueden garantizar que su plan cubra los tratamientos.

†Genentech brinda servicios de reembolso y cobertura a los pacientes para ayudarles a comprender las prestaciones, la cobertura y los reembolsos. Genentech presta estos servicios a los pacientes únicamente después de que un proveedor de atención médica les haya recetado un producto de Genentech.

Consulte la Información importante sobre efectos secundarios en las páginas 23-27. Para ver información de seguridad adicional, consulte la Información de prescripción completa y la Guía del medicamento que se adjuntan.

Cómo comenzar

Visite **RACopay.com**

Llame al **855-RA-COPAY (855-722-6729)§**

Cómo saber si es elegible

Puede ser elegible si:

- Está usando ACTEMRA para la AR moderada a grave
- **Tiene 18 años o más, o tiene un tutor legal de 18 años o más para administrar el programa**
- Tiene un seguro comercial (privado o no gubernamental)‡
- **No** usa un programa de seguro médico federal o estatal, incluidos, entre otros, **Medicare, Medicaid, Medigap, VA, DoD o TRICARE**
- Actualmente **no** recibe ayuda para obtener ACTEMRA de la Fundación para pacientes de Genentech ni de ninguna otra organización independiente de ayuda para copagos
- Vive y recibe tratamiento en Estados Unidos o en territorios de EE. UU.
- **No** reside en ningún estado en el que el programa esté prohibido por ley

§De lunes a viernes, de 6 a. m. a 5 p. m., hora del Pacífico, excepto los principales días festivos.

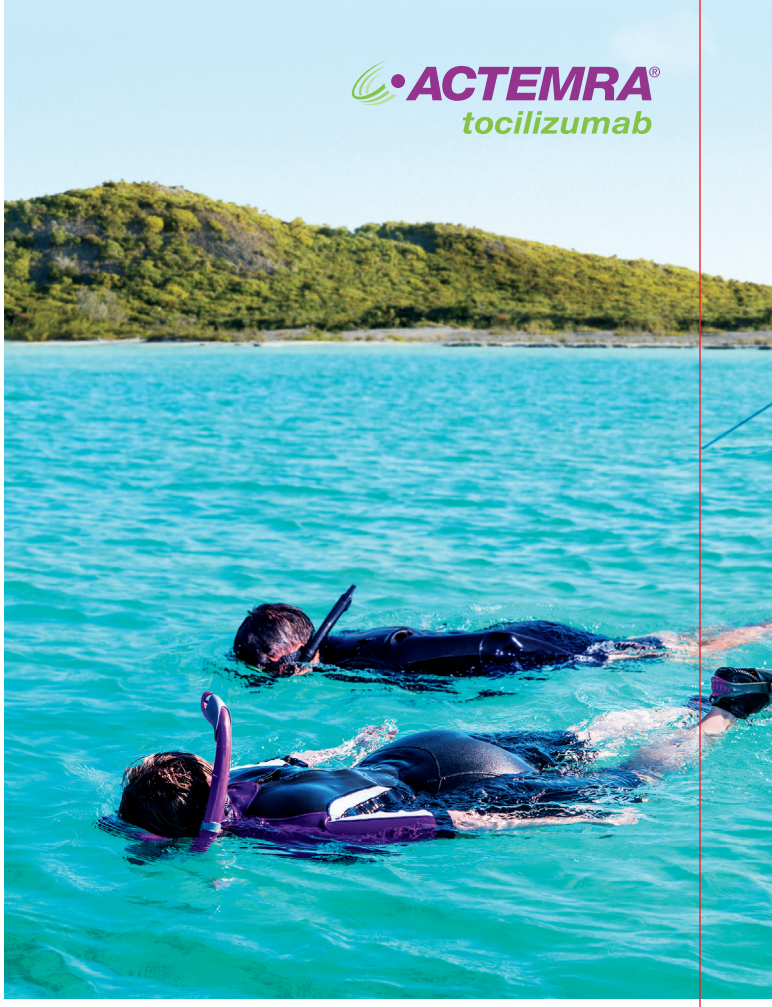
‡"Seguro comercial" significa un plan de seguro que recibe de una compañía de seguros médicos privada. Puede ser el seguro de su trabajo, de un plan que contrató por su cuenta o el de un mercado de seguros médicos (por ejemplo, HealthCare.gov). Medicare y Medicaid no se consideran seguros comerciales.

El programa de copagos de ACTEMRA puede ayudar a pacientes elegibles con seguro comercial con los costos de sus medicamentos. Este programa solo ayuda con el costo de ACTEMRA y no con el costo de otros medicamentos que el paciente tome al mismo tiempo que ACTEMRA ni costos del centro médico.

AYUDA PARA PAGAR ACTEMRA (CONTINUACIÓN)

Términos y condiciones del Programa de copagos de ACTEMRA

- El Programa de copagos SOLO es válido para pacientes con seguro comercial (privado o no gubernamental) que tengan una receta válida para una indicación aprobada por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) de un medicamento de Genentech. Los pacientes que usen Medicare, Medicaid o cualquier otro programa gubernamental federal o estatal (conjuntamente, "Programas gubernamentales") para pagar su medicamento de Genentech no son elegibles.
- Con el programa, el paciente puede pagar un copago. La suma final que debe pagar un paciente puede ser de tan solo $0 para el medicamento de Genentech (consulte los detalles específicos del programa). El costo total que el paciente pagará de su bolsillo depende del plan de seguro médico del paciente. El Programa solo asiste con el costo del medicamento de Genentech. No asiste con el costo de otros medicamentos, procedimientos o visitas al consultorio. Una vez que alcance la prestación máxima anual del programa, el paciente será responsable de pagar todos los gastos restantes de su bolsillo. El importe de la prestación del programa no puede superar los gastos que el paciente deba pagar de su bolsillo por el costo relacionado con el medicamento de Genentech.
- Todos los participantes tienen la responsabilidad de informar la recepción de todas las prestaciones del programa según lo requerido por la aseguradora o por la ley. El programa solo es válido en los Estados Unidos y los territorios estadounidenses. Este programa no es válido donde esté prohibido por la ley y deberá cumplir con las restricciones estatales en relación con los medicamentos genéricos equivalentes con calificación AB (p. ej., MA, CA) donde corresponda. Ninguna de las partes puede solicitar reembolso por la totalidad o parte de la prestación recibida a través de este programa. El programa está destinado al paciente. Solo el paciente que usa el programa puede recibir los fondos disponibles a través del programa. El programa no está destinado a terceros que reducen la suma disponible para el paciente o usan una parte para sus propios fines. Los pacientes con planes de salud que redireccionan la asistencia del programa de Genentech destinada a los costos de bolsillo del paciente puede estar sujetos a estructuras alternativas de las prestaciones del programa. Genentech se reserva el derecho de rescindir, revocar o enmendar el programa sin previo aviso en cualquier momento.
- Se aplican términos y condiciones adicionales. Visite RAcopay.com para conocer la lista completa de términos y condiciones.



Consulte la Información importante sobre efectos secundarios en las páginas 23-27. Para ver información de seguridad adicional, consulte la Información de prescripción completa y la Guía del medicamento que se adjuntan.

AYUDA PARA PAGAR ACTEMRA (CONTINUACIÓN)

2 Fundaciones independientes de asistencia para copagos*

Si necesita ayuda con el copago de ACTEMRA, ACTEMRA Access Solutions puede referirlo a una fundación independiente de asistencia para copagos. Las fundaciones independientes de asistencia para copagos ayudan a los pacientes con seguro de salud público o comercial.

3 Fundación para pacientes de Genentech†

La Fundación para pacientes de Genentech entrega **ACTEMRA en forma gratuita a personas que no tienen cobertura de seguro** o que tienen problemas financieros y cumplen los requisitos de elegibilidad.

Para obtener más información:

Llame al **1-800-ACTEMRA (1-800-228-3672)**

Visite **Genentech-Access.com/ACTEMRA/patients**

*Las fundaciones independientes de asistencia para copagos tienen sus propias reglas de elegibilidad. Genentech no participa ni influye en la toma de decisiones de las fundaciones independientes ni en los criterios de elegibilidad y desconocemos si una fundación podrá ayudarle. Solo podemos referirlo a una fundación que apoya el tipo de enfermedad que usted tiene. No avalamos ni mostramos preferencia por ninguna fundación en particular. Las fundaciones a las que lo referimos no son las únicas que podrían ayudarle.

†Si tiene seguro médico, debe intentar obtener otro tipo de ayuda financiera, si está disponible. También debe cumplir los requisitos de ingresos. Si no tiene seguro, o si su seguro no cubre su medicamento de Genentech, debe cumplir otros requisitos de ingresos diferentes.

Consulte la Información importante sobre efectos secundarios en las páginas 23-27. Para ver información de seguridad adicional, consulte la Información de prescripción completa y la Guía del medicamento que se adjuntan.



RECIBA SU PAQUETE DE VIAJE DE ACTEMRA Y EL RECIPIENTE PARA OBJETOS CORTOPUNZANTES EN FORMA GRATUITA LLAMANDO AL 1-800-ACTEMRA (1-800-228-3672)



El Paquete de viaje incluye una bolsa de hielo congelable y una tarjeta de TSA, que puede serle útil cuando lleve ACTEMRA en un viaje.



ACTEMRA® tocilizumab

Consulte a su médico sobre la opción de tratamiento con más de una década de experiencia

ACTEMRA se ha estudiado durante más de una década en miles de personas que lo usan para múltiples usos aprobados por la FDA.

10+
AÑOS DE ESTUDIOS

20+
ESTUDIOS CLÍNICOS CLAVE*

1,600,000+
PERSONAS TRATADAS EN TODO EL MUNDO†

*Incluye los usos aprobados por la FDA para otras enfermedades aparte de la AR.
†Según el Informe periódico de evaluación de riesgos y beneficios (Periodic Benefit-Risk Evaluation Report, PBRER). La cifra de más de 1,600,000 incluye pacientes tratados durante ensayos clínicos y en entornos de mercado hasta el 10 de abril de 2020. La cantidad de pacientes tratados en entornos de mercado se calcula a partir del volumen de producto vendido.

Consulte la Información importante sobre efectos secundarios en las páginas 23-27. Para ver información de seguridad adicional, consulte la Información de prescripción completa y la Guía del medicamento que se adjuntan.



Pregúntele hoy a su médico si ACTEMRA podría ayudar a aliviar sus síntomas de AR

Para obtener más información sobre ACTEMRA, visite **ACTEMRA.com,** o llame al **1-800-ACTEMRA.**

INFORMACIÓN IMPORTANTE SOBRE EFECTOS SECUNDARIOS

ACTEMRA puede provocar efectos secundarios graves
Infecciones graves
ACTEMRA cambia la forma en que funciona el sistema inmunitario. Eso puede aumentar la probabilidad de que sufra infecciones o puede empeorar una infección actual. Algunas personas murieron a causa de esas infecciones. El proveedor de atención médica debe evaluarlo por tuberculosis antes de comenzar, durante y después el tratamiento con ACTEMRA.

Consulte la Información importante sobre efectos secundarios en las páginas 23-27. Para ver información de seguridad adicional, consulte la Información de prescripción completa y la Guía del medicamento que se adjuntan.

ACTEMRA y ACTPen son marcas registradas de Chugai Seiyaku Kabushiki Kaisha Corp., miembro del Grupo Roche.

El logotipo de Access Solutions es una marca registrada de Genentech, Inc.

Genentech
A Member of the Roche Group

© 2025 Genentech USA, Inc. Todos los derechos reservados.
M-US-00007635(v5.0) 02/25

17148 Monterey Pines LN, Santa Clarita CA 91387
PHONE (818) 794-4512 • FAX (818) 332-1976

Certificate of Translation

I, Angel Ayala, Translations Project Manager at N1 Translations, declare under penalty of perjury that I am fluent in both English and Spanish, and that to the best of my knowledge and belief, **M-US-00007635(v5.0) ACTEMRA RA In Office Patient Print Brochure - Spanish copy is an accurate representation of the original M-US-00007196(v5.0) English copy.**

Translations may not always be verbatim to account for nuances and geographical idioms, however it remains consistent with the intent of the original piece.

The translation of the attached document is hereby certified; no judgment whatsoever is made concerning the contents thereof.

Date: January 28, 2025

Signed:

Angel Ayala

ACTEMRA®
tocilizumab



Ami *spoke to her doctor about ACTEMRA for her rheumatoid arthritis (RA).*

WHAT COULD ACTEMRA DO FOR YOUR RA?

ACTEMRA may be able to treat your RA with or without methotrexate (MTX). See inside for more information.

WHAT DOES ACTEMRA TREAT?

ACTEMRA is a prescription medicine called an interleukin-6 (IL-6) receptor antagonist. ACTEMRA is used to treat adults with moderately to severely active rheumatoid arthritis (RA) after at least one other medicine called a disease modifying antirheumatic drug (DMARD) has been used and did not work well.

IMPORTANT SIDE EFFECT INFORMATION

ACTEMRA can cause serious side effects
Serious Infections
ACTEMRA changes the way your immune system works. This can make you more likely to get infections or make any current infection worse. Some people have died from these infections. Your healthcare provider should assess you for TB before starting, during, and after treatment with ACTEMRA.

Please see Important Side Effect Information on pages 23-27. For additional safety information, please see the full Prescribing Information and Medication Guide enclosed.

COULD ACTEMRA BE RIGHT FOR YOU?

Managing your moderate to severe rheumatoid arthritis (RA) can be challenging. If your last treatment didn't give you the results you were looking for, this brochure will give you important information about ACTEMRA, a possible next step for you that could help.

You may be able to see results on ACTEMRA with or without disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) like MTX.

Please see pages 16-17 for information on the ACTEMRA clinical trial results.

In this brochure, you'll learn about:

- **How ACTEMRA may help ease your symptoms**
- **How ACTEMRA is taken (infusion or injection)**
- **How to use the ACTPen® autoinjector**
- **Clinical trial results**
- **What to expect with treatment**
- **Important Side Effect Information**
- **Options to help you pay for ACTEMRA**

Important Side Effect Information (continued)

Serious Infections
ACTEMRA changes the way your immune system works. This can make you more likely to get infections or make any current infection worse. Some people have died from these infections. Your healthcare provider should assess you for TB before starting, during, and after treatment with ACTEMRA.

ACTEMRA® tocilizumab



If your RA treatment isn't working, **talk to your healthcare professional about the risks and benefits of taking ACTEMRA.**

Please see Important Side Effect Information on pages 23-27. For additional safety information, please see the full Prescribing Information and Medication Guide enclosed.

HOW COULD ACTEMRA HELP EASE RA SYMPTOMS?

What kind of results could you see?

Treating your moderate to severe RA with ACTEMRA could help you:

- **Reduce** the signs and symptoms of RA
- **Reduce** swollen and tender joints
- **Decrease** the progression of joint damage when taken with DMARDs
- **Ease** some daily living activities for some people with RA

Please see pages 16-17 for information on the ACTEMRA clinical trial results.

"I had been dealing with swelling and painful joints, and after being on ACTEMRA for a couple of months I actually noticed a reduction in the swelling.

"I found that, while before I couldn't really bend my fingers, I could bend them again...so that really encouraged me, particularly seeing those effects early in the treatment.

"It really gave me hope as to what I would be able to continue to see by taking ACTEMRA."

Ami *has treated her RA with ACTEMRA.*

Individual results may vary.



Important Side Effect Information (continued)

Before starting ACTEMRA, tell your healthcare provider if you have:

- an infection, think you may have an infection, are being treated for an infection, or get a lot of infections that return. Symptoms of an infection, with or without a fever, include sweating or chills; shortness of breath; warm, red or painful skin or sores on your body; feeling very tired; muscle aches; blood in phlegm; diarrhea or stomach pain; cough; weight loss; burning when you urinate or urinating more than normal

ACTEMRA® tocilizumab

TARGETING A KEY DRIVER OF INFLAMMATION WITH ACTEMRA

How is ACTEMRA believed to work?

To understand how ACTEMRA is believed to work, let's start with learning what interleukin-6 (IL-6) is.

IL-6 is a messenger that tells the immune system to attack harmful bacteria and viruses. When your body produces too much IL-6, it causes the immune system to attack healthy cells and may contribute to the signs and symptoms of RA.

ACTEMRA is designed to block IL-6 from activating the immune system to attack.

ACTEMRA targets a key source of inflammation called IL-6.

Important Side Effect Information (continued)

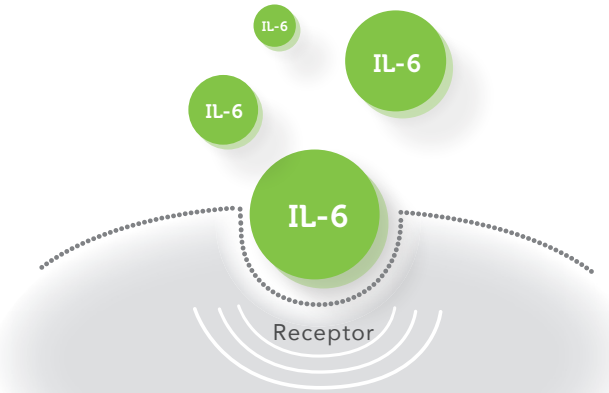
Before starting ACTEMRA, tell your healthcare provider if you have (continued):

- any of the following conditions that may give you a higher chance of getting infections: diabetes, HIV, or a weak immune system
- tuberculosis (TB), or have been in close contact with someone with TB
- live or have lived, or have traveled to certain parts of the United States where there is an increased chance of getting fungal infections. These parts include the Ohio and Mississippi River valleys and the Southwest
- hepatitis B or have had hepatitis B

Please see Important Side Effect Information on pages 23-27. For additional safety information, please see the full Prescribing Information and Medication Guide enclosed.

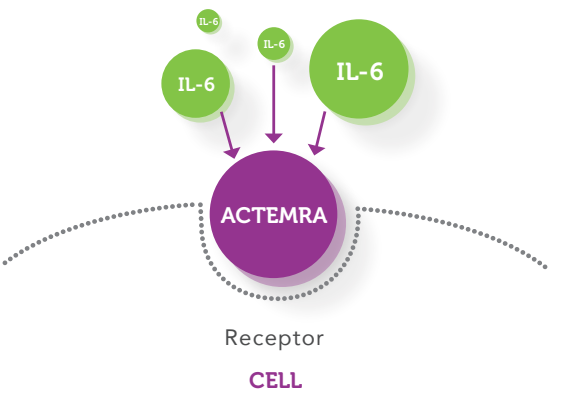
Without ACTEMRA

IL-6 connects to immune cells and tells them to activate. When these cells activate, this may contribute to the signs and symptoms of RA.



With ACTEMRA

ACTEMRA blocks IL-6 from connecting to the cell.



The way ACTEMRA is believed to work was suggested in early research. It is not known exactly how it works in the body.

WHAT ARE THE DIFFERENT WAYS I CAN TAKE ACTEMRA?

ACTEMRA offers several options for your moderate to severe RA symptoms. These options give you the ability to take your medicine in a way that works best for you.

ACTEMRA is available as:

An intravenous (IV) infusion

This medicine is a liquid solution placed into your vein with a needle. It is given at your healthcare professional's office or an infusion center.

A subcutaneous (SC) injection

This medicine is injected under your skin. It is given at home by you or a caregiver. ACTEMRA SC is available in a prefilled syringe or the ACTEMRA ACTPen® autoinjector.

- The ACTEMRA prefilled syringe is a single-dose needle that is manually injected
- The ACTPen autoinjector is a prefilled, single-dose, pen-like autoinjector that keeps the needle tip shielded before the injection, allowing you to inject by holding down a button

Please see Important Side Effect Information on pages 23-27. For additional safety information, please see the full Prescribing Information and Medication Guide enclosed.

Whichever SC injection device you prefer, the ACTEMRA you take is the same

Prefilled syringe



Not actual size.

ACTPen autoinjector



Not actual size.

Cap (covers needle shield) | Window area | Activation button

Your healthcare professional will train you on how to properly inject ACTEMRA. You may also refer to the Instructions for Use step-by-step guidance on how to use your prefilled syringe or ACTPen autoinjector.

To watch a step-by-step video guide to the ACTPen autoinjector, scan the QR code.

For a quick reference guide on how to use ACTPen autoinjector, please see pages 10-13.

Important Side Effect Information (continued)

Who should not take ACTEMRA?

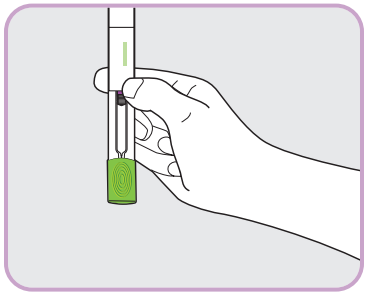
Do not take ACTEMRA if you are allergic to tocilizumab, or any of the ingredients in ACTEMRA.

ACTPen® AUTOINJECTOR

QUICK REFERENCE GUIDE

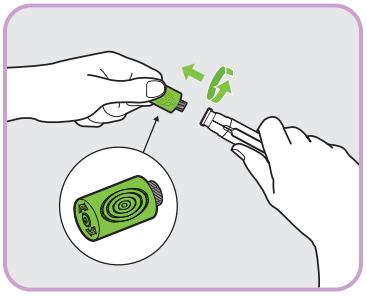
ACTEMRA® tocilizumab

Once you have become comfortable with the steps shown in the Instructions for Use, you may use this summary as a quick reference before injecting.



1 Prepare for your injection

Remove the ACTPen autoinjector from the refrigerator and let it warm up for 45 minutes until it reaches room temperature. Inspect the device. The liquid should be clear and colorless to pale yellow. **Do not** use the ACTPen autoinjector if it appears to be damaged or if it has accidentally been dropped.



2 Twist and pull off cap

Remove the cap when you are ready to inject. The ACTPen autoinjector should be used within 3 minutes or thrown away. The needle will be hidden until you begin your injection.

Please see Important Side Effect Information on pages 23-27. For additional safety information, please see the full Prescribing Information and Medication Guide enclosed.

Important Side Effect Information (continued)

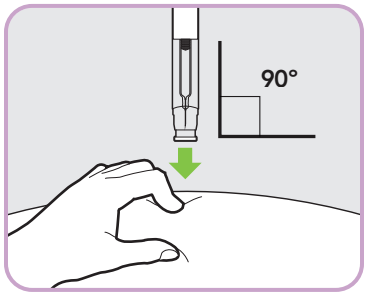
Be sure to talk to your healthcare provider if you see any signs of these serious side effects:

Tears (perforation) of the Stomach or Intestines

If you have diverticulitis (inflammation in parts of the large intestine), talk to your healthcare provider before taking ACTEMRA. Some people taking ACTEMRA may develop a hole in the wall of their stomach or intestines (also known as a perforation). This happens most often in people who also take nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), corticosteroids, or methotrexate.

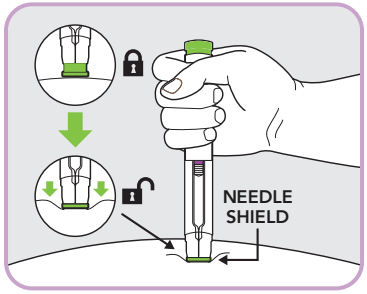
Tell your healthcare provider right away if you see any of these side effects: fever, new onset stomach-area pain that does not go away, or if you see a change in your bowel habits.

QUICK REFERENCE GUIDE (CONTINUED)



3 Pinch skin

Choose an area of the body where you will inject ACTEMRA. This is known as the injection site (refer to Step 2, Figure D in the Instructions for Use for recommended injection sites). Gently pinch the skin in this area. Place the ACTPen autoinjector against your pinched skin at a 90° angle. Do not press the Activation button until you get to Step 5. **When you're ready to inject, remember to continue to pinch your skin as you go.**



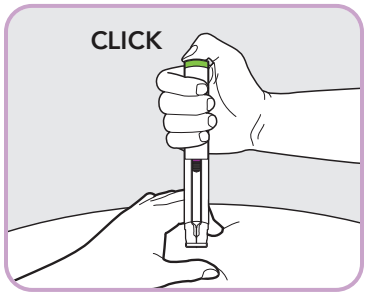
4 Compress to unlock

Without holding the Activation button, push the ACTPen autoinjector down until the needle shield is fully compressed against your pinched skin. This will unlock the Activation button. Hold the ACTPen autoinjector firmly in this position.

Important Side Effect Information (continued)

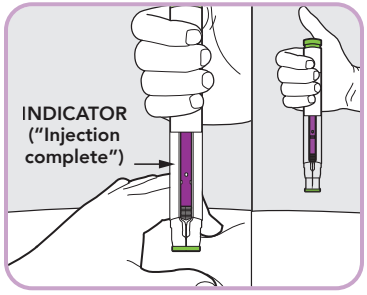
Liver problems (Hepatotoxicity)

Some people have experienced serious life-threatening liver problems, which required liver transplant or led to death.



5 Inject ACTEMRA SC

Press the Activation button. A "click" sound indicates the start of the injection. Keep the button pressed throughout the injection. The injection may take up to 10 seconds to complete.



6 Watch and release

Hold the ACTPen autoinjector in place until the indicator in the window area has stopped moving, even if you hear a second "click." Lift the device straight off your skin and release the Activation button. The needle shield will move down to cover the needle.

7 Discard

Once finished, throw away the ACTPen autoinjector in a sharps container. Do not put the cap back on the ACTPen autoinjector.

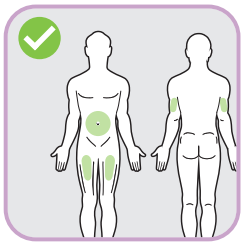
Please see Important Side Effect Information on pages 23-27. For additional safety information, please see the full Prescribing Information and Medication Guide enclosed.

ACTPen® AUTOINJECTOR

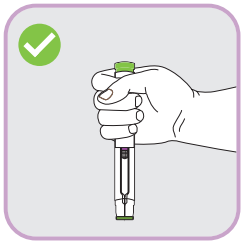
ADMINISTRATION DO'S AND DON'TS

The tips below will help clarify how you should use the ACTPen autoinjector. For full details about administration, please refer to the Instructions for Use.

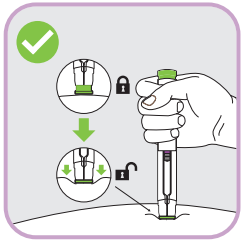
DO



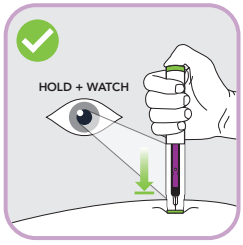
DO choose a different injection site each time you inject. Each new site should be at least 1 inch (2.5 cm) away from the area you last injected.



DO hold the upper part of the ACTPen autoinjector comfortably in one hand so that you can see the window area.



DO place the needle shield of the ACTPen autoinjector firmly against your pinched skin at a 90° angle until the needle shield is completely pushed in. This will unlock the Activation button.



DO press the Activation button once the ACTPen autoinjector is firmly held in place against your skin. Hold the device still until the indicator stops moving.

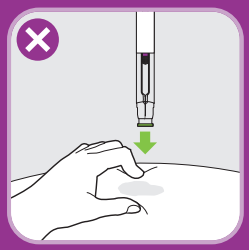
Important Side Effect Information (continued)

Liver problems (Hepatotoxicity) (continued)

Your healthcare provider may tell you to stop taking ACTEMRA if you develop new or worsening liver problems during treatment with ACTEMRA.

ACTEMRA® tocilizumab

DON'T



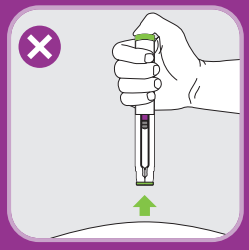
DO NOT inject into moles, scars, bruises, or areas where the skin is tender, red, hard, or not intact.



DO NOT push down from the top of the device or on the Activation button when you are positioning the device against your skin.



DO NOT push the Activation button until the needle shield is fully pressed against your pinched skin.



DO NOT lift the needle shield from your skin before you inject, otherwise the Activation button will not work.

Please see Important Side Effect Information on pages 23-27. For additional safety information, please see the full Prescribing Information and Medication Guide enclosed.

IS THERE PROOF ACTEMRA CAN WORK?

In a clinical study, people with moderate to severe RA were given either ACTEMRA IV **OR** MTX (a DMARD) to compare how well each treatment reduced symptoms.

ACTEMRA IV was proven to ease RA symptoms

7 out of 10 people on **ACTEMRA IV saw at least a 20% improvement** in their RA symptoms (also known as an ACR20 response), including the number of tender and swollen joints.

About **5 out of 10 people** on **MTX saw at least a 20% improvement** in their tender and swollen joint counts and other RA symptoms.

Individual results may vary.

Important Side Effect Information (continued)
Liver problems (Hepatotoxicity) (continued)

Tell your healthcare provider right away if you have any of the following symptoms:

- feeling tired (fatigue)
- lack of appetite for several days or longer (anorexia)
- yellowing of your skin or the whites of your eyes (jaundice)
- abdominal swelling and pain on the right side of the stomach-area
- light colored stools
- weakness
- nausea and vomiting
- confusion
- dark "tea-colored" urine

ACTEMRA® tocilizumab

ACTEMRA may improve symptoms quickly



Some people taking ACTEMRA IV started to see an improvement in as little as 2 weeks.

ACTEMRA SC was proven to be as effective as ACTEMRA IV

In another study, people taking ACTEMRA SC along with DMARDs experienced a reduction of symptoms similar to those taking ACTEMRA IV along with DMARDs.

- About 7 out of 10 people in both study groups saw a 20% improvement in their RA symptoms

ACTEMRA was also proven to work in patients who have been on previous biologics.

Please see Important Side Effect Information on pages 23-27. For additional safety information, please see the full Prescribing Information and Medication Guide enclosed.

UNDERSTANDING YOUR DOSE

ACTEMRA® tocilizumab

If you and your healthcare professional decide on ACTEMRA, it's important to understand how much ACTEMRA you will receive, and how often you will receive it.

What's the recommended ACTEMRA dosage?

ACTEMRA IV infusions

1x month — The recommended starting dose of ACTEMRA is **4 mg/kg* once a month**

1x month — Based on your response to treatment, your dose may be increased to **8 mg/kg* once a month**

*1 kg=2.2 lb.

Your IV infusion will last about 1 hour.

ACTEMRA SC injections

every 2 weeks — If you weigh **less than** 220 lb (100 kg): **1 prefilled syringe or ACTEMRA ACTPen® autoinjector every 2 weeks (162 mg)**

1x week — If you weigh 220 lb (100 kg) **or more: 1 prefilled syringe or ACTPen autoinjector once a week (162 mg)**

For patients starting on 1 prefilled syringe or ACTPen autoinjector every 2 weeks, you and your healthcare professional may decide to change your dose to 1 prefilled syringe or ACTPen autoinjector every week if you aren't getting the results you need.

Your ACTEMRA IV dose is based on your weight

It's up to your healthcare professional to determine what dose is right for you.

What if my signs and symptoms persist?

If you feel like you aren't getting the level of relief you want, talk to your healthcare professional about adjusting your dose. Your healthcare professional will monitor your symptoms and lab test results to see how you're responding to treatment. There is no set time for dose adjustment. Depending on your lab test results, your doctor may change your dosage of ACTEMRA.

Please see Important Side Effect Information on pages 23-27. For additional safety information, please see the full Prescribing Information and Medication Guide enclosed.

Important Side Effect Information (continued)

Changes in Blood Test Results

Your healthcare provider should do blood tests before you start receiving ACTEMRA. If you have rheumatoid arthritis (RA) your healthcare provider should do blood tests 4 to 8 weeks after you start receiving ACTEMRA for the first 6 months and then every 3 months after that.

WHAT TO EXPECT WITH TREATMENT

ACTEMRA® tocilizumab

If you've never had an infusion or injection therapy before, you may be wondering what to expect. Here are a few things that will happen before, during, and after your treatment.

Routine blood tests during treatment

To check for changes in your liver function tests, your healthcare professional will take blood tests every 4 to 8 weeks for the first 6 months following the start of treatment and then every 3 months after. They will also take blood tests 4 to 8 weeks after the start of treatment and every 3 months after to check for changes in neutrophil and platelet counts. Your healthcare professional should also do blood tests to check your cholesterol levels 4 to 8 weeks after your first ACTEMRA infusion or injection.

Getting to know your treatment

Before you start on ACTEMRA IV infusions or ACTEMRA SC injections, it's important to know all the facts. Make sure you review the ACTEMRA Medication Guide, available at ACTEMRA.com. Especially take note of the "What is the most important information I should know about ACTEMRA?" and "Before you receive ACTEMRA, tell your healthcare professional about all of your medical conditions" sections.

Please see Important Side Effect Information on pages 23-27. For additional safety information, please see the full Prescribing Information and Medication Guide enclosed.

Weighing in before appointments

Your ACTEMRA IV infusion dose is based on your weight, so before every infusion, you'll be weighed. If taking ACTEMRA by SC injection, your healthcare professional should weigh you at each in-office appointment. If your weight changes, you and your healthcare professional will decide if a change in dose is necessary.

If you are on ACTEMRA IV

When it's time for your infusion, you will sit or recline in a comfortable chair. The infusion will last about an hour.

Important Side Effect Information (continued)
Changes in Blood Test Results (continued)

These blood tests are to check for the following side effects of ACTEMRA:

- Low neutrophil count: neutrophils are white blood cells that help the body fight infection
- Low platelet count: platelets are blood cells that help with clotting, which stops bleeding
- Increase in liver function test levels
- Increase in blood cholesterol levels: your cholesterol levels should be checked 4 to 8 weeks after you start receiving ACTEMRA.

Your healthcare provider will determine how often you will have follow-up blood tests. Make sure you get all your follow-up blood tests done as ordered by your healthcare provider.

WHAT TO EXPECT WITH TREATMENT (CONTINUED)

If you are on ACTEMRA SC

Your healthcare professional or nurse should train you or your caregiver on how to properly inject ACTEMRA SC with either the prefilled syringe or the ACTEMRA ACTPen® autoinjector. During this training session, you or your caregiver should inject ACTEMRA SC for the first time. Only patients or caregivers who have been properly trained should use the ACTEMRA prefilled syringe or ACTPen autoinjector.

Monitoring for side effects

While receiving your treatment by infusion, a healthcare professional or nurse will monitor you. **If you are injecting ACTEMRA SC, make sure to keep an eye out for possible side effects.** ACTEMRA may lead to allergic reactions, including death. These events may happen with any treatment, even if they have not happened before. If you had hives, rash, or flushing after an injection, tell your healthcare professional before your next dose. **Let your healthcare professional or nurse know right away, or contact 911 immediately, if you're experiencing:**

- Shortness of breath or trouble breathing
- Swelling of the lips, tongue, or face
- Chest pain
- Feeling dizzy or faint
- Moderate or severe abdominal pain or vomiting

Please see Important Side Effect Information on pages 23-27. For additional safety information, please see the full Prescribing Information and Medication Guide enclosed.

IMPORTANT SIDE EFFECT INFORMATION

What does ACTEMRA treat?

ACTEMRA is a prescription medicine called an interleukin-6 (IL-6) receptor antagonist. ACTEMRA is used to treat adults with moderately to severely active rheumatoid arthritis (RA) after at least one other medicine called a disease modifying antirheumatic drug (DMARD) has been used and did not work well.

ACTEMRA can cause serious side effects

Serious Infections
ACTEMRA changes the way your immune system works. This can make you more likely to get infections or make any current infection worse. Some people have died from these infections. Your healthcare provider should assess you for TB before starting, during, and after treatment with ACTEMRA.

Before starting ACTEMRA, tell your healthcare provider if you have:

- an infection, think you may have an infection, are being treated for an infection, or get a lot of infections that return. Symptoms of an infection, with or without a fever, include sweating or chills; shortness of breath; warm, red or painful skin or sores on your body; feeling very tired; muscle aches; blood in phlegm; diarrhea or stomach pain; cough; weight loss; burning when you urinate or urinating more than normal
- any of the following conditions that may give you a higher chance of getting infections: diabetes, HIV, or a weak immune system
- tuberculosis (TB), or have been in close contact with someone with TB
- live or have lived, or have traveled to certain parts of the United States where there is an increased chance of getting fungal infections. These parts include the Ohio and Mississippi River valleys and the Southwest
- hepatitis B or have had hepatitis B

ACTEMRA® tocilizumab

IMPORTANT SIDE EFFECT INFORMATION (CONTINUED)

ACTEMRA® tocilizumab

Who should not take ACTEMRA?

Do not take ACTEMRA if you are allergic to tocilizumab, or any of the ingredients in ACTEMRA.

Be sure to talk to your healthcare provider if you see any signs of these serious side effects:

Tears (perforation) of the Stomach or Intestines

If you have diverticulitis (inflammation in parts of the large intestine), talk to your healthcare provider before taking ACTEMRA. Some people taking ACTEMRA may develop a hole in the wall of their stomach or intestines (also known as a perforation). This happens most often in people who also take nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), corticosteroids, or methotrexate.

Tell your healthcare provider right away if you see any of these side effects: fever, new onset stomach-area pain that does not go away, or if you see a change in your bowel habits.

Liver problems (Hepatotoxicity)

Some people have experienced serious life-threatening liver problems, which required liver transplant or led to death. Your healthcare provider may tell you to stop taking ACTEMRA if you develop new or worsening liver problems during treatment with ACTEMRA. Tell your healthcare provider right away if you have any of the following symptoms:

- feeling tired (fatigue)
- lack of appetite for several days or longer (anorexia)
- yellowing of your skin or the whites of your eyes (jaundice)
- abdominal swelling and pain on the right side of the stomach-area
- light colored stools
- weakness
- nausea and vomiting
- confusion
- dark "tea-colored" urine

Changes in Blood Test Results

Your healthcare provider should do blood tests before you start receiving ACTEMRA. If you have rheumatoid arthritis (RA) your healthcare provider should do blood tests 4 to 8 weeks after you start receiving ACTEMRA for the first 6 months and then every 3 months after that. These blood tests are to check for the following side effects of ACTEMRA:

- Low neutrophil count: neutrophils are white blood cells that help the body fight infection
- Low platelet count: platelets are blood cells that help with clotting, which stops bleeding
- Increase in liver function test levels
- Increase in blood cholesterol levels: your cholesterol levels should be checked 4 to 8 weeks after you start receiving ACTEMRA.

Your healthcare provider will determine how often you will have follow-up blood tests. Make sure you get all your follow-up blood tests done as ordered by your healthcare provider.

You should not receive ACTEMRA if your neutrophil and platelet counts are too low or your liver function test levels are too high. Changes in blood test results may cause your healthcare provider to stop your ACTEMRA treatment for a time or change your dose.

Cancer

ACTEMRA may increase your risk of certain cancers by changing the way your immune system works.

Please see Important Side Effect Information on pages 23-27. For additional safety information, please see the full Prescribing Information and Medication Guide enclosed.

IMPORTANT SIDE EFFECT INFORMATION (CONTINUED)

ACTEMRA® tocilizumab

Hepatitis B Infection

If you have or are a carrier of the hepatitis B virus (a virus that affects the liver), the virus may become active while you use ACTEMRA. Your healthcare provider may do blood tests before you start treatment with ACTEMRA and while you are using ACTEMRA. Tell your healthcare provider if you have any signs of these symptoms:

- feel very tired
- skin or eyes look yellow
- little or no appetite
- vomiting
- clay-colored bowel movements
- fevers
- chills
- stomach discomfort
- muscle aches
- dark urine
- skin rash

Serious Allergic Reactions

Serious allergic reactions, including death, can happen with ACTEMRA. These reactions can happen with any infusion or injection of ACTEMRA, even if they did not occur with an earlier infusion or injection. Stop taking ACTEMRA, contact your healthcare provider, and get emergency help right away if you have any of the following signs of a serious allergic reaction:

- swelling of the face, lips, mouth, or tongue
- trouble breathing
- wheezing
- severe itching
- skin rash, hives, redness, or swelling outside of the injection site area
- dizziness or fainting
- fast heartbeat or pounding in your chest (tachycardia)
- sweating

Nervous System Problems

While rare, Multiple Sclerosis has been diagnosed in people who take ACTEMRA.

The most common side effects of ACTEMRA include:

- upper respiratory tract infections (common cold, sinus infections)
- headache
- increased blood pressure (hypertension)
- injection site reactions

Tell your healthcare provider about any side effect that bothers you or does not go away. These are not all the possible side effects of ACTEMRA.

ACTEMRA & Pregnancy

Tell your healthcare provider if you are planning to become pregnant, are pregnant, plan to breast-feed, or are breast-feeding. You and your healthcare provider should decide if you will take ACTEMRA or breast-feed. You should not do both.

Tell your healthcare provider if you have any side effects. You may report side effects to the FDA at 1-800-FDA-1088. You may also report side effects to Genentech at 1-888-835-2555.

Please see full Prescribing Information and the Medication Guide, including Serious Side Effects, for more Important Safety Information.

HELP PAYING FOR ACTEMRA

ACTEMRA tocilizumab

ACTEMRA Access Solutions is dedicated to helping you understand your insurance coverage and assistance options.*† This can help you get the ACTEMRA your doctor prescribed.

1 ACTEMRA Co-pay Program

You pay as little as

$5 per prescription‡

with up to **$15,000 in co-pay support annually** for eligible, commercially insured patients

‡The final amount owed by patients may be as little as $5, but may vary depending on the patient's health insurance plan. Eligible commercially insured patients who are prescribed ACTEMRA for an FDA-approved use can receive up to $15,000 in assistance annually for drug costs. See terms and conditions for each program. Program limits apply.

Please see page 30 for the ACTEMRA Co-pay Program terms and conditions.

*You and your doctor are responsible for completing and submitting all required paperwork to your health insurance plan. Genentech and ACTEMRA cannot guarantee your plan will cover any treatments.

†Genentech provides coverage and reimbursement services to patients to help them understand benefits, coverage and reimbursement. Genentech provides these services to patients only after a healthcare provider has prescribed a Genentech product.

Please see Important Side Effect Information on pages 23-27. For additional safety information, please see the full Prescribing Information and Medication Guide enclosed.

How to get started

Visit **RACopay.com**

Call **855-RA-COPAY (855-722-6729)§**

How to know if you are eligible

You may be eligible if:

- You are taking ACTEMRA for moderate to severe RA
- **You are 18 years of age or older or have a legal guardian over the age of 18 to manage the program**
- You have commercial (private or non-governmental) insurance‡
- You do **not** use a federal or state health insurance program. This includes, but is not limited to, **Medicare, Medicaid, Medigap, VA, DoD or TRICARE**
- You do **not** currently receive help for ACTEMRA from the Genentech Patient Foundation or any independent co-pay assistance foundations
- You live and are treated in the United States or U.S. Territories
- You do **not** live in any state where the program is prohibited by law

§Monday through Friday, from 6 am - 5 pm PT, except major holidays.

‡Commercial insurance is an insurance plan you get from a private health insurance company. This can be insurance from your job, from a plan you bought yourself or from a Health Insurance Marketplace (for example, from HealthCare.gov). Medicare and Medicaid are not considered commercial insurance.

The ACTEMRA Co-pay Program may help eligible commercially insured patients with their drug costs. This program helps with the cost of ACTEMRA only. It does not help with the cost of other medicines the patient takes at the same time as ACTEMRA or with facility fees.

HELP PAYING FOR ACTEMRA (CONTINUED)

ACTEMRA Co-pay Program Terms and Conditions

- The Co-pay Program is valid ONLY for patients with commercial (private or non-governmental) insurance who have a valid prescription for a Food and Drug Administration (FDA)-approved indication of a Genentech medicine. Patients using Medicare, Medicaid or any other federal or state government program (collectively, "Government Programs") to pay for their Genentech medicine are not eligible.
- Under the Program, the patient may pay a co-pay. The final amount owed by a patient may be as little as $0 for the Genentech medicine (see Program specific details). The total patient out-of-pocket cost is dependent on the patient's health insurance plan. The Program assists with the cost of the Genentech medicine only. It does not assist with the cost of other medicines, procedures or office visit fees. After reaching the maximum annual Program benefit amount, the patient will be responsible for all remaining out-of-pocket expenses. The Program benefit amount cannot exceed the patient's out-of-pocket expenses for the cost associated with the Genentech medicine.
- All participants are responsible for reporting the receipt of all Program benefits as required by any insurer or by law. The Program is only valid in the United States and U.S. Territories, is void where prohibited by law and shall follow state restrictions in relation to AB-rated generic equivalents (e.g., MA, CA) where applicable. No party may seek reimbursement for all or any part of the benefit received through the Program. The Program is intended for the patient. Only the patient using the Program may receive the funds made available through the Program. The Program is not intended for third parties who reduce the amount available to the patient or take a portion for their own purposes. Patients with health plans that redirect Genentech Program assistance intended for patient out-of-pocket costs may be subject to alternate Program benefit structures. Genentech reserves the right to rescind, revoke or amend the Program without notice at any time.
- Additional terms and conditions apply. Please visit RAcopay.com for the full list of Terms and Conditions.



Please see Important Side Effect Information on pages 23-27. For additional safety information, please see the full Prescribing Information and Medication Guide enclosed.

HELP PAYING FOR ACTEMRA (CONTINUED)

2 Independent Co-pay Assistance Foundations*

If you need help with the co-pay for your ACTEMRA, ACTEMRA Access Solutions can refer you to an independent co-pay assistance foundation. Independent co-pay assistance foundations help patients with public or commercial health insurance.

3 Genentech Patient Foundation†

The Genentech Patient Foundation gives **free ACTEMRA to people who don't have insurance coverage** or who have financial concerns and meet eligibility requirements.

To learn more:

Call **1-800-ACTEMRA (1-800-228-3672)**

Visit **Genentech-Access.com/ACTEMRA/patients**

*Independent co-pay assistance foundations have their own rules for eligibility. Genentech has no involvement or influence in independent foundation decision-making or eligibility criteria and does not know if a foundation will be able to help you. We can only refer you to a foundation that supports your disease state. Genentech does not endorse or show preference for any particular foundation. The foundations we refer you to may not be the only ones that might be able to help you.

†If you have health insurance, you should try to get other types of financial assistance, if available. You also need to meet income requirements. If you do not have insurance, or if your insurance does not cover your Genentech medicine, you must meet a different set of income requirements.

Please see Important Side Effect Information on pages 23-27. For additional safety information, please see the full Prescribing Information and Medication Guide enclosed.



GET YOUR FREE ACTEMRA TRAVEL PACK AND SHARPS CONTAINER BY CALLING 1-800-ACTEMRA (1-800-228-3672)



The Travel Pack includes a freezable ice pack and a TSA card, which may be helpful when you take ACTEMRA with you when you travel.



ACTEMRA® tocilizumab

Ask your doctor about the treatment option with over a decade of experience

ACTEMRA has been studied for over a decade in thousands of people taking ACTEMRA for multiple FDA-approved uses.

10+
YEARS OF STUDIES

20+
KEY CLINICAL STUDIES*

1,600,000+
PEOPLE TREATED WORLDWIDE†

*Includes FDA-approved uses for conditions other than RA.
†According to the tocilizumab Periodic Benefit-Risk Evaluation Report (PBRER). The 1,600,000+ number includes patients treated during clinical trials and in market setting through April 10, 2020. Patients treated in the market setting is estimated based on the volume of product sold.

Please see Important Side Effect Information on pages 23-27. For additional safety information, please see the full Prescribing Information and Medication Guide enclosed.



Ask your doctor today if ACTEMRA could help ease your RA symptoms

To learn more about ACTEMRA, visit **ACTEMRA.com,** or call **1-800-ACTEMRA.**

IMPORTANT SIDE EFFECT INFORMATION

ACTEMRA can cause serious side effects
Serious Infections
ACTEMRA changes the way your immune system works. This can make you more likely to get infections or make any current infection worse. Some people have died from these infections. Your healthcare provider should assess you for TB before starting, during, and after treatment with ACTEMRA.

Please see Important Side Effect Information on pages 23-27. For additional safety information, please see the full Prescribing Information and Medication Guide enclosed.

ACTEMRA and ACTPen are registered trademarks of Chugai Seiyaku Kabushiki Kaisha Corp., a member of the Roche Group.

The Access Solutions logo is a registered trademark of Genentech, Inc.

Genentech
A Member of the Roche Group

© 2024 Genentech USA, Inc. All rights reserved.
M-US-00007196(v5.0) 10/24

ASPECTOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN
Estos aspectos destacados no incluyen toda la información necesaria para usar ACTEMRA de manera segura y eficaz. Consulte la información de prescripción completa de ACTEMRA.

Inyección de ACTEMRA® (tocilizumab) para administración subcutánea o intravenosa
Aprobación inicial en EE. UU.: 2010

ADVERTENCIA: RIESGO DE INFECCIONES GRAVES
Consulte la información de prescripción completa para conocer todas las advertencias de la caja.

- **Entre las infecciones graves que provocan hospitalización o muerte registradas en los pacientes que reciben ACTEMRA, se incluyen la tuberculosis (TB), las infecciones bacterianas, micóticas invasivas, virales, y otras infecciones oportunistas. (5.1)**
- **Si el paciente contrae una infección grave, se debe interrumpir la administración de ACTEMRA hasta que la infección esté controlada. (5.1)**
- **El paciente (excepto si tiene COVID-19) debe someterse a una prueba de detección de TB latente. Si diera positivo, se debe iniciar un tratamiento para la TB antes de comenzar la administración de ACTEMRA. (5.1)**
- **Se debe controlar a todos los pacientes para detectar la TB activa durante el tratamiento, aunque la prueba inicial de TB latente haya dado negativa. (5.1)**

---------- CAMBIOS IMPORTANTES RECIENTES ----------
Advertencias y precauciones (5.6) 09/2024

---------- INDICACIONES Y USO ----------
ACTEMRA® (tocilizumab) es un antagonista del receptor de la interleucina-6 (IL-6) que se indica para el tratamiento de:

Artritis reumatoide (AR) (1.1)
- Pacientes adultos con artritis reumatoide activa de moderada a grave que han tenido una respuesta inadecuada a uno o más fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME).

Arteritis de células gigantes (ACG) (1.2)
- Pacientes adultos con arteritis de células gigantes.

Enfermedad pulmonar intersticial asociada a la esclerosis sistémica (EPI-ES) (1.3)
- Disminución de la tasa de deterioro en la función pulmonar de pacientes adultos con enfermedad pulmonar intersticial asociada a la esclerosis sistémica (EPI-ES)

Artritis idiopática juvenil (AIJ) poliarticular (1.4)
- Pacientes a partir de los 2 años con artritis idiopática juvenil poliarticular activa.

Artritis idiopática juvenil (AIJ) sistémica (1.5)
- Pacientes a partir de los 2 años con artritis idiopática juvenil sistémica activa.

Síndrome de liberación de citocinas (SLC) (1.6)
- Adultos y niños a partir de los 2 años con síndrome de liberación de citocinas grave o potencialmente mortal inducido por linfocitos T con receptores quiméricos para el antígeno (linfocitos T-CAR).

Enfermedad por coronavirus de 2019 (COVID-19) (1.7)
- Adultos hospitalizados con la enfermedad por coronavirus de 2019 (COVID-19) que estén recibiendo corticosteroides sistémicos y necesiten oxígeno suplementario, ventilación mecánica invasiva o no invasiva, u oxigenación por membrana extracorpórea (OMEC).

---------- POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN ----------
Para el tratamiento de la AR, la AIJ poliarticular y la AIJ sistémica, ACTEMRA puede administrarse solo o en combinación con metotrexato. Para el tratamiento de la AR, se pueden administrar otros FARME no biológicos. (2)

Información general sobre la administración y la dosificación (2.1)
- *AR, ACG, EPI-ES, AIJ poliarticular y AIJ sistémica:* no se recomienda iniciar la administración de ACTEMRA en pacientes con un recuento absoluto de neutrófilos (RAN) inferior a 2000 por mm^3, un recuento de trombocitos inferior a 100,000 por mm^3, o niveles de ALT o AST que estén 1.5 veces por encima del límite superior de la normalidad (LSN) *(5.3, 5.4)*.
- *COVID-19:* no se recomienda iniciar la administración de ACTEMRA en pacientes con un recuento absoluto de neutrófilos (RAN) inferior a 1000 por mm^3, un recuento de trombocitos inferior a 50,000 por mm^3, o niveles de ALT o AST que superen 10 veces el LSN *(5.3, 5.4)*.
- En pacientes con *AR, SLC o COVID-19*, no se recomiendan las dosis de ACTEMRA que superen los 800 mg por infusión. (2.2, 2.7, 12.3)
- En pacientes con *ACG*, no se recomiendan las dosis de ACTEMRA que superen los 600 mg por infusión. (2.3, 12.3)

Artritis reumatoide (2.2)
Dosis recomendada para administración intravenosa en adultos:
Cuando se administra en combinación con los FARME no biológicos o como monoterapia, la dosis inicial recomendada es de 4 mg por kg cada 4 semanas seguida por un incremento a 8 mg por kg cada 4 semanas según la respuesta clínica.

Dosis recomendada para administración subcutánea en adultos:

Pacientes que pesan menos de 100 kg	Dosis de 162 mg administrada por vía subcutánea cada dos semanas, seguida por un incremento de frecuencia a una vez por semana según la respuesta clínica
Pacientes que pesan 100 kg o más	Dosis de 162 mg administrada por vía subcutánea una vez por semana

Arteritis de células gigantes (2.3)
Dosis recomendada para administración intravenosa en adultos:
La dosis recomendada es de 6 mg por kg cada 4 semanas en combinación con una reducción gradual de glucocorticoides. ACTEMRA se puede administrar solo una vez que se suspenda la administración de glucocorticoides.

Dosis recomendada para administración subcutánea en adultos:
La dosis recomendada es de 162 mg una vez a la semana como inyección subcutánea, en combinación con una reducción gradual de glucocorticoides.

Según las consideraciones clínicas, se puede indicar una dosis de 162 mg administrada como inyección subcutánea cada dos semanas, en combinación con una reducción gradual de glucocorticoides.

ACTEMRA se puede administrar solo una vez que se suspenda la administración de glucocorticoides.

Enfermedad pulmonar intersticial asociada a la esclerosis sistémica (EPI-ES) (2.4)
Dosis recomendada para administración subcutánea en adultos:
La dosis recomendada de ACTEMRA para pacientes adultos con EPI-ES es de 162 mg administrada como inyección subcutánea una vez por semana.

Artritis idiopática juvenil (AIJ) poliarticular (2.5)

Dosis recomendada para administración intravenosa en pacientes con AIJ poliarticular cada 4 semanas	
Pacientes que pesan menos de 30 kg	10 mg por kg
Pacientes que pesan 30 kg o más	8 mg por kg

Dosis recomendada para administración subcutánea en pacientes con AIJ poliarticular	
Pacientes que pesan menos de 30 kg	162 mg una vez cada tres semanas
Pacientes que pesan 30 kg o más	162 mg una vez cada dos semanas

Artritis idiopática juvenil (AIJ) sistémica (2.6)

Dosis recomendada para administración intravenosa en pacientes con AIJ sistémica cada 2 semanas	
Pacientes que pesan menos de 30 kg	12 mg por kg
Pacientes que pesan 30 kg o más	8 mg por kg

Dosis recomendada para administración subcutánea en pacientes con AIJ sistémica	
Pacientes que pesan menos de 30 kg	162 mg cada dos semanas
Pacientes que pesan 30 kg o más	162 mg una vez por semana

Síndrome de liberación de citocinas (2.7)

Dosis recomendada para administración intravenosa en pacientes con SLC	
Pacientes que pesan menos de 30 kg	12 mg por kg
Pacientes que pesan 30 kg o más	8 mg por kg
Solo o en combinación con corticosteroides.	

Enfermedad por coronavirus de 2019 (2.8)
La dosis recomendada de ACTEMRA para adultos con COVID-19 es de 8 mg por kg, administrada mediante una infusión intravenosa durante 60 minutos.

Administración de la formulación intravenosa (2.9)

- Para pacientes con AR, ACG, COVID-19, SLC, AIJ poliarticular y AIJ sistémica que pesen 30 kg o más, diluya a 100 ml en una solución inyectable de cloruro de sodio al 0.9% o al 0.45% de la USP para infusión intravenosa mediante técnica aséptica.
- Para pacientes con AIJ poliarticular y sistémica y con SLC que pesen menos de 30 kg, diluya a 50 ml en una solución inyectable de cloruro de sodio al 0.9% o al 0.45% de la USP para infusión intravenosa mediante técnica aséptica.
- Administre como infusión intravenosa única durante 1 hora; no debe administrarse como inyección rápida o bolo intravenoso.

Administración de la formulación subcutánea (2.10)

- Siga las instrucciones de uso de la jeringa prellenada y del autoinyector ACTPen® prellenado

Modificaciones de la dosis (2.11)

- Se recomienda realizar modificaciones de la dosis para el control de ciertos cambios en los valores analíticos relacionados con la dosis, incluidos los niveles elevados de enzimas hepáticas, la neutropenia y la trombocitopenia.

--------- FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES ---------

Infusión intravenosa

Inyección: 80 mg/4 ml (20 mg/ml), 200 mg/10 ml (20 mg/ml), 400 mg/20 ml (20 mg/ml) en ampollas de dosis única para una mayor dilución antes de la infusión intravenosa (3)

Inyección subcutánea

Inyección: 162 mg/0.9 ml en una jeringa prellenada de dosis única o en un autoinyector ACTPen® prellenado de dosis única (3)

---------- CONTRAINDICACIONES ----------

Hipersensibilidad conocida a ACTEMRA. (4)

---------- ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ----------

- Infecciones graves: no se debe administrar ACTEMRA durante una infección activa, incluidas las infecciones localizadas. Si el paciente contrae una infección grave, se debe interrumpir la administración de ACTEMRA hasta que se controle la infección. (5.1)
- Perforación gastrointestinal (GI): se debe administrar con precaución en pacientes que puedan presentar un riesgo más alto. (5.2)
- Hepatotoxicidad: se debe controlar a los pacientes para detectar signos y síntomas de lesiones hepáticas. Se debe modificar o suspender la administración de ACTEMRA si se continúan observando anomalías en los resultados del hepatograma del paciente, si estas empeoran o si se desarrollan signos y síntomas de una enfermedad hepática. (2.10, 5.3)
- Control de los valores analíticos: se recomienda realizar un control debido a las posibles consecuencias ocasionadas por los cambios relacionados con el tratamiento en los valores de neutrófilos, trombocitos, lípidos y pruebas de función hepática. (2.10, 5.4)
- Reacciones de hipersensibilidad, incluidas anafilaxia y muerte, y reacciones cutáneas graves, incluidas reacciones a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS, por sus siglas en inglés): se debe suspender la administración de ACTEMRA, tratar inmediatamente y hacer un seguimiento hasta que se resuelva la reacción. (5.6)
- Vacunas elaboradas con microbios vivos: se debe evitar la administración junto con ACTEMRA. (5.9, 7.3)

---------- REACCIONES ADVERSAS ----------

Reacciones adversas más comunes (incidencia de al menos 5%): infecciones de las vías respiratorias superiores, nasofaringitis, cefalea, hipertensión, aumento de ALT, reacciones en el lugar de la inyección. (6)

Para informar SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS, comuníquese con Genentech al 1-888-835-2555 o con la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) al número 1-800-FDA-1088, o visite www.fda.gov/medwatch

----------USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS----------

- **Embarazo:** Según los datos obtenidos a partir de las pruebas en animales, puede causar daño al feto. (8.1)
- **Lactancia:** Se debe suspender la administración del medicamento o la lactancia según la importancia del medicamento para la madre. (8.2)

Consulte la sección 17 para obtener INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE y la Guía del medicamento

Revisado: 09/2024

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA: ÍNDICE*

ADVERTENCIA: RIESGO DE INFECCIONES GRAVES

1 INDICACIONES Y USO
- 1.1 Artritis reumatoide (AR)
- 1.2 Arteritis de células gigantes (ACG)
- 1.3 Enfermedad pulmonar intersticial asociada a la esclerosis sistémica (EPI-ES)
- 1.4 Artritis idiopática juvenil poliarticular (AIJ poliarticular)
- 1.5 Artritis idiopática juvenil sistémica (AIJ sistémica)
- 1.6 Síndrome de liberación de citocinas (SLC)
- 1.7 Enfermedad por coronavirus de 2019 (COVID-19)

2 POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN
- 2.1 Consideraciones generales para la administración
- 2.2 Dosis recomendada para artritis reumatoide
- 2.3 Dosis recomendada para arteritis de células gigantes
- 2.4 Dosis recomendada para enfermedad pulmonar intersticial asociada a la esclerosis sistémica
- 2.5 Dosis recomendada para artritis idiopática juvenil poliarticular
- 2.6 Dosis recomendada para artritis idiopática juvenil sistémica
- 2.7 Dosis recomendada para síndrome de liberación de citocinas
- 2.8 Enfermedad por coronavirus de 2019 (COVID-19)
- 2.9 Instrucciones para la preparación y administración de la infusión intravenosa
- 2.10 Instrucciones para la preparación y administración de la inyección subcutánea
- 2.11 Modificaciones de las dosis debido a infecciones graves o a alteraciones en los valores analíticos

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

4 CONTRAINDICACIONES

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES
- 5.1 Infecciones graves
- 5.2 Perforaciones gastrointestinales
- 5.3 Hepatotoxicidad
- 5.4 Cambios en los parámetros de laboratorio
- 5.5 Inmunosupresión
- 5.6 Reacciones de hipersensibilidad, incluida la anafilaxia
- 5.7 Trastornos desmielinizantes
- 5.8 Enfermedad hepática activa e insuficiencia hepática
- 5.9 Vacunas

6 REACCIONES ADVERSAS
- 6.1 Experiencia en ensayos clínicos con ACTEMRA para administración intravenosa en pacientes con artritis reumatoide (ACTEMRA-IV)
- 6.2 Experiencia en ensayos clínicos con ACTEMRA para administración subcutánea en pacientes con artritis reumatoide (ACTEMRA-SC)
- 6.3 Experiencia en ensayos clínicos con ACTEMRA para administración subcutánea en pacientes con arteritis de células gigantes (ACTEMRA-SC)
- 6.4 Experiencia en ensayos clínicos con ACTEMRA para administración intravenosa en pacientes con arteritis de células gigantes (ACTEMRA-IV)
- 6.5 Experiencia en ensayos clínicos con ACTEMRA para administración subcutánea en pacientes con enfermedad pulmonar intersticial asociada a la esclerosis sistémica (ACTEMRA-SC)
- 6.6 Experiencia en ensayos clínicos con ACTEMRA para administración intravenosa en pacientes con artritis idiopática juvenil poliarticular (ACTEMRA-IV)
- 6.7 Experiencia en ensayos clínicos con ACTEMRA para administración subcutánea en pacientes con artritis idiopática juvenil poliarticular (ACTEMRA-SC)
- 6.8 Experiencia en ensayos clínicos con ACTEMRA para administración intravenosa en pacientes con artritis idiopática juvenil sistémica (ACTEMRA-IV)
- 6.9 Experiencia en ensayos clínicos con ACTEMRA para administración subcutánea en pacientes con artritis idiopática juvenil sistémica (ACTEMRA-SC)
- 6.10 Experiencia en ensayos clínicos con ACTEMRA para administración intravenosa en pacientes con síndrome de liberación de citocinas (ACTEMRA-IV)
- 6.11 Experiencia en ensayos clínicos con ACTEMRA para administración intravenosa en pacientes con COVID-19 (ACTEMRA-IV)
- 6.12 Experiencia posmarketing

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS
- 7.1 Medicamentos concomitantes para el tratamiento de afecciones en adultos
- 7.2 Interacciones con los sustratos de CYP450
- 7.3 Vacunas elaboradas con microbios vivos

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS
- 8.1 Embarazo
- 8.2 Lactancia
- 8.4 Uso pediátrico
- 8.5 Uso geriátrico
- 8.6 Insuficiencia hepática
- 8.7 Insuficiencia renal

9 DROGADICCIÓN Y DROGODEPENDENCIA

10 SOBREDOSIS

11 DESCRIPCIÓN

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA
- 12.1 Mecanismo de acción
- 12.2 Farmacodinámica
- 12.3 Farmacocinética

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA
- 13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, infertilidad

14 ESTUDIOS CLÍNICOS
- 14.1 Artritis reumatoide: administración intravenosa
- 14.2 Artritis reumatoide: administración subcutánea
- 14.3 Arteritis de células gigantes: administración subcutánea
- 14.4 Arteritis de células gigantes: administración intravenosa
- 14.5 Enfermedad pulmonar intersticial asociada a la esclerosis sistémica: administración subcutánea
- 14.6 Artritis idiopática juvenil poliarticular: administración intravenosa
- 14.7 Artritis idiopática juvenil poliarticular: administración subcutánea
- 14.8 Artritis idiopática juvenil sistémica: administración intravenosa
- 14.9 Artritis idiopática juvenil sistémica: administración subcutánea
- 14.10 Síndrome de liberación de citocinas: administración intravenosa
- 14.11 COVID-19: administración intravenosa

16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE

*No se especifican las secciones o subsecciones que se omiten de la información de prescripción completa.

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA

ADVERTENCIA: RIESGO DE INFECCIONES GRAVES

Los pacientes que reciben tratamiento con ACTEMRA corren más riesgo de presentar infecciones graves que podrían provocar hospitalización o muerte *(consulte las secciones Advertencias y precauciones [5.1] y Reacciones adversas [6.1])*. La mayoría de los pacientes que contrajeron estas infecciones tomaban inmunodepresores concomitantes, como metotrexato o corticosteroides.

Si el paciente contrae una infección grave, se debe interrumpir la administración de ACTEMRA hasta que se controle la infección.

Las infecciones registradas incluyen:

- **Tuberculosis activa, que puede presentarse con enfermedad pulmonar o extrapulmonar. Los pacientes, excepto aquellos que tengan COVID-19, deben someterse a una prueba para detectar la presencia de tuberculosis latente antes de comenzar la administración de ACTEMRA y durante el tratamiento. El tratamiento de la infección latente se debe iniciar antes de la administración de ACTEMRA.**
- **Infecciones micóticas invasivas, incluidas la candidosis, la aspergilosis y la neumocistosis. Los pacientes con infecciones micóticas invasivas pueden presentar enfermedad diseminada, en vez de localizada.**
- **Infecciones bacterianas, virales y otras infecciones provocadas por patógenos oportunistas.**

Se deben considerar cuidadosamente los riesgos y beneficios del tratamiento con ACTEMRA antes de iniciar el tratamiento en pacientes con infección crónica o recurrente.

Se debe realizar un seguimiento riguroso de los pacientes para detectar la presencia de signos y síntomas de infección durante y después del tratamiento con ACTEMRA, incluida la presencia posible de tuberculosis en pacientes que dieron negativo en la prueba de la tuberculosis latente antes de iniciar el tratamiento *(consulte la sección Advertencias y precauciones [5.1])*.

1 INDICACIONES Y USO

1.1 Artritis reumatoide (AR)

ACTEMRA® (tocilizumab) se indica para el tratamiento de pacientes adultos con artritis reumatoide activa de moderada a grave que han tenido una respuesta inadecuada a uno o más fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME).

1.2 Arteritis de células gigantes (ACG)

ACTEMRA® (tocilizumab) se indica para el tratamiento de la arteritis de células gigantes (ACG) en pacientes adultos.

1.3 Enfermedad pulmonar intersticial asociada a la esclerosis sistémica (EPI-ES)

ACTEMRA® (tocilizumab) está indicado para disminuir la tasa de deterioro en la función pulmonar de pacientes adultos con enfermedad pulmonar intersticial asociada a la esclerosis sistémica.

1.4 Artritis idiopática juvenil poliarticular (AIJ poliarticular)

ACTEMRA® (tocilizumab) se indica para el tratamiento de la artritis idiopática juvenil poliarticular activa en pacientes a partir de los 2 años.

1.5 Artritis idiopática juvenil sistémica (AIJ sistémica)

ACTEMRA® (tocilizumab) se indica para el tratamiento de la artritis idiopática juvenil sistémica activa en pacientes a partir de los 2 años.

1.6 Síndrome de liberación de citocinas (SLC)

ACTEMRA® (tocilizumab) se indica para el tratamiento del síndrome de liberación de citocinas grave o potencialmente mortal inducido por linfocitos T con receptores quiméricos para el antígeno (linfocitos T-CAR) en adultos y niños a partir de los 2 años.

1.7 Enfermedad por coronavirus de 2019 (COVID-19)

ACTEMRA® (tocilizumab) se indica para el tratamiento de la enfermedad por coronavirus de 2019 (COVID-19) en adultos hospitalizados que estén recibiendo corticosteroides sistémicos y necesiten oxígeno suplementario, ventilación mecánica invasiva o no invasiva, u oxigenación por membrana extracorpórea (OMEC).

2 POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

2.1 Consideraciones generales para la administración

No se recomienda su uso concomitante con FARME biológicos

No se realizaron estudios sobre la administración de ACTEMRA en combinación con FARME biológicos, como los antagonistas del factor de necrosis tumoral, los antagonistas del receptor de la IL-1, los anticuerpos monoclonales anti-CD20 y los moduladores selectivos de la coestimulación debido a la posibilidad de aumento de la inmunodepresión y aumento del riesgo de infección. Se debe evitar la administración de ACTEMRA con FARME biológicos.

Evaluación de los valores analíticos iniciales previa al tratamiento

Se debe obtener y evaluar un hemograma completo (CBC) y pruebas de la función hepática iniciales antes de comenzar el tratamiento.

- *AR, ACG, EPI-ES, AIJ poliarticular y AIJ sistémica:* no se recomienda iniciar la administración de ACTEMRA en pacientes con un recuento absoluto de neutrófilos (RAN) inferior a 2000 por mm^3, un recuento de trombocitos inferior a 100,000 por mm^3, o niveles de ALT o AST que estén 1.5 veces por encima del límite superior de la normalidad (LSN) *(consulte la sección Advertencias y precauciones [5.3, 5.4])*.
- *SLC:* los pacientes con SLC grave o potencialmente mortal generalmente presentan citopenias o niveles elevados de ALT o AST debido a la quimioterapia con reducción de linfocitos o al SLC. La decisión de administrar ACTEMRA debe tomarse teniendo en cuenta el posible beneficio de tratar el SLC en comparación con los riesgos del tratamiento a corto plazo con ACTEMRA.
- *COVID-19:* no se recomienda iniciar la administración de ACTEMRA en pacientes con un recuento absoluto de neutrófilos (RAN) inferior a 1000 por mm^3, un recuento de trombocitos inferior a 50,000 mm^3, o niveles de ALT o AST que superen 10 veces el LSN *(consulte la sección Advertencias y precauciones [5.3, 5.4]).*

2.2 Dosis recomendada para artritis reumatoide

ACTEMRA se puede administrar como monoterapia o en combinación con metotrexato u otros FARME no biológicos como infusión intravenosa o como inyección subcutánea.

Pauta posológica recomendada para administración intravenosa:

La dosis recomendada de ACTEMRA para pacientes adultos administrada como infusión intravenosa única durante 60 minutos es de 4 mg por kg cada 4 semanas, seguida por un incremento a 8 mg por kg cada 4 semanas según la respuesta clínica.

- Se recomienda reducir la dosis de 8 mg por kg a 4 mg por kg para el control de ciertos cambios en los valores analíticos relacionados con la dosis, incluidos los niveles elevados de enzimas hepáticas, la neutropenia y la trombocitopenia *(consulte las secciones Posología y administración [2.11], Advertencias y precauciones [5.3, 5.4] y Reacciones adversas [6.1]).*
- No se recomienda la administración de dosis que superen los 800 mg por infusión en pacientes con AR *(consulte la sección Farmacología clínica [12.3]).*

Pauta posológica recomendada para administración subcutánea:

Pacientes que pesan menos de 100 kg	Dosis de 162 mg administrada por vía subcutánea cada dos semanas, seguida por un incremento de frecuencia a una vez por semana según la respuesta clínica
Pacientes que pesan 100 kg o más	Dosis de 162 mg administrada por vía subcutánea cada semana

Al hacer la transición del tratamiento intravenoso con ACTEMRA a la administración subcutánea, administre la primera dosis subcutánea en lugar de la siguiente dosis intravenosa programada.

Se recomienda interrumpir la administración de la dosis o reducir la frecuencia de administración de la dosis subcutánea de una vez por semana a cada dos semanas para el control de ciertos cambios en los valores analíticos relacionados con la dosis, incluidos los niveles elevados de enzimas hepáticas, la neutropenia y la trombocitopenia *(consulte las secciones Posología y administración [2.11], Advertencias y precauciones [5.3, 5.4] y Reacciones adversas [6.2])*.

2.3 Dosis recomendada para arteritis de células gigantes

Pauta posológica recomendada para administración intravenosa:

La dosis recomendada de ACTEMRA para pacientes adultos administrada como infusión intravenosa única de 60 minutos es de 6 mg por kg cada 4 semanas en combinación con una reducción gradual de glucocorticoides.

ACTEMRA se puede administrar solo una vez que se suspenda la administración de glucocorticoides.

- Es posible que se deba interrumpir la administración de la dosis para el control de ciertas alteraciones en los valores analíticos relacionadas con la dosis, incluidos los niveles elevados de enzimas hepáticas, la neutropenia y la trombocitopenia *(consulte la sección Posología y administración [2.11])*.
- No se recomienda la administración de dosis que superen los 600 mg por infusión para pacientes con ACG *(consulte la sección Farmacología clínica [12.3])*.

Pauta posológica recomendada para administración subcutánea:

La dosis recomendada de ACTEMRA para pacientes adultos con ACG es de 162 mg administrada como inyección subcutánea una vez por semana, en combinación con una reducción gradual de glucocorticoides.

Según las consideraciones clínicas, se puede indicar una dosis de 162 mg administrada como inyección subcutánea cada dos semanas, en combinación con una reducción gradual de glucocorticoides.

ACTEMRA se puede administrar solo una vez que se suspenda la administración de glucocorticoides.

Al hacer la transición del tratamiento intravenoso con ACTEMRA a la administración subcutánea, administre la primera dosis subcutánea en lugar de la siguiente dosis intravenosa programada.

Es posible que se deba interrumpir la administración de la dosis o reducir la frecuencia de administración de la dosis subcutánea de una vez por semana a cada dos semanas para el control de ciertas alteraciones en los valores analíticos relacionadas con la dosis, incluidos los niveles elevados de enzimas hepáticas, la neutropenia y la trombocitopenia *(consulte la sección Posología y administración [2.11])*.

2.4 Dosis recomendada para enfermedad pulmonar intersticial asociada a la esclerosis sistémica

La dosis recomendada de ACTEMRA para pacientes adultos con EPI-ES es de 162 mg administrada como inyección subcutánea una vez por semana.

- Es posible que se deba interrumpir la administración de la dosis para el control de ciertas alteraciones en los valores analíticos relacionadas con la dosis, incluidos los niveles elevados de enzimas hepáticas, la neutropenia y la trombocitopenia *(consulte la sección Posología y administración [2.11])*.

- La administración subcutánea con el autoinyector prellenado ACTPen® no se ha estudiado en la EPI-ES.
- La administración intravenosa no está aprobada para la EPI-ES.

2.5 Dosis recomendada para artritis idiopática juvenil poliarticular

ACTEMRA se puede administrar como una infusión intravenosa o como una inyección subcutánea, solo o en combinación con metotrexato. No se debe modificar la dosis únicamente según la medición del peso corporal de una sola consulta, ya que el peso puede variar.

Pauta posológica recomendada para administración intravenosa:

La dosis recomendada de ACTEMRA para pacientes con AIJ poliarticular administrada una vez cada 4 semanas como infusión intravenosa única durante 60 minutos es la siguiente:

Dosis recomendada para administración intravenosa en pacientes con AIJ poliarticular cada 4 semanas	
Pacientes que pesan menos de 30 kg	10 mg por kg
Pacientes que pesan 30 kg o más	8 mg por kg

Pauta posológica recomendada para administración subcutánea:

Dosis recomendada para administración subcutánea en pacientes con AIJ poliarticular	
Pacientes que pesan menos de 30 kg	162 mg una vez cada 3 semanas
Pacientes que pesan 30 kg o más	162 mg una vez cada 2 semanas

Al hacer la transición del tratamiento intravenoso con ACTEMRA a la administración subcutánea, administre la primera dosis subcutánea en lugar de la siguiente dosis intravenosa programada.

Es posible que se deba interrumpir la administración de la dosis para el control de ciertas alteraciones en los valores analíticos relacionadas con la dosis, incluidos los niveles elevados de enzimas hepáticas, la neutropenia y la trombocitopenia *(consulte la sección Posología y administración [2.11]).*

2.6 Dosis recomendada para artritis idiopática juvenil sistémica

ACTEMRA se puede administrar como infusión intravenosa o como inyección subcutánea, solo o en combinación con metotrexato. No se debe modificar la dosis únicamente según la medición del peso corporal de una sola consulta, ya que el peso puede variar.

Pauta posológica recomendada para administración intravenosa:

La dosis recomendada de ACTEMRA para pacientes con AIJ sistémica administrada una vez cada 2 semanas como infusión intravenosa única durante 60 minutos es la siguiente:

Dosis recomendada para administración intravenosa en pacientes con AIJ sistémica cada 2 semanas	
Pacientes que pesan menos de 30 kg	12 mg por kg
Pacientes que pesan 30 kg o más	8 mg por kg

Pauta posológica recomendada para administración subcutánea:

Dosis recomendada para administración subcutánea en pacientes con AIJ sistémica	
Pacientes que pesan menos de 30 kg	162 mg una vez cada dos semanas
Pacientes que pesan 30 kg o más	162 mg una vez cada semana

Al hacer la transición del tratamiento intravenoso con ACTEMRA a la administración subcutánea, administre la primera dosis subcutánea cuando corresponda administrar la siguiente dosis intravenosa programada.

Es posible que se deba interrumpir la administración de la dosis para el control de ciertas alteraciones en los valores analíticos relacionadas con la dosis, incluidos los niveles elevados de enzimas hepáticas, la neutropenia y la trombocitopenia *(consulte la sección Posología y administración [2.11]).*

2.7 Dosis recomendada para síndrome de liberación de citocinas (SLC)

Para el tratamiento del SLC, solo se debe utilizar la vía intravenosa. La dosis recomendada de ACTEMRA para el tratamiento del SLC administrada como infusión intravenosa durante 60 minutos es la siguiente:

Dosis recomendada para administración intravenosa en pacientes con SLC	
Pacientes que pesan menos de 30 kg	12 mg por kg
Pacientes que pesan 30 kg o más	8 mg por kg
Solo o en combinación con corticosteroides	

- Si no se observan mejorías clínicas en los signos y síntomas del SLC después de la primera dosis, se pueden administrar hasta 3 dosis adicionales de ACTEMRA. El intervalo de administración consecutiva de las dosis debe ser de al menos 8 horas.
- No se recomienda la administración de dosis que superen los 800 mg por infusión en pacientes con SLC.
- La administración subcutánea no está aprobada para el SLC.

2.8 Enfermedad por coronavirus de 2019 (COVID-19)

Se recomienda administrar ACTEMRA solo mediante infusión intravenosa.

La dosis recomendada de ACTEMRA para el tratamiento de adultos con COVID-19 es de 8 mg por kg, administrada como infusión intravenosa única durante 60 minutos. Si los signos o síntomas clínicos empeoran o no mejoran después de la primera dosis, se puede administrar una infusión adicional de ACTEMRA al menos 8 horas después de la primera infusión.

- No se recomienda la administración de dosis que superen los 800 mg por infusión en pacientes con COVID-19.
- La administración subcutánea no está aprobada para pacientes con COVID-19.

2.9 Instrucciones para la preparación y administración de la infusión intravenosa

Un profesional de la salud debe llevar a cabo la dilución de ACTEMRA para infusión intravenosa mediante una técnica aséptica de la siguiente manera:

- Utilice una jeringa y aguja estériles para preparar ACTEMRA.
- Pacientes que pesan **menos de 30 kg**: utilice una bolsa o un frasco de infusión de **50 ml** de una solución inyectable de cloruro de sodio al 0.9% o 0.45% de la USP y luego siga los pasos 1 y 2 que figuran a continuación.
- Pacientes que pesan **30 kg o más**: utilice una bolsa o un frasco de infusión de **100 ml** y luego siga los pasos 1 y 2 que figuran a continuación.
- Paso 1. Extraiga un volumen de solución inyectable de cloruro de sodio al 0.9% o 0.45% de la USP equivalente al volumen de la inyección de ACTEMRA necesario para la dosis del paciente de la bolsa o el frasco de infusión *(consulte la sección Posología y administración [2.2, 2.5, 2.6, 2.7]).*

Para la administración intravenosa: volumen de inyección de ACTEMRA por kg de peso corporal		
Dosis	**Indicación**	**Volumen de inyección de ACTEMRA por kg de peso corporal**
4 mg/kg	Adulto con AR	0.2 ml/kg
6 mg/kg	Adulto con ACG	0.3 ml/kg
8 mg/kg	Adulto con AR Adulto con COVID-19 AIJ sistémica, AIJ poliarticular y SLC (mayor o igual a 30 kg de peso corporal)	0.4 ml/kg
10 mg/kg	AIJ poliarticular (menos de 30 kg de peso corporal)	0.5 ml/kg
12 mg/kg	AIJ sistémica y SLC (menos de 30 kg de peso corporal)	0.6 ml/kg

- Paso 2. Extraiga la cantidad de ACTEMRA para infusión intravenosa necesaria de la(s) ampolla(s) y añádala lentamente a la bolsa o el frasco de infusión de solución inyectable de cloruro de sodio al 0.9% o 0.45% de la USP. Para mezclar la solución, dé vuelta la bolsa con cuidado para evitar la formación de espuma.
- Las soluciones para infusión de ACTEMRA completamente diluidas con una solución inyectable de cloruro de sodio al 0.9% de la USP se pueden almacenar a una temperatura de entre 36 °F y 46 °F (de 2 °C a 8 °C) o a temperatura ambiente hasta 24 horas y deben protegerse de la luz.
- Las soluciones para infusión de ACTEMRA completamente diluidas con una solución inyectable de cloruro de sodio al 0.45% de la USP se pueden almacenar a una temperatura de entre 36 °F y 46 °F (de 2 °C a 8 °C) hasta 24 horas o a temperatura ambiente hasta 4 horas y deben protegerse de la luz.
- Las soluciones de ACTEMRA no contienen conservantes; por lo tanto, no debe utilizarse el producto restante que quede en las ampollas.
- Permita que la solución de ACTEMRA completamente diluida alcance la temperatura ambiente antes de la infusión.
- La infusión se debe administrar durante 60 minutos con un equipo de infusión. No se debe administrar como inyección rápida o bolo intravenoso.
- Las soluciones de ACTEMRA no se deben infundir de manera simultánea con otros medicamentos en la misma vía intravenosa. No se han realizado estudios de compatibilidad física o bioquímica para evaluar la administración conjunta de ACTEMRA con otros medicamentos.
- Los medicamentos parenterales se deben inspeccionar visualmente para detectar la presencia de partículas y cambios de color antes de la administración, siempre que la solución y el envase lo permitan. Si se detectan partículas y cambios de color, no se debe utilizar el producto.
- Las soluciones de ACTEMRA completamente diluidas son compatibles con las bolsas de infusión de polipropileno, polietileno y cloruro de polivinilo, y con los frascos de infusión de polipropileno, polietileno y vidrio.

2.10 Instrucciones para la preparación y administración de la inyección subcutánea

- No se debe administrar ACTEMRA para inyección subcutánea como infusión intravenosa.
- Se debe evaluar la idoneidad del paciente para la administración subcutánea doméstica e indicar al paciente que debe informar a un profesional de la salud antes de la administración de la siguiente dosis si manifiesta algún síntoma de reacción alérgica. Los pacientes deben solicitar atención médica de inmediato si manifiestan síntomas de reacciones alérgicas graves. ACTEMRA para inyección subcutánea se ha elaborado para utilizarse bajo la supervisión de un profesional de la salud. Una vez que reciba la capacitación adecuada sobre la técnica de inyección subcutánea, el paciente puede autoinyectarse ACTEMRA o el cuidador del paciente puede administrarlo si el profesional de la salud determina que corresponde. Los pacientes con AIJ poliarticular y sistémica pueden autoinyectarse con la jeringa ACTEMRA prellenada o el autoinyector ACTPen®, o el cuidador del paciente puede administrar ACTEMRA si tanto el profesional de la salud como uno de los padres/el tutor del paciente lo considera apropiado *(consulte la sección Uso en poblaciones específicas [8.4])*. Para que los pacientes o sus cuidadores obtengan más detalles sobre la administración del medicamento, se les debe indicar que sigan las indicaciones que se proporcionan en las instrucciones de uso.

- Los medicamentos parenterales se deben inspeccionar visualmente para detectar la presencia de partículas y cambios de color antes de la administración. No se deben utilizar las jeringas ACTEMRA prellenadas o los autoinyectores ACTPen® prellenados que presenten partículas, turbidez o cambios de color. ACTEMRA para administración subcutánea debe ser transparente, de incoloro a amarillo claro. No se debe utilizar el medicamento si alguna parte de la jeringa prellenada o el autoinyector ACTPen® prellenado parece estar dañada.
- Se les debe indicar a los pacientes que utilizan ACTEMRA para administración subcutánea que deben inyectarse la cantidad total de la jeringa (0.9 ml) o del autoinyector ACTPen® (0.9 ml), la cual proporciona 162 mg de ACTEMRA, según las indicaciones que se proporcionan en las instrucciones de uso.
- Se deben alternar los sitios de inyección en cada aplicación, y las inyecciones nunca deben aplicarse en lunares, cicatrices o zonas donde la piel esté sensible, amoratada, enrojecida, dura o no esté sana.

2.11 Modificaciones de las dosis debido a infecciones graves o a alteraciones en los valores analíticos

Infecciones graves

Si el paciente contrae una infección grave, se debe interrumpir el tratamiento con ACTEMRA hasta que se controle la infección.

Alteraciones en los valores analíticos

Artritis reumatoide, arteritis de células gigantes y enfermedad pulmonar intersticial asociada a la esclerosis sistémica

Alteraciones en los niveles de enzimas hepáticas *(consulte la sección Advertencias y precauciones [5.3, 5.4])*		
Valor analítico	**Recomendación para AR y EPI-ES**	**Recomendación para ACG**
1 a 3 veces por encima del LSN	Se debe modificar la dosis de los FARME si corresponde Para incrementos constantes en este intervalo: • En el caso de los pacientes que reciben ACTEMRA para administración intravenosa, se debe reducir la dosis a 4 mg por kg o interrumpir la administración de ACTEMRA hasta que el nivel de ALT o AST se haya normalizado • En el caso de los pacientes que reciben ACTEMRA para administración subcutánea, se debe reducir la frecuencia de administración a dos veces por semana o interrumpir la administración hasta que el nivel de ALT o AST se haya normalizado. Se debe reanudar la administración de ACTEMRA con una frecuencia de una vez cada dos semanas e incrementar la frecuencia a una vez por semana según sea clínicamente adecuado.	Se debe modificar la dosis de los agentes inmunomoduladores si corresponde Para incrementos constantes en este intervalo: • En el caso de los pacientes que reciben ACTEMRA para administración intravenosa, se debe interrumpir la administración de ACTEMRA hasta que el nivel de ALT o AST se haya normalizado • En el caso de los pacientes que reciben ACTEMRA para administración subcutánea, se debe reducir la frecuencia de la administración a dos veces por semana o interrumpir la administración hasta que el nivel de ALT o AST se haya normalizado. Se debe reanudar la administración de ACTEMRA con una frecuencia de una vez cada dos semanas e incrementar la frecuencia a una vez por semana según sea clínicamente adecuado
3 a 5 veces por encima del LSN (confirmado mediante repetición de análisis)	Se debe interrumpir la administración de ACTEMRA hasta que el valor sea inferior a 3 veces el LSN y se deben seguir las recomendaciones anteriores para valores de 1 a 3 veces por encima del LSN En el caso de incrementos constantes por encima de 3 veces el LSN, se debe suspender la administración de ACTEMRA	Se debe interrumpir la administración de ACTEMRA hasta que el valor sea inferior a 3 veces el LSN y se deben seguir las recomendaciones anteriores para valores de 1 a 3 veces por encima del LSN En el caso de incrementos constantes por encima de 3 veces el LSN, se debe suspender la administración de ACTEMRA
5 veces por encima del LSN	Se debe suspender la administración de ACTEMRA	Se debe suspender la administración de ACTEMRA

Recuento absoluto de neutrófilos (RAN) bajo *(consulte la sección Advertencias y precauciones [5.4])*		
Valor analítico (células por mm^3)	**Recomendación para AR y EPI-ES**	**Recomendación para ACG**
RAN superior a 1000	Se debe mantener la dosis	Se debe mantener la dosis
RAN de 500 a 1000	Se debe interrumpir la administración de ACTEMRA Cuando el RAN sea superior a 1000 células por mm^3: • En el caso de los pacientes que reciben ACTEMRA para administración intravenosa, se debe reanudar la administración de ACTEMRA con una dosis de 4 mg por kg e incrementar a 8 mg por kg según sea clínicamente adecuado • En el caso de los pacientes que reciben ACTEMRA para administración subcutánea, se debe reanudar la administración de ACTEMRA con una frecuencia de una vez cada dos semanas e incrementar la frecuencia a una vez por semana según sea clínicamente adecuado	Se debe interrumpir la administración de ACTEMRA Cuando el RAN sea superior a 1000 células por mm^3: • En el caso de los pacientes que reciben ACTEMRA para administración intravenosa, se debe reanudar la administración de ACTEMRA con una dosis de 6 mg por kg • En el caso de los pacientes que reciben ACTEMRA para administración subcutánea, se debe reanudar la administración de ACTEMRA con una frecuencia de una vez cada dos semanas e incrementar la frecuencia a una vez por semana según sea clínicamente adecuado
RAN inferior a 500	Se debe suspender la administración de ACTEMRA	Se debe suspender la administración de ACTEMRA

Recuento de trombocitos bajo *(consulte la sección Advertencias y precauciones [5.4])*		
Valor analítico (células por mm^3)	**Recomendación para AR y EPI-ES**	**Recomendación para ACG**
De 50,000 a 100,000	Se debe interrumpir la administración de ACTEMRA Cuando el recuento de trombocitos sea superior a 100,000 células por mm^3: • En el caso de los pacientes que reciben ACTEMRA para administración intravenosa, se debe reanudar la administración de ACTEMRA con una dosis de 4 mg por kg e incrementar a 8 mg por kg según sea clínicamente adecuado • En el caso de los pacientes que reciben ACTEMRA para administración subcutánea, se debe reanudar la administración de ACTEMRA con una frecuencia de semana de por medio e incrementar la frecuencia a cada semana según sea clínicamente adecuado	Se debe interrumpir la administración de ACTEMRA Cuando el recuento de trombocitos sea superior a 100,000 células por mm^3: • En el caso de los pacientes que reciben ACTEMRA para administración intravenosa, se debe reanudar la administración de ACTEMRA con una dosis de 6 mg por kg • En el caso de los pacientes que reciben ACTEMRA para administración subcutánea, se debe reanudar la administración de ACTEMRA con una frecuencia de una vez cada dos semanas e incrementar la frecuencia a una vez por semana según sea clínicamente adecuado
Inferior a 50,000	Se debe suspender la administración de ACTEMRA	Se debe suspender la administración de ACTEMRA

Artritis idiopática juvenil poliarticular y sistémica

No se realizaron estudios sobre la reducción de la dosis de ACTEMRA en poblaciones con AIJ poliarticular y sistémica. Se recomienda interrumpir la dosis de ACTEMRA en caso de alteraciones en el nivel de enzimas hepáticas, recuentos de neutrófilos bajos y recuentos de trombocitos bajos en pacientes con AIJ poliarticular y sistémica a niveles similares a los que se especificaron anteriormente para pacientes con AR y ACG. Si corresponde, se debe modificar la dosis o detener la administración de metotrexato u otros medicamentos concomitantes e interrumpir la administración de ACTEMRA hasta que se haya evaluado la situación clínica. En los casos de pacientes con AIJ poliarticular y sistémica, la decisión de suspender la administración de ACTEMRA debido a alteraciones en los valores analíticos debe basarse en la evaluación médica del paciente específico.

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

Infusión intravenosa

Inyección: 80 mg/4 ml, 200 mg/10 ml, 400 mg/20 ml como solución transparente, de incolora a amarilla clara, en ampollas de dosis única de 20 mg/ml para una mayor dilución antes de la infusión intravenosa.

Inyección subcutánea

Inyección: 162 mg/0.9 ml como solución transparente, de incolora a ligeramente amarillenta, en una jeringa prellenada de dosis única o un autoinyector ACTPen® prellenado de dosis única.

4 CONTRAINDICACIONES

ACTEMRA está contraindicado para pacientes con hipersensibilidad conocida a ACTEMRA *(consulte la sección Advertencias y precauciones [5.6])*.

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Infecciones graves

Se registraron casos de infecciones graves y a veces mortales debido a patógenos bacterianos, micobacterianos, micóticos invasivos, virales, protozoicos u otros patógenos oportunistas en pacientes que recibían inmunodepresores, incluido ACTEMRA. Entre las infecciones graves más comunes se incluyeron neumonía, infecciones urinarias, celulitis, herpes zóster, gastroenteritis, diverticulitis, sepsis y artritis bacteriana *(consulte la sección Reacciones adversas [6.1])*. Entre las infecciones oportunistas, se registraron casos de tuberculosis, criptococo, aspergilosis, candidosis y neumocistosis con la administración de ACTEMRA. También podrían presentarse otras infecciones graves, que no se registraron en los estudios clínicos (p. ej., histoplasmosis, coccidioidomicosis, listeriosis). Los pacientes presentaron una enfermedad diseminada en lugar de localizada y con frecuencia estaban tomando inmunodepresores concomitantes, como metotrexato o corticosteroides, lo que, además de la artritis reumatoide, podría predisponerlos a contraer infecciones.

No se debe administrar ACTEMRA a los pacientes con una infección activa, incluidas las infecciones localizadas. Se deben considerar los riesgos y beneficios del tratamiento antes de iniciar la administración de ACTEMRA en pacientes:

- con infecciones crónicas o recurrentes;
- que han estado expuestos a la tuberculosis;
- con antecedentes de infección grave u oportunista;
- que han viajado o residido en zonas endémicas de tuberculosis o micosis; o
- con afecciones subyacentes que podrían predisponerlos a contraer infecciones.

Se debe hacer un seguimiento riguroso de los pacientes para detectar la presencia de signos y síntomas de infección durante y después del tratamiento con ACTEMRA, ya que los signos y síntomas de inflamación aguda podrían verse atenuados debido a la inhibición de los reactantes de fase aguda *(consulte las secciones Posología y administración [2.8], Reacciones adversas [6.1] e Información de asesoramiento para el paciente [17])*.

Se debe interrumpir la administración de ACTEMRA si el paciente contrae una infección grave, una infección oportunista o sepsis. El paciente que contrae una infección nueva durante el tratamiento con ACTEMRA debe someterse inmediatamente a un estudio completo de diagnóstico adecuado para un paciente inmunodeprimido, iniciar un tratamiento adecuado con antibióticos y estar bajo seguimiento riguroso.

COVID-19

En pacientes con COVID-19, se debe controlar la aparición de signos y síntomas de nuevas infecciones durante y después del tratamiento con ACTEMRA. Hay poca información sobre el uso de ACTEMRA en pacientes que presentan COVID-19 e infecciones graves concomitantes activas. Se deben considerar los riesgos y los beneficios del tratamiento con ACTEMRA en pacientes con COVID-19 y otras infecciones simultáneas.

Tuberculosis

Se debe examinar a los pacientes para detectar factores de riesgo de tuberculosis e infecciones latentes antes de iniciar la administración de ACTEMRA. En pacientes con COVID-19, no es necesario realizar pruebas para detectar infecciones latentes antes de iniciar el tratamiento con ACTEMRA.

Se debe considerar la administración de un tratamiento antituberculoso antes de iniciar la administración de ACTEMRA en pacientes con antecedentes de tuberculosis latente o activa en quienes no se puede confirmar un tratamiento adecuado y en pacientes que dieron negativo en la prueba de tuberculosis latente, pero que presentan factores de riesgo de infección por tuberculosis. Se recomienda consultar con un médico con experiencia en el tratamiento de la tuberculosis para que brinde asesoramiento a la hora de decidir si corresponde iniciar un tratamiento antituberculoso para un paciente específico.

Se debe realizar un seguimiento riguroso de los pacientes para detectar la presencia de signos y síntomas de tuberculosis, incluidos los pacientes que han dado negativo en la prueba de tuberculosis latente antes de iniciar el tratamiento.

La incidencia de la tuberculosis en los programas de desarrollo clínico a nivel mundial es del 0.1%. Los pacientes con tuberculosis latente deben recibir un tratamiento antimicobacteriano estándar antes de iniciar la administración de ACTEMRA.

Reactivación viral

Se registraron casos de reactivación viral con tratamientos biológicos con inmunodepresores y se observaron casos de agravamiento del herpes zóster en estudios clínicos con ACTEMRA. No se observaron casos de reactivación de la hepatitis B en los ensayos; sin embargo, se excluyeron aquellos pacientes que dieron positivo en las pruebas de detección de la hepatitis.

5.2 Perforaciones gastrointestinales

Se registraron casos de perforación gastrointestinal en los ensayos clínicos, principalmente como complicaciones de diverticulitis en pacientes que recibieron tratamiento con ACTEMRA. Se debe hacer un uso cuidadoso de ACTEMRA en aquellos pacientes que presentan mayor riesgo de perforación gastrointestinal. Se debe evaluar inmediatamente a los pacientes que presenten fiebre, síntomas abdominales de reciente aparición y cambios en los hábitos de evacuación intestinal a fin de detectar de manera temprana una perforación gastrointestinal *(consulte la sección Reacciones adversas [6.1]).*

5.3 Hepatotoxicidad

Se han observado casos graves de lesión hepática en pacientes que recibieron ACTEMRA para administración intravenosa o subcutánea. Algunos de estos casos requirieron un trasplante hepático o produjeron la muerte. El tiempo transcurrido hasta la aparición de la lesión osciló entre meses y años después del tratamiento inicial con tocilizumab. Mientras que la mayoría de los casos presentaron considerables aumentos de transaminasas (>5 veces el LSN), algunos casos presentaron signos o síntomas de disfunción hepática y solo un aumento leve de transaminasas.

En ensayos clínicos aleatorizados, el tratamiento con ACTEMRA se asoció con una mayor incidencia de niveles elevados de transaminasas *(consulte la sección Reacciones adversas [6.1, 6.2, 6.6, 6.8])*. Se observó una mayor frecuencia y magnitud de estos niveles elevados cuando se administraron medicamentos potencialmente hepatotóxicos (p. ej., metotrexato) en combinación con ACTEMRA.

Para los pacientes con artritis reumatoide (AR), arteritis de células gigantes (ACG) y enfermedad pulmonar intersticial asociada a la esclerosis sistémica (EPI-ES), se debe obtener un hepatograma (alanina aminotransferasa [ALT], aspartato aminotransferasa [AST], fosfatasa alcalina y bilirrubina total) antes de iniciar el tratamiento con ACTEMRA, cada 4 a 8 semanas después del inicio del tratamiento durante los primeros 6 meses y cada 3 meses a partir de entonces. No se recomienda iniciar el tratamiento con ACTEMRA en pacientes con AR, ACG o EPI-ES con niveles elevados de transaminasas ALT o AST superiores a 1.5 veces el LSN. Se debe suspender la administración de ACTEMRA en pacientes que presentan niveles elevados de ALT o AST superiores a 5 veces el LSN. Para obtener información sobre las modificaciones recomendadas según los aumentos de los niveles de transaminasas, *consulte la sección Posología y administración (2.11).*

Los pacientes hospitalizados con COVID-19 pueden tener niveles elevados de ALT o AST. La insuficiencia multiorgánica con afectación hepática se reconoce como una complicación de COVID-19 grave. La decisión de administrar ACTEMRA debe buscar un equilibrio entre los posibles beneficios de tratar la COVID-19 y los posibles riesgos de un tratamiento agudo con ACTEMRA. No se recomienda iniciar el tratamiento con ACTEMRA en pacientes con COVID-19 que tengan niveles elevados de ALT o AST que superen 10 veces el LSN. Se deben controlar los niveles de ALT y AST durante el tratamiento.

Se debe realizar un hepatograma de inmediato si el paciente presenta síntomas que pueden indicar lesión hepática, como fatiga, anorexia, molestias en la región abdominal superior derecha, orina turbia o ictericia. En este contexto clínico, si se observan anomalías en los resultados del hepatograma del paciente (p. ej., ALT superior a tres veces el límite superior del intervalo de referencia, bilirrubina total sérica superior a dos veces el límite superior del intervalo de referencia), se debe interrumpir el tratamiento con ACTEMRA e investigar la causa probable. Solo se debe reiniciar la administración de ACTEMRA en pacientes con otras causas que expliquen las anomalías en el hepatograma, una vez que se normalicen los valores.

Se observa una tendencia similar de niveles elevados de enzimas hepáticas con ACTEMRA en las poblaciones con AIJ poliarticular y sistémica. Se debe realizar un hepatograma de control al momento de la segunda administración y, a partir de entonces, cada 4 a 8 semanas en pacientes con AIJ poliarticular y cada 2 a 4 semanas en pacientes con AIJ sistémica.

5.4 Cambios en los parámetros de laboratorio

Pacientes con artritis reumatoide, arteritis de células gigantes, enfermedad pulmonar intersticial asociada a la esclerosis sistémica y enfermedad por coronavirus de 2019

Neutropenia

El tratamiento con ACTEMRA estuvo asociado a una mayor incidencia de neutropenia. Rara vez se registraron infecciones asociadas a una neutropenia relacionada con el tratamiento en los estudios de extensión a largo plazo y en la experiencia clínica posmarketing.

- No se recomienda iniciar el tratamiento con ACTEMRA en pacientes con AR, ACG y EPI-ES que tengan un recuento de neutrófilos bajo; es decir, un recuento absoluto de neutrófilos (RAN) inferior a 2000 por mm^3. No se recomienda realizar el tratamiento en pacientes que presenten un recuento absoluto de neutrófilos inferior a 500 por mm^3.
- Se deben controlar los neutrófilos entre las 4 y las 8 semanas posteriores al inicio del tratamiento y cada 3 meses a partir de entonces *(consulte la sección Farmacología clínica [12.2])*. Para obtener información sobre las modificaciones recomendadas según el RAN, *consulte la sección Posología y administración (2.11).*
- No se recomienda iniciar el tratamiento con ACTEMRA en pacientes con COVID-19 que tengan un RAN inferior a 1000 por mm^3. Se deben controlar los neutrófilos.

Trombocitopenia

El tratamiento con ACTEMRA estuvo asociado a una reducción en el recuento de trombocitos. La disminución de los trombocitos relacionada con el tratamiento no estuvo asociada a hemorragias graves en los ensayos clínicos *(consulte la sección Reacciones adversas [6.1, 6.2])*.

- No se recomienda iniciar el tratamiento con ACTEMRA en pacientes con AR, ACG y EPI-ES que tengan un recuento de trombocitos inferior a 100,000 por mm^3. No se recomienda realizar el tratamiento en pacientes que presenten una cifra de trombocitos inferior a 50,000 por mm^3.
- Se deben controlar los trombocitos entre las 4 y las 8 semanas posteriores al inicio del tratamiento y cada 3 meses a partir de entonces. Para obtener información sobre las modificaciones recomendadas según los recuentos de trombocitos, *consulte la sección Posología y administración (2.11).*
- No se recomienda el tratamiento en pacientes con COVID-19 que tengan un recuento de trombocitos inferior a 50,000 por mm^3. Se deben controlar los trombocitos.

Niveles elevados de enzimas hepáticas

Consulte la sección 5.3, Hepatotoxicidad. Para obtener información sobre las modificaciones recomendadas, *consulte la sección Posología y administración (2.11)*

Alteraciones en los niveles de lípidos

El tratamiento con ACTEMRA estuvo asociado a incrementos en los parámetros de los lípidos, como colesterol total, triglicéridos, colesterol LDL o colesterol HDL *(consulte la sección Reacciones adversas [6.1, 6.2])*.

- Se deben evaluar los parámetros de los lípidos aproximadamente entre las 4 y las 8 semanas posteriores al inicio del tratamiento con ACTEMRA.
- Posteriormente, se debe hacer un seguimiento de los pacientes según las pautas clínicas (p. ej., el Programa Nacional de Educación sobre el Colesterol [NCEP]) para el tratamiento de la hiperlipidemia.

Pacientes con artritis idiopática juvenil poliarticular y sistémica

Se observa una tendencia similar de niveles elevados de enzimas hepáticas, recuento de neutrófilos bajo, recuento de trombocitos bajo y niveles elevados de lípidos con el tratamiento con ACTEMRA en las poblaciones con AIJ poliarticular y sistémica. Se deben controlar los valores de neutrófilos, trombocitos, ALT y AST al momento de la segunda administración y, a partir de entonces, cada 4 a 8 semanas en los pacientes con AIJ poliarticular y cada 2 a 4 semanas en los pacientes con AIJ sistémica. Se deben controlar los niveles de lípidos como se menciona anteriormente para seguir las indicaciones aprobadas para la administración en adultos *(consulte la sección Posología y administración [2.11])*.

5.5 Inmunodepresión

Se desconoce el efecto del tratamiento con ACTEMRA en la formación de neoplasias, pero se observaron casos de neoplasia en los estudios clínicos *(consulte la sección Reacciones adversas [6.1])*. ACTEMRA es un inmunodepresor y el tratamiento con inmunodepresores podría incrementar el riesgo de neoplasias.

5.6 Reacciones de hipersensibilidad, incluida la anafilaxia

Se registraron casos de reacciones de hipersensibilidad, incluida la anafilaxia, en relación con la administración de ACTEMRA y reacciones anafilácticas con desenlace mortal con la administración de ACTEMRA como infusión intravenosa. Se registraron casos de anafilaxia y otras reacciones de hipersensibilidad que requirieron la suspensión del tratamiento en un 0.1% de los pacientes (3 de 2644) en ensayos controlados de 6 meses de duración con ACTEMRA para administración intravenosa, en un 0.2% de los pacientes (8 de 4009) en la población de AR con exposición total a la administración intravenosa, en un 0.7% de los pacientes (8 de 1068) en ensayos de AR controlados de 6 meses de duración con administración subcutánea y en un 0.7% de los pacientes (10 de 1465) en la población con exposición total a la administración subcutánea. En el ensayo controlado con pacientes con AIJ sistémica que recibieron ACTEMRA para administración intravenosa, 1 de 112 pacientes (0.9%) presentó reacciones de hipersensibilidad que requirieron la suspensión del tratamiento. En el ensayo controlado con pacientes con AIJ poliarticular que recibieron ACTEMRA para administración intravenosa, 0 de 188 pacientes (0%) de la población con exposición total a ACTEMRA presentó reacciones de hipersensibilidad que requirieron la suspensión del tratamiento. Entre las reacciones que requirieron la suspensión del tratamiento, se incluyeron el eritema generalizado, la erupción cutánea y la urticaria. Las reacciones que se presentaron en los sitios de la inyección se clasificaron por separado *(consulte la sección Reacciones adversas [6])*.

En el contexto posmarketing, se registraron reacciones de hipersensibilidad, incluidas la anafilaxia y la muerte, en pacientes que recibieron tratamiento con una variedad de dosis de ACTEMRA para administración intravenosa, con o sin tratamientos concomitantes. Las reacciones adversas se registraron en pacientes que recibían medicación previa. Los eventos de hipersensibilidad, incluida la anafilaxia, han ocurrido con o sin reacciones de hipersensibilidad anteriores y tan pronto como en la primera infusión de ACTEMRA *(consulte la sección Reacciones adversas [6.12])*. Asimismo, se registraron casos de reacciones cutáneas graves, incluidas reacciones a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS, por sus siglas en inglés), en pacientes con afecciones autoinflamatorias tratados con ACTEMRA.

Solo un profesional de la salud con el apoyo médico adecuado para controlar la anafilaxia debe infundir ACTEMRA para administración intravenosa. En el caso de la inyección subcutánea de ACTEMRA, se debe recomendar a los pacientes que busquen atención médica inmediata si manifiestan cualquier síntoma de una reacción de hipersensibilidad. Si se produce una reacción de hipersensibilidad, se debe suspender la administración de ACTEMRA, tratar inmediatamente y hacer un seguimiento hasta que los signos y síntomas se resuelvan.

5.7 Trastornos desmielinizantes

Se desconoce el impacto del tratamiento con ACTEMRA en los trastornos desmielinizantes, pero se registraron casos aislados de esclerosis múltiple y polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica en estudios clínicos de AR. Se debe controlar a los pacientes para detectar signos y síntomas que podrían sugerir la presencia de trastornos desmielinizantes. El médico prescriptor debe ser cauto al considerar el uso de ACTEMRA en pacientes con trastornos desmielinizantes preexistentes o de reciente aparición.

5.8 Enfermedad hepática activa e insuficiencia hepática

No se recomienda el tratamiento con ACTEMRA en los pacientes con enfermedad hepática activa o insuficiencia hepática *(consulte las secciones Reacciones adversas [6.1] y Uso en poblaciones específicas [8.6])*.

5.9 Vacunas

Se debe evitar el uso de vacunas elaboradas con microbios vivos de manera simultánea con ACTEMRA, ya que no se ha determinado la seguridad clínica. No se dispone de datos sobre la trasmisión secundaria de infección de personas que reciben vacunas elaboradas con microbios vivos a pacientes que reciben ACTEMRA.

No se dispone de datos sobre la eficacia de las vacunas en los pacientes que reciben ACTEMRA. Debido a que la inhibición de IL-6 puede interferir en la respuesta inmunitaria normal a nuevos antígenos, se recomienda que todos los pacientes, especialmente los niños o adultos mayores, si fuera posible, estén al día con todas las vacunas de acuerdo con las pautas de vacunación vigentes antes de iniciar el tratamiento con ACTEMRA. El intervalo entre la aplicación de vacunas elaboradas con microbios vivos y el inicio del tratamiento con ACTEMRA debe ser acorde con las pautas de vacunación vigentes con respecto a inmunodepresores.

6 REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas graves se describen en otra parte en la etiqueta:

- Infecciones graves *(consulte la sección Advertencias y precauciones [5.1])*
- Perforaciones gastrointestinales *(consulte la sección Advertencias y precauciones [5.2])*
- Parámetros de laboratorio *(consulte la sección Advertencias y precauciones [5.4])*
- Inmunodepresión *(consulte la sección Advertencias y precauciones [5.5])*
- Reacciones de hipersensibilidad, incluida la anafilaxia *(consulte la sección Advertencias y precauciones [5.6])*
- Trastornos desmielinizantes *(consulte la sección Advertencias y precauciones [5.7])*
- Enfermedad hepática activa e insuficiencia hepática *(consulte la sección Advertencias y precauciones [5.8])*

Debido a que los estudios clínicos se realizan bajo una gran variedad de condiciones diferentes, las tasas de reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de un medicamento no se pueden comparar directamente con las tasas en los estudios clínicos de otro medicamento, y podrían no predecir las tasas observadas en una población más amplia de pacientes en la práctica clínica.

6.1 Experiencia en ensayos clínicos con ACTEMRA para administración intravenosa en pacientes con artritis reumatoide (ACTEMRA-IV)

Los datos de ACTEMRA-IV en pacientes con artritis reumatoide (AR) incluyen 5 estudios doble ciego, controlados y multicéntricos. En estos estudios, los pacientes recibieron dosis de 8 mg por kg de ACTEMRA-IV como monoterapia (288 pacientes), 8 mg por kg de ACTEMRA-IV en combinación con medicamentos FARME (incluido el metotrexato) (1582 pacientes) o 4 mg por kg de ACTEMRA-IV en combinación con metotrexato (774 pacientes).

La población con exposición total incluye a todos los pacientes en los estudios de registro que recibieron al menos una dosis de ACTEMRA-IV. De los 4009 pacientes en esta población, 3577 recibieron tratamiento durante al menos 6 meses, 3309 durante al menos un año, 2954 durante al menos 2 años y 2189 durante 3 años.

Todos los pacientes en estos estudios tenían artritis reumatoide activa de moderada a grave. La población del estudio tenía una edad promedio de 52 años, de la cual el 82% eran mujeres y el 74% era de raza blanca.

Las reacciones adversas graves más comunes fueron infecciones graves *(consulte la sección Advertencias y precauciones [5.1])*. Las reacciones adversas que se registraron con más frecuencia en los estudios controlados hasta las 24 semanas (que se observaron en al menos el 5% de los pacientes que recibieron tratamiento con ACTEMRA-IV como monoterapia o en combinación con FARME) fueron infecciones de las vías respiratorias superiores, nasofaringitis, cefalea, hipertensión y aumento de ALT.

La proporción de los pacientes que suspendieron el tratamiento como consecuencia de las reacciones adversas durante los estudios con enmascaramiento doble y controlados con placebo fue del 5% para los pacientes que recibían ACTEMRA-IV y del 3% para los pacientes que recibían tratamiento con placebo. Las reacciones adversas más comunes que requirieron que se suspendiera la administración de ACTEMRA-IV fueron el aumento de los valores de las transaminasas hepáticas (según los requisitos del protocolo) y las infecciones graves.

Infecciones generales

En los estudios clínicos controlados de 24 semanas, la tasa de infecciones en el grupo de ACTEMRA-IV como monoterapia fue de 119 eventos cada 100 años-paciente y fue similar en el grupo de monoterapia con metotrexato. La tasa de infecciones en el grupo de 4 mg por kg y 8 mg por kg de ACTEMRA-IV más FARME fue de 133 y 127 eventos cada 100 años-paciente, respectivamente, en comparación con 112 eventos cada 100 años-paciente en el grupo de placebo más FARME. Las infecciones que se registraron con más frecuencia (en un 5% al 8% de pacientes) fueron las infecciones de las vías respiratorias superiores y la nasofaringitis.

La tasa general de infecciones con ACTEMRA-IV en la población con exposición total siguió siendo coherente con las tasas en los períodos controlados de los estudios.

Infecciones graves

En los estudios clínicos controlados de 24 semanas, la tasa de infecciones graves en el grupo de ACTEMRA-IV como monoterapia fue de 3.6 cada 100 años-paciente, en comparación con 1.5 cada 100 años-paciente en el grupo de metotrexato. La tasa de infecciones graves en el grupo de 4 mg por kg y 8 mg por kg de ACTEMRA-IV más FARME fue de 4.4 y 5.3 eventos cada 100 años-paciente, respectivamente, en comparación con 3.9 eventos cada 100 años-paciente en el grupo de placebo más FARME.

En la población con exposición total, la tasa general de infecciones graves siguió siendo coherente con las tasas observadas en los períodos controlados de los estudios. Las infecciones graves más comunes incluyeron neumonía, infecciones urinarias, celulitis, herpes zóster, gastroenteritis, diverticulitis, sepsis y artritis bacteriana. Se registraron casos de infecciones oportunistas *(consulte la sección Advertencias y precauciones [5.1])*.

En el estudio de investigación de resultados cardiovasculares WA25204, la proporción de infecciones graves en el grupo que recibía 8 mg/kg de ACTEMRA por vía intravenosa cada 4 semanas, con o sin FARME, fue de 4.5 cada 100 años-paciente, y la proporción en el grupo que recibía 50 mg de etanercept semanalmente por vía subcutánea, con o sin FARME, fue de 3.2 cada 100 años-paciente *(consulte la sección Estudios clínicos [14.1])*.

Perforaciones gastrointestinales

En los estudios clínicos controlados de 24 semanas, la tasa general de perforación gastrointestinal fue de 0.26 eventos cada 100 años-paciente con el tratamiento con ACTEMRA-IV.

En la población con exposición total, la tasa general de perforación gastrointestinal siguió siendo coherente con las tasas en los períodos controlados de los estudios. Los casos de perforación gastrointestinal se registraron principalmente como complicaciones de diverticulitis, incluidas la peritonitis purulenta generalizada, la perforación gastrointestinal baja, la fístula y el absceso. La mayoría de los pacientes que presentaron perforaciones gastrointestinales tomaban antinflamatorios no esteroideos (AINE), corticosteroides o metotrexato simultáneamente *(consulte la sección Advertencias y precauciones [5.2])*. Se desconoce la contribución relativa de estos medicamentos concomitantes en comparación con ACTEMRA-IV en el desarrollo de perforaciones gastrointestinales.

Reacciones a la infusión

En los estudios clínicos controlados de 24 semanas, se registraron reacciones adversas asociadas con la infusión (que se manifestaron durante la infusión o en un plazo de 24 horas desde el inicio de la infusión) en el 8% y el 7% de los pacientes en el grupo de 4 mg por kg y 8 mg por kg de ACTEMRA-IV más FARME, respectivamente, en comparación con el 5% de los pacientes en el grupo de placebo más FARME. El evento que se registró con más frecuencia con las dosis de 4 mg por kg y de 8 mg por kg durante la infusión fue hipertensión (1% para ambas dosis), mientras que los eventos que se registraron con más frecuencia en un plazo de 24 horas luego de finalizar la infusión fueron cefalea (1% para ambas dosis) y reacciones cutáneas (1% para ambas dosis), incluidas erupción, prurito y urticaria. Estos eventos no limitaron el tratamiento.

Anafilaxia

Se registraron reacciones de hipersensibilidad que requirieron que se suspendiera el tratamiento, incluida la anafilaxia, asociadas con la administración de ACTEMRA-IV en el 0.1% (3 de 2644) de la población de los ensayos controlados de 24 semanas y en el 0.2% (8 de 4009) de la población con exposición total. Generalmente, estas reacciones se observaron durante la segunda a cuarta infusión de ACTEMRA-IV. Debe disponerse de tratamiento médico adecuado para su uso inmediato en caso de una reacción de hipersensibilidad grave *(consulte la sección Advertencias y precauciones [5.6])*.

Alteraciones en los valores analíticos

Neutropenia

En los estudios clínicos controlados de 24 semanas, se observaron disminuciones en los recuentos de neutrófilos por debajo de 1000 por mm^3 en el 1.8% y el 3.4% de los pacientes en el grupo de 4 mg por kg y 8 mg por kg de ACTEMRA-IV más FARME, respectivamente, en comparación con el 0.1% de los pacientes en el grupo de placebo más FARME. Aproximadamente la mitad de los casos con un RAN inferior a 1000 por mm^3 se manifestaron en un plazo de 8 semanas desde el inicio del tratamiento. Se observaron disminuciones en los recuentos de neutrófilos por debajo de 500 por mm^3 en el 0.4% y el 0.3% de los pacientes en el grupo de 4 mg por kg y 8 mg por kg de ACTEMRA-IV más FARME, respectivamente, en comparación con el 0.1% de los pacientes en el grupo de placebo más FARME. No hubo una relación clara entre las disminuciones de los neutrófilos por debajo de 1000 por mm^3 y la manifestación de infecciones graves.

En la población con exposición total, el patrón y la incidencia de las disminuciones en los recuentos de neutrófilos siguieron siendo coherentes con lo que se observó en los estudios clínicos controlados de 24 semanas *(consulte la sección Advertencias y precauciones [5.4])*.

Trombocitopenia

En los estudios clínicos controlados de 24 semanas, se observaron disminuciones en los recuentos de trombocitos por debajo de 100,000 por mm^3 en el 1.3% y el 1.7% de los pacientes en el grupo de 4 mg por kg y 8 mg por kg de ACTEMRA-IV más FARME, respectivamente, en comparación con el 0.5% de los pacientes en el grupo de placebo más FARME, sin hemorragias asociadas.

En la población con exposición total, el patrón y la incidencia de las disminuciones en los recuentos de trombocitos siguieron siendo coherentes con lo que se observó en los estudios clínicos controlados de 24 semanas *(consulte la sección Advertencias y precauciones [5.4]).*

Niveles elevados de enzimas hepáticas

En la **Tabla 1**, se resumen las alteraciones en los niveles de enzimas hepáticas. En los pacientes que presentaron niveles elevados de enzimas hepáticas, la modificación de la pauta posológica del tratamiento, tal como la reducción de la dosis de los FARME concomitantes, la interrupción de ACTEMRA-IV o la reducción de la dosis de ACTEMRA-IV, dio como resultado una disminución o normalización de los niveles de enzimas hepáticas *(consulte la sección Posología y administración [2.11])*. Estos niveles elevados no estuvieron asociados a aumentos en la bilirrubina directa de trascendencia clínica ni estuvieron asociados a evidencia clínica de hepatitis o insuficiencia hepática *(consulte la sección Advertencias y precauciones [5.3, 5.4]).*

Tabla 1 Incidencia de las alteraciones en los niveles de enzimas hepáticas en el período controlado de 24 semanas de los estudios I a V*

	8 mg por kg de ACTEMRA COMO MONOTERAPIA N = 288 (%)	**Metotrexato N = 284 (%)**	**4 mg por kg de ACTEMRA + FARME N = 774 (%)**	**8 mg por kg de ACTEMRA + FARME N = 1582 (%)**	**Placebo + FARME N = 1170 (%)**
AST (U/L)					
> LSN hasta 3 veces el LSN	22	26	34	41	17
> 3 veces el LSN hasta 5 veces el LSN	0.3	2	1	2	0.3
> 5 veces el LSN	0.7	0.4	0.1	0.2	< 0.1
ALT (U/L)					
> LSN hasta 3 veces el LSN	36	33	45	48	23
> 3 veces el LSN hasta 5 veces el LSN	1	4	5	5	1
> 5 veces el LSN	0.7	1	1.3	1.5	0.3

LSN = Límite superior de la normalidad

*Para obtener una descripción de estos estudios, consulte la sección 14, Estudios clínicos.

En la población con exposición total, los niveles elevados de ALT y AST siguieron siendo coherentes con lo que se observó en los estudios clínicos controlados de 24 semanas.

En el estudio WA25204, de los 1538 pacientes con AR de moderada a grave *(consulte la sección Estudios clínicos [14.1])* que recibieron tratamiento con tocilizumab, se produjeron niveles elevados de ALT o AST > 3 veces el LSN en el 5.3% y el 2.2% de los pacientes, respectivamente. Se registró un evento grave de hepatitis medicamentosa con hiperbilirrubinemia en relación con tocilizumab.

Lípidos

Los niveles elevados de lípidos (colesterol total, LDL, HDL, triglicéridos) se evaluaron por primera vez a las 6 semanas después del inicio de la administración de ACTEMRA-IV en los ensayos clínicos controlados de 24 semanas. Se observaron aumentos en este momento que permanecieron estables a partir de entonces. En pocos casos, se observaron aumentos en los niveles de triglicéridos que superaron los 500 mg por dl. Se evaluaron los cambios en otros parámetros de los lípidos desde el inicio hasta la semana 24, los cuales se resumen a continuación:

- El nivel promedio de LDL aumentó 13 mg por dl en el grupo de 4 mg por kg de ACTEMRA más FARME, 20 mg por dl en el grupo de 8 mg por kg de ACTEMRA más FARME y 25 mg por dl en el grupo de 8 mg por kg de ACTEMRA como monoterapia.
- El nivel promedio de HDL aumentó 3 mg por dl en el grupo de 4 mg por kg de ACTEMRA más FARME, 5 mg por dl en el grupo de 8 mg por kg de ACTEMRA más FARME y 4 mg por dl en el grupo de 8 mg por kg de ACTEMRA como monoterapia.
- El cociente medio de LDL/HDL aumentó una media de 0.14 en el grupo de 4 mg por kg de ACTEMRA más FARME, 0.15 en el grupo de 8 mg por kg de ACTEMRA más FARME y 0.26 en el grupo de 8 mg por kg de ACTEMRA como monoterapia.
- Los cocientes de ApoB/ApoA1 se mantuvieron básicamente inalterados en los pacientes que recibieron tratamiento con ACTEMRA.

Los niveles de lípidos se elevaron en respuesta a los hipolipidemiantes.

En la población con exposición total, los niveles elevados en los parámetros de los lípidos siguieron siendo coherentes con lo que se observó en los ensayos clínicos controlados de 24 semanas.

Inmunogenicidad

Como ocurre con todas las proteínas terapéuticas, existe la posibilidad de inmunogenicidad. La detección de la producción de anticuerpos depende en gran medida de la sensibilidad y la especificidad del ensayo. Además, la incidencia observada de positividad en los anticuerpos (incluidos los anticuerpos neutralizantes) en un ensayo puede verse influenciada por varios factores, incluidos la metodología del ensayo, la manipulación de las muestras, el momento de recolección de las muestras, los medicamentos concomitantes y la enfermedad subyacente. Por estos motivos, la comparación de la incidencia de los anticuerpos de tocilizumab en los estudios descritos a continuación con la incidencia de los anticuerpos en otros estudios o con otros productos podría llevar a conclusiones erróneas.

En los estudios clínicos controlados de 24 semanas, se hicieron pruebas en un total de 2876 pacientes para detectar la presencia de anticuerpos contra el tocilizumab. Cuarenta y seis pacientes (2%) produjeron anticuerpos positivos contra el tocilizumab, de los cuales 5 manifestaron una reacción de hipersensibilidad asociada y significativa desde el punto de vista médico que hizo que tuvieran que retirarse del estudio. Treinta pacientes (1%) produjeron anticuerpos neutralizantes.

Neoplasias

Durante el período controlado de los estudios de 24 semanas, se diagnosticaron 15 neoplasias en pacientes que recibieron ACTEMRA-IV, en comparación con 8 neoplasias en pacientes de los grupos de control. La incidencia ajustada a la exposición fue similar en los grupos de ACTEMRA-IV (1.32 eventos cada 100 años-paciente) y en el grupo de placebo más FARME (1.37 eventos cada 100 años-paciente).

En la población con exposición total, la tasa de neoplasias siguió siendo coherente con la tasa observada en el período controlado de 24 semanas *(consulte la sección Advertencias y precauciones [5.5]).*

Otras reacciones adversas

En la **Tabla 2,** se resumen las reacciones adversas que se observaron en el 2% o más de los pacientes del grupo de 4 u 8 mg por kg de ACTEMRA-IV más FARME y al menos en el 1% más que aquellas observadas en los pacientes del grupo de placebo más FARME.

Tabla 2 Reacciones adversas que se observaron en al menos el 2% o más de los pacientes del grupo de 4 u 8 mg por kg de ACTEMRA más FARME y al menos en el 1% más que aquellas observadas en los pacientes del grupo de placebo más FARME

Población del estudio controlado de fase 3 de 24 semanas					
Término preferido	**8 mg por kg de ACTEMRA COMO MONOTERAPIA N = 288 (%)**	**Metotrexato N = 284 (%)**	**4 mg por kg de ACTEMRA + FARME N = 774 (%)**	**8 mg por kg de ACTEMRA + FARME N = 1582 (%)**	**Placebo + FARME N = 1170 (%)**
Infección de las vías respiratorias superiores	7	5	6	8	6
Nasofaringitis	7	6	4	6	4
Cefalea	7	2	6	5	3
Hipertensión	6	2	4	4	3
Aumento de ALT	6	4	3	3	1
Mareos	3	1	2	3	2
Bronquitis	3	2	4	3	3
Erupción	2	1	4	3	1
Úlcera bucal	2	2	1	2	1
Dolor abdominal superior	2	2	3	3	2
Gastritis	1	2	1	2	1
Aumento de transaminasa	1	5	2	2	1

Otras reacciones adversas infrecuentes y médicamente relevantes que se observaron con una incidencia inferior al 2% en los pacientes con artritis reumatoide que recibieron tratamiento con ACTEMRA-IV en los ensayos controlados fueron las siguientes:

Infecciones e infestaciones: herpes bucal simple
Trastornos gastrointestinales: estomatitis, úlcera gástrica
Pruebas complementarias: aumento de peso, aumento de la bilirrubina total
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático: leucopenia
Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración: edema periférico
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: disnea, tos
Trastornos oculares: conjuntivitis
Trastornos renales: nefrolitiasis
Trastornos endocrinos: hipotiroidismo

6.2 Experiencia en ensayos clínicos con ACTEMRA para administración subcutánea en pacientes con artritis reumatoide (ACTEMRA-SC)

Los datos de ACTEMRA-SC en pacientes con artritis reumatoide (AR) incluyen 2 estudios multicéntricos, controlados, con enmascaramiento doble. El estudio SC-I fue un estudio de ausencia de inferioridad que comparó la eficacia y seguridad de una dosis de 162 mg de tocilizumab administrada cada semana por vía subcutánea y una dosis de 8 mg/kg administrada por vía intravenosa cada cuatro semanas en 1262 participantes adultos con artritis reumatoide. El estudio SC-II fue un estudio de superioridad controlado con placebo que evaluó la seguridad y eficacia de una dosis de 162 mg de tocilizumab administrada cada dos semanas por vía subcutánea o de placebo en 656 pacientes. Todos los pacientes en ambos estudios recibieron FARME no biológicos de base.

La seguridad observada de ACTEMRA-SC para administración subcutánea fue coherente con el perfil de seguridad conocido de ACTEMRA para administración intravenosa, con la excepción de las reacciones en el sitio de la inyección, que fueron más comunes con ACTEMRA-SC en comparación con las inyecciones de placebo por vía subcutánea (grupo IV).

Reacciones en el sitio de la inyección

En el período de control de 6 meses, en el estudio SC-I, la frecuencia de las reacciones en el sitio de la inyección fue del 10.1% (64/631) y del 2.4% (15/631) para los grupos de ACTEMRA-SC administrado cada semana y de placebo administrado por vía subcutánea (grupo IV), respectivamente. En el estudio SC-II, la frecuencia de las reacciones en el sitio de la inyección fue del 7.1% (31/437) y del 4.1% (9/218) para los grupos de ACTEMRA-SC administrado cada dos semanas y de placebo, respectivamente. Estas reacciones en el sitio de la inyección (que incluyen eritema, prurito, dolor y hematoma) fueron de gravedad leve a moderada. La mayoría desaparecieron sin ningún tratamiento y no se tuvo que suspender la administración del medicamento por ninguna de ellas.

Inmunogenicidad

En el período de control de 6 meses en el estudio SC-I, el 0.8% (5/625) en el grupo de ACTEMRA-SC y el 0.8% (5/627) en el grupo de administración por vía intravenosa produjeron anticuerpos contra el tocilizumab; de estos, todos produjeron anticuerpos neutralizantes. En el estudio SC-II, el 1.6% (7/434) en el grupo de ACTEMRA-SC y el 1.4% (3/217) en el grupo de placebo produjeron anticuerpos contra el tocilizumab; de estos, el 1.4% (6/434) en el grupo de ACTEMRA-SC y el 0.5% (1/217) en el grupo de placebo también produjeron anticuerpos neutralizantes.

Se hicieron pruebas en un total de 1454 (>99%) pacientes que recibieron ACTEMRA-SC en el grupo de exposición total para detectar la presencia de anticuerpos contra el tocilizumab. Trece pacientes (0.9%) produjeron anticuerpos contra el tocilizumab y, de estos, 12 pacientes (0.8%) produjeron anticuerpos neutralizantes.

La tasa es coherente con la de la administración intravenosa previa. No se observó ninguna correlación entre la producción de anticuerpos y las reacciones adversas o la disminución de respuesta clínica.

Alteraciones en los valores analíticos

Neutropenia

En las pruebas de laboratorio de rutina para los ensayos clínicos controlados de 6 meses, se observó una disminución en el recuento de neutrófilos por debajo de 1×10^9/l en el 2.9% y el 3.7% de los pacientes que recibieron ACTEMRA-SC cada semana y cada dos semanas, respectivamente.

No hubo una relación clara entre las disminuciones de neutrófilos por debajo de 1×10^9/l y la manifestación de infecciones graves.

Trombocitopenia

En las pruebas de laboratorio de rutina para los ensayos clínicos controlados de 6 meses de ACTEMRA-SC, ninguno de los pacientes manifestó una disminución en el recuento de trombocitos a $\leq 50{,}000/mm^3$.

Niveles elevados de enzimas hepáticas

En las pruebas de laboratorio de rutina para los ensayos clínicos controlados de 6 meses, se observaron niveles elevados de la ALT o AST ≥ 3 veces el LSN en el 6.5% y el 1.4% de los pacientes, respectivamente, que recibieron ACTEMRA-SC cada semana y en el 3.4% y el 0.7% de los pacientes que recibieron ACTEMRA-SC cada dos semanas.

Niveles elevados en los parámetros de los lípidos

En las pruebas de laboratorio de rutina para los ensayos clínicos de 6 meses de ACTEMRA-SC, el 19% de los pacientes con dosis semanales, el 19.6% de los pacientes con dosis administradas cada dos semanas y el 10.2% de los pacientes que recibieron placebo manifestaron niveles elevados continuos de colesterol total > 6.2 mmol/l (240 mg/dl), y el 9%, el 10.4% y el 5.1% de los pacientes que recibieron ACTEMRA-SC cada semana, cada dos semanas y placebo, respectivamente, manifestaron un aumento continuo en el nivel de LDL a 4.1 mmol/l (160 mg/dl).

6.3 Experiencia en ensayos clínicos con ACTEMRA para administración subcutánea en pacientes con arteritis de células gigantes (ACTEMRA-SC)

La seguridad de ACTEMRA (tocilizumab) para administración subcutánea se evaluó en un estudio (WA28119) de fase III con 251 pacientes con ACG. La duración total de años-paciente en la población de exposición total a ACTEMRA-SC con ACG fue de 138.5 años-paciente durante la fase del estudio controlada con placebo, doble ciego, de 12 meses. El perfil general de seguridad observado en los grupos de tratamiento con ACTEMRA-SC, por lo general, fue coherente con el perfil de seguridad conocido de ACTEMRA. Hubo una incidencia general más alta de infecciones en los pacientes con ACG en relación con los pacientes con AR. La tasa de eventos de infección/infección grave fue de 200.2/9.7 cada 100 años-paciente en el grupo de ACTEMRA-SC con dosis semanales y de 160.2/4.4 cada 100 años-paciente en el grupo de ACTEMRA-SC con dosis administradas cada dos semanas en comparación con 156.0/4.2 eventos cada 100 años-paciente en el grupo de placebo + reducción gradual de la dosis de prednisona hasta las 26 semanas y 210.2/12.5 eventos cada 100 años-paciente en el grupo de placebo + reducción gradual de la dosis hasta las 52 semanas.

6.4 Experiencia en ensayos clínicos con ACTEMRA para administración intravenosa en pacientes con arteritis de células gigantes (ACTEMRA-IV)

La seguridad de ACTEMRA-IV se evaluó en un estudio abierto de seguridad y farmacocinética/farmacodinámica en 24 pacientes con ACG que estaban en remisión recibiendo ACTEMRA-IV al momento de su inclusión. Los pacientes recibieron dosis de 7 mg/kg de ACTEMRA cada 4 semanas por 20 semanas, seguidas de dosis de 6 mg/kg cada 4 semanas por 20 semanas. La exposición total al tratamiento fue de 17.5 años-paciente. El perfil general de seguridad observado para la administración intravenosa de ACTEMRA en pacientes con ACG fue coherente con el perfil de seguridad conocido de ACTEMRA.

6.5 Experiencia en ensayos clínicos con ACTEMRA para administración subcutánea en pacientes con enfermedad pulmonar intersticial asociada a la esclerosis sistémica (ACTEMRA-SC)

Se evaluó la seguridad de ACTEMRA para administración subcutánea en dos estudios multicéntricos, doble ciego y controlados con placebo (WA29767 y WA27788). En el estudio de fase 3 WA29767, se asignó aleatoriamente a 212 pacientes con esclerosis sistémica (ES) para que recibieran 162 mg de tocilizumab administrado cada semana por vía subcutánea o bien un placebo durante 48 semanas, seguido de una administración abierta de 162 mg de tocilizumab por vía subcutánea cada semana durante otras 48 semanas. En el estudio de fase 2/3 WA27788, se asignó aleatoriamente a 87 pacientes para que recibieran 162 mg de tocilizumab administrado cada semana por vía subcutánea o bien un placebo durante 48 semanas, seguido de una administración abierta de 162 mg de tocilizumab por vía subcutánea cada semana durante otras 48 semanas.

El perfil de seguridad de ACTEMRA hasta la semana 48 en el estudio WA29767 fue comparable para los pacientes con EPI-ES y ES en general, y en ambos estudios fue coherente con el perfil de seguridad conocido de ACTEMRA.

Inmunogenicidad

En ambos estudios clínicos, WA29767 y WA27788, la incidencia de anticuerpos contra TCZ producidos por el tratamiento en la semana 96 fue baja (3 de 169 pacientes, o el 1.8%). Estos anticuerpos contra el medicamento fueron de potencial neutralizante y ninguno de los pacientes manifestó reacciones de hipersensibilidad.

6.6 Experiencia en ensayos clínicos con ACTEMRA para administración intravenosa en pacientes con artritis idiopática juvenil poliarticular (ACTEMRA-IV)

Se estudió la seguridad de ACTEMRA-IV en 188 niños de 2 a 17 años con AIJ poliarticular que tuvieron una respuesta clínica inadecuada o intolerancia al metotrexato. La exposición total de los pacientes en la población de exposición total a ACTEMRA-IV (definida como aquellos pacientes que recibieron al menos una dosis de ACTEMRA-IV) fue de 184.4 años-paciente. Al inicio, aproximadamente la mitad de los pacientes tomaban corticosteroides orales y casi el 80% tomaban metotrexato. En general, los tipos de reacciones farmacológicas adversas en los pacientes con AIJ poliarticular fueron coherentes con aquellos que se observaron en los pacientes con AR y AIJ sistémica *(consulte la sección Reacciones adversas [6.1 y 6.8]).*

Infecciones

La tasa de infecciones en la población de exposición total a ACTEMRA-IV fue de 163.7 cada 100 años-paciente. Los eventos que se observaron con más frecuencia fueron la nasofaringitis y las infecciones de las vías respiratorias superiores. La tasa de infecciones graves fue numéricamente superior en los pacientes que pesaban menos de 30 kg y recibieron tratamiento con 10 mg/kg de tocilizumab (12.2 cada 100 años-paciente) en comparación con los pacientes que pesaban 30 kg o más y recibieron tratamiento con 8 mg/kg de tocilizumab (4.0 cada 100 años-paciente). La incidencia de infecciones que llevaron a interrupciones de la dosis también fue numéricamente superior en los pacientes que pesaban menos de 30 kg y recibieron tratamiento con 10 mg/kg de tocilizumab (21%) en comparación con los pacientes que pesaban 30 kg o más y recibieron tratamiento con 8 mg/kg de tocilizumab (8%).

Reacciones a la infusión

En los pacientes con AIJ poliarticular, las reacciones relacionadas con la infusión se definen como todos los eventos que ocurrieron durante una infusión o dentro de las 24 horas posteriores a una infusión. En la población de exposición total a ACTEMRA-IV, 11 pacientes (6%) manifestaron una reacción adversa durante la infusión y 38 pacientes (20.2%) manifestaron una reacción adversa dentro de las 24 horas posteriores a una infusión. Los eventos más comunes que se manifestaron durante una infusión fueron cefalea, náuseas e hipotensión, y los que se manifestaron dentro de las 24 horas posteriores a una infusión fueron mareos e hipotensión. En general, las reacciones farmacológicas adversas observadas durante una infusión o dentro de las 24 horas posteriores a una infusión fueron de naturaleza similar a aquellas que se observaron en los pacientes con AR y AIJ sistémica *(consulte la sección Reacciones adversas [6.1 y 6.8])*.

No se registraron reacciones de hipersensibilidad de importancia clínica asociadas al tocilizumab que requirieron suspender el tratamiento.

Inmunogenicidad

Un paciente, en el grupo de 10 mg/kg y menos de 30 kg de peso corporal, produjo anticuerpos positivos contra el tocilizumab sin manifestar una reacción de hipersensibilidad y posteriormente se retiró del estudio.

Alteraciones en los valores analíticos

Neutropenia

En las pruebas de laboratorio de rutina para el control de la población de exposición total a ACTEMRA-IV, se observó una disminución en el recuento de neutrófilos por debajo de 1×10^9 por l en el 3.7% de los pacientes.

No hubo una relación clara entre las disminuciones de neutrófilos por debajo de 1×10^9 por l y la manifestación de infecciones graves.

Trombocitopenia

En las pruebas de laboratorio de rutina para el control de la población de exposición total a ACTEMRA-IV, el 1% de los pacientes manifestó una disminución en el recuento de trombocitos de 50,000 por mm^3 o inferior a ese valor, sin hemorragias asociadas.

Niveles elevados de enzimas hepáticas

En las pruebas de laboratorio de rutina para el control de la población de exposición total a ACTEMRA-IV, se observaron niveles elevados de la ALT o AST de 3 veces el LSN o más en el 4% y en menos del 1% de los pacientes, respectivamente.

Lípidos

En las pruebas de laboratorio de rutina para el control de la población de exposición total a tocilizumab, se observaron niveles elevados de colesterol total por encima de 1.5 a 2 veces el LSN en un paciente (0.5%) y niveles elevados de LDL por encima de 1.5 a 2 veces el LSN en un paciente (0.5%).

6.7 Experiencia en ensayos clínicos con ACTEMRA para administración subcutánea en pacientes con artritis idiopática juvenil poliarticular (ACTEMRA-SC)

Se estudió la seguridad de ACTEMRA-SC en 52 pacientes pediátricos de 1 a 17 años con AIJ poliarticular que tuvieron una respuesta clínica inadecuada o intolerancia al metotrexato. La exposición total de los pacientes en la población de ACTEMRA-SC con AIJ poliarticular (definida como aquellos pacientes que recibieron al menos una dosis de ACTEMRA-SC y teniendo en cuenta la suspensión del tratamiento) fue de 49.5 años-paciente. En general, la seguridad observada de ACTEMRA para administración subcutánea fue coherente con el perfil de seguridad conocido de ACTEMRA para administración intravenosa, con la excepción de las reacciones en el sitio de la inyección y la neutropenia.

Reacciones en el sitio de la inyección

Durante el estudio de 1 año, se observó una frecuencia de reacciones en el sitio de la inyección de un 28.8% (15/52) en los pacientes con AIJ poliarticular que recibieron tratamiento con ACTEMRA-SC. Estas reacciones en el sitio de la inyección se manifestaron en mayor proporción en los pacientes que pesaban 30 kg o más (44.0%) en comparación con los pacientes que pesaban menos de 30 kg (14.8%). Todas las reacciones en el sitio de la inyección fueron de gravedad leve y no se tuvo que suspender el tratamiento ni interrumpir la administración de la dosis por ninguna de ellas. Se observó una mayor frecuencia de reacciones en el sitio de la inyección en aquellos pacientes con AIJ poliarticular que recibieron tratamiento con ACTEMRA-SC en comparación con aquellas observadas en los pacientes adultos con AR o ACG *(consulte la sección Reacciones adversas [6.2 y 6.3]).*

Inmunogenicidad

Tres pacientes, 1 que pesaba menos de 30 kg y 2 que pesaban 30 kg o más, produjeron anticuerpos contra el tocilizumab con potencial neutralizante sin manifestar una reacción de hipersensibilidad grave o clínicamente significativa. Posteriormente, un paciente se retiró del estudio.

Neutropenia

En las pruebas de laboratorio de rutina para el control de la población de exposición total a ACTEMRA-SC, se produjo una disminución en los recuentos de neutrófilos por debajo de 1×10^9 por l en el 15.4% de los pacientes y se observó con mayor frecuencia en los pacientes que pesaban menos de 30 kg (25.9%) que en los pacientes que pesaban 30 kg o más (4.0%). No hubo una relación clara entre las disminuciones de neutrófilos por debajo de 1×10^9 por l y la manifestación de infecciones graves.

6.8 Experiencia en ensayos clínicos con ACTEMRA para administración intravenosa en pacientes con artritis idiopática juvenil sistémica (ACTEMRA-IV)

Los datos descritos a continuación reflejan la exposición a ACTEMRA-IV en un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, realizado en 112 niños con AIJ sistémica de 2 a 17 años que tuvieron una respuesta clínica inadecuada a los antinflamatorios no esteroideos (AINE) o corticosteroides debido a la toxicidad o falta de eficacia. Al inicio, aproximadamente la mitad de los pacientes tomaban 0.3 mg/kg/día de corticosteroides y casi el 70% tomaban metotrexato. El ensayo incluyó una fase controlada de 12 semanas seguida por una extensión abierta del estudio. En la parte controlada, doble ciego, de 12 semanas del estudio clínico, 75 pacientes recibieron tratamiento con ACTEMRA-IV (8 o 12 mg por kg según el peso corporal). Después de 12 semanas o en el momento del abandono, debido al empeoramiento de la enfermedad, los pacientes recibieron tratamiento con ACTEMRA-IV en la fase de extensión abierta del estudio.

Las reacciones adversas más comunes (al menos un 5%) que se observaron en los pacientes que recibieron tratamiento con ACTEMRA-IV en la parte controlada de 12 semanas del estudio fueron infecciones de las vías respiratorias superiores, cefalea, nasofaringitis y diarrea.

Infecciones

En la fase controlada de 12 semanas, la tasa de todas las infecciones en el grupo de ACTEMRA-IV fue de 345 cada 100 años-paciente y de 287 cada 100 años-paciente en el grupo de placebo. En la extensión abierta del estudio que duró un promedio de 73 semanas de tratamiento, la tasa general de infecciones fue de 304 cada 100 años-paciente.

En la fase controlada de 12 semanas, la tasa de infecciones graves en el grupo de ACTEMRA-IV fue de 11.5 cada 100 años-paciente. En la extensión abierta del estudio que duró un promedio de 73 semanas de tratamiento, la tasa general de infecciones graves fue de 11.4 cada 100 años-paciente. Las infecciones graves que se registraron con más frecuencia incluyeron neumonía, gastroenteritis, varicela y otitis media.

Síndrome de activación macrofágica

En el estudio controlado de 12 semanas, ningún paciente en ningún grupo de tratamiento manifestó síndrome de activación macrofágica (SAM) mientras recibía el tratamiento asignado; 3 de 112 (3%) pacientes manifestaron SAM durante el tratamiento del estudio abierto con ACTEMRA-IV. Un paciente en el grupo de placebo escapó al tratamiento con 12 mg por kg de ACTEMRA-IV en la semana 2 debido a la actividad grave de la enfermedad y finalmente manifestó SAM el día 70. Dos pacientes adicionales manifestaron SAM durante la extensión a largo plazo. En los 3 pacientes, se interrumpió de forma pasajera la administración de la dosis de ACTEMRA-IV (2 pacientes) o se suspendió definitivamente (1 paciente) por el SAM, se los sometió a tratamiento, y el SAM se resolvió sin secuelas. Según una cantidad limitada de casos, la incidencia del SAM no parece ser elevada en la experiencia de manifestación clínica en los pacientes con AIJ sistémica que recibieron tratamiento con ACTEMRA-IV; sin embargo, no se pueden sacar conclusiones definitivas.

Reacciones a la infusión

Los pacientes no recibieron premedicación; sin embargo, la mayoría de los pacientes tomaban corticosteroides concomitantes como parte de su tratamiento de base de la AIJ sistémica. Las reacciones relacionadas con la infusión se definieron como todos aquellos eventos que se manifestaron durante la infusión o dentro de las 24 horas posteriores a la infusión. En la fase controlada de 12 semanas, el 4% de los pacientes que recibieron tratamiento con ACTEMRA-IV y el 0% de los pacientes que recibieron tratamiento con placebo manifestaron reacciones adversas durante la infusión. Un evento (angioedema) se consideró grave y potencialmente mortal, por lo que se suspendió el tratamiento del estudio en el paciente.

Dentro de las 24 horas posteriores a la infusión, el 16% de los pacientes en el grupo de tratamiento con ACTEMRA-IV y el 5% de los pacientes en el grupo de placebo manifestaron una reacción adversa. En el grupo de ACTEMRA-IV, los eventos incluyeron erupción, urticaria, diarrea, malestar epigástrico, artralgia y cefalea. Uno de estos eventos, la urticaria, se consideró grave.

Anafilaxia

Se registró 1 caso de anafilaxia en los 112 pacientes (menos del 1%) que recibieron tratamiento con ACTEMRA-IV durante el estudio controlado y el estudio abierto *(consulte la sección Advertencias y precauciones [5.6]).*

Inmunogenicidad

Los 112 pacientes fueron sometidos a pruebas para detectar la presencia de anticuerpos contra el tocilizumab al inicio. Dos pacientes produjeron anticuerpos positivos contra el tocilizumab: uno de esos pacientes manifestó reacciones adversas graves de urticaria y angioedema acordes con una reacción anafiláctica que hizo que se retirara del estudio; el otro paciente manifestó síndrome de activación macrofágica durante el escape bajo tratamiento, por lo que se suspendió su participación en el estudio.

Alteraciones en los valores analíticos

Neutropenia

En el control de rutina para la fase controlada de 12 semanas, se observó una disminución en los neutrófilos por debajo de 1 × 109 por l en el 7% de los pacientes del grupo de ACTEMRA-IV y en ningún paciente del grupo de placebo. En la extensión abierta del estudio que duró un promedio de 73 semanas de tratamiento, se observó una disminución en el recuento de neutrófilos en el 17% de los pacientes del grupo de ACTEMRA-IV. No hubo una relación clara entre la disminución en los neutrófilos por debajo de 1 x 109 por l y la manifestación de infecciones graves.

Trombocitopenia
En el control de rutina para la fase controlada de 12 semanas, el 1% de los pacientes del grupo de ACTEMRA-IV y el 3% del grupo de placebo manifestaron una disminución en el recuento de trombocitos a no más de 100,000 por mm^3.

En la extensión abierta del estudio que duró un promedio de 73 semanas de tratamiento, se observó una disminución en el recuento de trombocitos en el 4% de los pacientes del grupo de ACTEMRA-IV, sin hemorragias asociadas.

Niveles elevados de enzimas hepáticas
En las pruebas de laboratorio de rutina para la fase controlada de 12 semanas, se observaron niveles elevados de la ALT o AST (3 veces o más el LSN) en el 5% y el 3% de los pacientes, respectivamente, en el grupo de ACTEMRA-IV y en el 0% de los pacientes en el grupo de placebo.

En la extensión abierta del estudio que duró un promedio de 73 semanas de tratamiento, se observaron niveles elevados de la ALT o AST (3 veces o más el LSN) en el 13% y el 5% de los pacientes que recibieron tratamiento con ACTEMRA-IV, respectivamente.

Lípidos
En las pruebas de laboratorio de rutina para la fase controlada de 12 semanas, se observaron niveles elevados de colesterol total entre 1.5 y 2 veces el LSN en el 1.5% de los pacientes del grupo de ACTEMRA-IV y en el 0% de los pacientes del grupo de placebo. Se observaron niveles elevados de LDL entre 1.5 y 2 veces el LSN en el 1.9% de los pacientes del grupo de ACTEMRA-IV y en el 0% de los pacientes del grupo de placebo.

En la extensión abierta del estudio que duró un promedio de 73 semanas de tratamiento, el patrón y la incidencia de los niveles elevados en los parámetros de los lípidos siguieron siendo coherentes con los datos del estudio controlado de 12 semanas.

6.9 Experiencia en ensayos clínicos con ACTEMRA para administración subcutánea en pacientes con artritis idiopática juvenil sistémica (ACTEMRA-SC)

El perfil de seguridad de ACTEMRA-SC se estudió en 51 pacientes pediátricos de 1 a 17 años con AIJ sistémica que tuvieron una respuesta clínica inadecuada a los antinflamatorios no esteroideos (AINE) y a los corticosteroides. En general, la seguridad observada de ACTEMRA para administración subcutánea fue coherente con el perfil de seguridad conocido de ACTEMRA para administración intravenosa, con la excepción de las reacciones en el sitio de la inyección, que fueron más comunes en pacientes con AIJ sistémica tratados con ACTEMRA-SC en comparación con los pacientes con AIJ poliarticular y los pacientes adultos con AR o ACG *(consulte la sección Reacciones adversas [6.2, 6.3 y 6.7])*.

Reacciones en el sitio de la inyección

Un total del 41.2% (21/51) pacientes con AIJ sistémica presentaron reacciones en el sitio de la inyección con ACTEMRA-SC. Las reacciones en el sitio de la inyección más comunes fueron eritema, prurito, dolor e inflamación. La mayoría de las reacciones en el sitio de la inyección registradas fueron eventos de grado 1; todas las reacciones en el sitio de la inyección registradas fueron no graves y no se tuvo que suspender el tratamiento ni interrumpir la administración de la dosis por ninguna de ellas.

Inmunogenicidad

Cuarenta y seis de los 51 (90.2%) pacientes que fueron sometidos a pruebas para detectar la presencia de anticuerpos contra el tocilizumab al inicio presentaron al menos un resultado en el análisis de detección posterior al inicio. Ninguno de los pacientes produjo anticuerpos positivos contra el tocilizumab después del inicio.

6.10 Experiencia en ensayos clínicos con ACTEMRA para administración intravenosa en pacientes con síndrome de liberación de citocinas (ACTEMRA-IV)

En un análisis retrospectivo de los datos de resultados combinados de varios ensayos clínicos, 45 pacientes recibieron tratamiento con 8 mg/kg de tocilizumab (12 mg/kg para pacientes que pesaban menos de 30 kg) con o

sin dosis alta de corticosteroides adicionales para el tratamiento del SLC grave o potencialmente mortal inducido por linfocitos T-CAR. Se administró una mediana de 1 dosis de tocilizumab (intervalo de 1 a 4 dosis). No se registraron reacciones adversas relacionadas con la administración de tocilizumab *(consulte la sección Estudios clínicos [14.10]).*

6.11 Experiencia en ensayos clínicos con ACTEMRA para administración intravenosa en pacientes con COVID-19 (ACTEMRA-IV)

La seguridad de ACTEMRA en pacientes hospitalizados con COVID-19 se evaluó en una población de seguridad combinada que incluye a pacientes inscritos en EMPACTA, COVACTA Y REMDACTA. El análisis de las reacciones adversas incluyó a un total de 974 pacientes que fueron expuestos a ACTEMRA. Los pacientes recibieron una única infusión de ACTEMRA para administración intravenosa de 8 mg/kg durante 60 minutos (dosis máxima de 800 mg). Si los signos o síntomas clínicos empeoraban o no mejoraban, se podía administrar una dosis adicional de ACTEMRA de 8 mg/kg entre 8 y 24 horas después de la primera dosis.

Las reacciones adversas indicadas en la **Tabla 3** se observaron en al menos el 3% de los pacientes tratados con ACTEMRA y fueron más frecuentes en estos pacientes que en los pacientes del grupo de seguridad combinado que recibieron placebo.

Tabla 3 Reacciones adversas[1] identificadas en la población de seguridad combinada de COVID-19

Reacción adversa	ACTEMRA 8 mg por kg N = 974 (%)	Placebo N = 483 (%)
Aumento de las transaminasas hepáticas	10%	8%
Estreñimiento	9%	8%
Infección urinaria	5%	4%
Hipertensión	4%	1%
Hipocalemia	4%	3%
Ansiedad	4%	2%
Diarrea	4%	2%
Insomnio	4%	3%
Náuseas	3%	2%

[1] Los pacientes se cuentan una vez para cada categoría, sin importar la cantidad de reacciones

En la población de seguridad combinada, las tasas de infección/eventos de infección grave fueron del 30%/19% en los pacientes que recibieron ACTEMRA en comparación con las tasas del 32%/23% en los pacientes que recibieron placebo.

Alteraciones en los valores analíticos

En la población de seguridad combinada de EMPACTA, COVACTA y REMDACTA, se registraron recuentos de neutrófilos <1000 células/mcl en el 3.4% de los pacientes que recibieron ACTEMRA y en el 0.5% de los pacientes que recibieron placebo. Se observaron recuentos de trombocitos <50,000 células/mcl en el 3.2% de los pacientes que recibieron ACTEMRA y en el 1.5% de los pacientes que recibieron placebo. Se registraron niveles de ALT o AST 5 veces el LSN o más altos en el 11.7% de los pacientes que recibieron ACTEMRA y en el 9.9% de los pacientes que recibieron placebo.

6.12 Experiencia posmarketing

Las siguientes reacciones adversas se identificaron durante el uso posterior a la aprobación de ACTEMRA. Debido a que estas reacciones se informan de manera voluntaria y provienen de una población de tamaño incierto, no siempre es posible calcular eficazmente su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al medicamento.

- Reacciones de hipersensibilidad: anafilaxia mortal, síndrome de Stevens-Johnson, reacciones a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS, por sus siglas en inglés) *(consulte la sección Advertencias y precauciones [5.6])*
- Pancreatitis
- Lesión hepática, hepatitis, insuficiencia hepática, ictericia medicamentosas *(consulte la sección Advertencias y precauciones [5.3])*

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

7.1 Medicamentos concomitantes para el tratamiento de afecciones en adultos

En pacientes con AR, los análisis farmacocinéticos de la población no detectaron ningún efecto del metotrexato (MTX), los antinflamatorios no esteroideos o los corticosteroides en la depuración de tocilizumab. La administración concomitante de una única dosis intravenosa de 10 mg/kg de ACTEMRA con 10 a 25 mg de MTX una vez por semana no provocó ningún efecto significativo desde el punto de vista clínico en la exposición al MTX. No se realizaron estudios de ACTEMRA en combinación con FARME biológicos, como los antagonistas del FNT *(consulte la sección Posología y administración [2.2])*.

En pacientes con ACG, no se observaron efectos de los corticosteroides concomitantes en la exposición al tocilizumab.

7.2 Interacciones con los sustratos de CYP450

Los citocromos P450 que se encuentran en el hígado descienden por los estímulos de infección e inflamación, incluidas las citocinas, como la IL-6. La inhibición de la señalización de la IL-6 en pacientes con AR que reciben tratamiento con tocilizumab puede restablecer las actividades de CYP450 a niveles más elevados que aquellos que se observan sin el tocilizumab, lo que provoca el aumento del metabolismo de los medicamentos que son sustratos de CYP450. Los estudios in vitro demostraron que el tocilizumab puede afectar la expresión de varias enzimas CYP, incluidas las CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 y CYP3A4. Se desconoce el efecto que tiene en CYP2C8 y sus transportadores. Los estudios in vivo con omeprazol, metabolizado por CYP2C19 y CYP3A4, y con simvastatina, metabolizado por CYP3A4, demostraron una disminución de hasta un 28% y un 57% en la exposición una semana después de la administración de una única dosis de ACTEMRA, respectivamente. El efecto del tocilizumab en las enzimas CYP puede ser relevante desde el punto de vista clínico para los sustratos de CYP450 con un índice terapéutico estrecho, ya que en estos casos, la dosis se ajusta individualmente. Después del inicio o la suspensión de la administración de ACTEMRA, en pacientes que reciben tratamiento con estos tipos de productos medicinales, se debe realizar un control terapéutico del efecto (p. ej., la warfarina) o de la concentración del medicamento (p. ej., ciclosporina o teofilina) y la dosis individual del producto medicinal debe ajustarse según sea necesario. Es necesario tener precaución a la hora de administrar ACTEMRA en combinación con medicamentos para el sustrato de CYP3A4, ya que en estos casos, la disminución de la eficacia es indeseable, p. ej. anticonceptivos orales, lovastatina, atorvastatina, etc. El efecto del tocilizumab en la actividad de la enzima CYP450 puede perdurar durante varias semanas después de detener el tratamiento *(consulte la sección Farmacología clínica [12.3])*.

7.3 Vacunas elaboradas con microbios vivos

Se debe evitar el uso de vacunas elaboradas con microbios vivos de manera concomitante con ACTEMRA *(consulte la sección Advertencias y precauciones [5.9])*.

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Resumen de los riesgos

Los datos disponibles sobre ACTEMRA provenientes de un registro de exposición durante el embarazo, un estudio retrospectivo del cohorte, la farmacovigilancia y la bibliografía publicada no es suficiente para determinar si existe algún riesgo de anomalías congénitas significativas, abortos espontáneos u otros resultados adversos para la madre o el feto que estén relacionados con el medicamento. Estos estudios presentaron limitaciones metodológicas, incluido el tamaño pequeño de la muestra en los grupos expuestos al tocilizumab, información faltante sobre la exposición y los resultados y la falta de ajuste de los cofundadores. Los anticuerpos monoclonales, como el tocilizumab, se transportan por la placenta durante el tercer trimestre de embarazo y pueden afectar la respuesta inmunitaria del bebé expuesto *en el útero (consulte la sección Consideraciones clínicas)*. En los estudios de reproducción animal, la administración intravenosa de tocilizumab a macacos cangrejeros durante la organogénesis provocó abortos/muerte embriofetal con dosis 1.25 veces o superiores a la dosis máxima recomendada para seres humanos por vía intravenosa de 8 mg por kg cada 2 a 4 semanas. La bibliografía que existe sobre datos de estudios en animales sugiere que la inhibición de la señalización de IL-6 puede interferir en la dilatación y maduración del cuello del útero y en la actividad de contracción miometrial, lo que produce posibles retrasos en los partos *(consulte la sección Datos)*. De acuerdo con los datos de los estudios en animales, es posible que existan riesgos para el feto.

Se desconoce el riesgo de fondo estimado de anomalías congénitas significativas y abortos espontáneos para la población indicada. Todos los embarazos conllevan un riesgo de fondo de anomalías congénitas, pérdida u otros desenlaces adversos. En la población general de EE. UU., el riesgo de fondo estimado de anomalías congénitas significativas y abortos espontáneos en embarazos clínicamente reconocidos es de 2% a 4% y de 15% a 20%, respectivamente.

Consideraciones clínicas

Reacciones adversas para el feto/neonato

Los anticuerpos monoclonales se transportan en cantidades cada vez más grandes por la placenta a medida que avanza el embarazo, y la cantidad más grande se transfiere durante el tercer trimestre. Se deben considerar los riesgos y beneficios antes de administrar vacunas elaboradas con microbios vivos o vacunas elaboradas con microbios vivos atenuados a bebés expuestos a ACTEMRA *en el útero (consulte la sección Advertencias y precauciones [5.9])*.

Riesgo materno asociado a enfermedades

Los datos publicados sugieren que el riesgo de resultados adversos durante el embarazo en mujeres con artritis reumatoide está relacionado con un aumento en la actividad de la enfermedad. Los resultados adversos en el embarazo incluyen un parto prematuro (antes de las 37 semanas de gestación), bebés con un bajo peso al nacer (menos de 2500 g) y un tamaño pequeño para la edad gestacional al nacer.

Datos

Datos de estudios en animales

Se realizó un estudio de toxicidad en el desarrollo embriofetal en el que hembras preñadas de macacos cangrejeros recibieron tratamiento intravenoso con tocilizumab con dosis diarias de 2 mg/kg, 10 mg/kg o 50 mg/kg durante la organogénesis desde los días de gestación 20 a 50. Si bien no se registró evidencia de efectos teratogénicos/dismorfogénicos con ninguna dosis, el tocilizumab produjo un incremento en la incidencia de abortos/muerte embriofetal con dosis 1.25 veces o superiores a la dosis máxima recomendada para seres humanos por vía intravenosa con dosis intravenosas de 10 mg/kg y 50 mg/kg administradas a la madre. Las pruebas en un análogo murino de tocilizumab en ratones no arrojaron evidencia de daños producidos a las crías durante la fase de desarrollo pre y posnatal con dosis de 50 mg/kg administradas por vía intravenosa cada tres días desde la implantación (día de

gestación 6) hasta el día 21 posterior al parto (destete). No hubo evidencia de disfunción en el desarrollo, comportamiento, capacidad de aprendizaje, inmunocompetencia y fertilidad de las crías.

El parto está asociado a incrementos significativos de IL-6 en el cuello del útero y en el miometrio. La bibliografía que existe sugiere que la inhibición de la señalización de IL-6 puede interferir en la dilatación y maduración del cuello del útero y en la actividad de contracción miometrial, lo que produce posibles retrasos en los partos. En el caso de los ratones que presentaban deficiencia de IL-6 (ratones sin $116^{-/-}$), el parto se retrasó con respecto a los ratones salvajes ($116^{+/+}$). La administración de IL-6 recombinada a los ratones sin $116^{-/-}$ restableció el tiempo normal del parto.

8.2 Lactancia

Resumen de los riesgos

No existe información disponible sobre la presencia de tocilizumab en la leche materna, los efectos del medicamento en el lactante ni los efectos del medicamento en la producción de leche. La inmunoglobulina G (IgG) materna se encuentra presente en la leche materna. Se desconoce si el tocilizumab pasa a la leche materna, los efectos de la exposición local en el tubo digestivo y la posible exposición sistémica limitada en el bebé a tocilizumab. La falta de datos clínicos durante la lactancia no permite realizar una determinación inequívoca de los riesgos de ACTEMRA para el bebé durante el período de lactancia. Por lo tanto, se deben considerar no solo los beneficios de la lactancia para la salud y el desarrollo, sino también la necesidad clínica de recibir ACTEMRA de la madre y los posibles efectos adversos que la administración de tocilizumab o la afección materna subyacente pueden provocarle al lactante.

8.4 Uso pediátrico

ACTEMRA para administración intravenosa se indica para el tratamiento de pacientes pediátricos que padecen lo siguiente:

- artritis idiopática juvenil sistémica activa, en pacientes a partir de los 2 años;
- artritis idiopática juvenil poliarticular activa, en pacientes a partir de los 2 años;
- síndrome de liberación de citocinas (SLC) grave o posiblemente mortal inducido por linfocitos T-CAR, en pacientes a partir de los 2 años.

ACTEMRA para administración subcutánea se indica para el tratamiento de pacientes pediátricos que padecen lo siguiente:

- artritis idiopática juvenil poliarticular activa, en pacientes a partir de los 2 años;
- artritis idiopática juvenil sistémica activa, en pacientes a partir de los 2 años

No se ha determinado la seguridad y eficacia de ACTEMRA en pacientes pediátricos con afecciones que no sean AIJ poliarticular, AIJ sistémica o SLC. No se ha determinado la seguridad y eficacia en pacientes pediátricos menores de 2 años con AIJ poliarticular, AIJ sistémica o SLC.

Artritis idiopática juvenil sistémica: administración intravenosa

Se realizó un estudio abierto, multicéntrico, de grupo único para evaluar la farmacocinética, la seguridad, la farmacodinámica exploratoria y la eficacia de ACTEMRA durante 12 semanas en pacientes con AIJ sistémica (N=11) menores de 2 años. Los pacientes recibieron 12 mg/kg de ACTEMRA para administración intravenosa cada dos semanas. Se permitió la administración simultánea de un tratamiento de base estable con corticosteroides, MTX o antinflamatorios no esteroideos. Los pacientes que completaron el período de 12 semanas pudieron continuar con el período de extensión opcional (un total de 52 semanas o hasta cumplir los 2 años, el período que fuera más extenso).

Los criterios de valoración principales de farmacocinética ($C_{máx}$, $C_{mín}$ y $ABC_{2\ semanas}$) de ACTEMRA en equilibrio dinámico en este estudio se encontraron dentro de los límites de estos parámetros observados en pacientes de 2 a 17 años con AIJ sistémica.

La seguridad y la inmunogenicidad de ACTEMRA para pacientes menores de 2 años con AIJ sistémica se evaluaron de manera descriptiva. Se registraron reacciones adversas graves, reacciones adversas que provocaron la suspensión del tratamiento y reacciones adversas infecciosas en un 27.3%, 36.4% y 81.8% de los pacientes. Seis pacientes (54.5%) manifestaron reacciones de hipersensibilidad, las cuales se definieron como todas las reacciones adversas que ocurrieron durante una infusión o dentro de las 24 horas posteriores a una infusión y que se consideraron que estaban relacionadas con ACTEMRA. Tres de estos pacientes manifestaron reacciones de hipersensibilidad graves, por lo que tuvieron que retirarse del estudio. Tres pacientes con reacciones de hipersensibilidad (dos con reacciones de hipersensibilidad graves) produjeron anticuerpos contra el tocilizumab inducidos por el tratamiento después de la manifestación de la reacción adversa. No se registraron casos de síndrome de activación masofágica según los criterios especificados en el protocolo, pero sí se registraron 2 casos de sospecha de SAM según los criterios propuestos por Ravelli[1].

Síndrome de liberación de citocinas: administración intravenosa

En el análisis retrospectivo de los datos de resultados combinados para pacientes que recibieron tratamiento con ACTEMRA para el SLC inducido por linfocitos T-CAR, 25 pacientes eran niños (de 2 a 12 años) y 17 pacientes eran adolescentes (de 12 a 18 años). No se registraron diferencias con respecto a la seguridad o eficacia entre los pacientes pediátricos y los adultos.

8.5 Uso geriátrico

De los 2644 pacientes que recibieron ACTEMRA en los estudios I a V *(consulte la sección Estudios clínicos [14]),* un total de 435 pacientes con artritis reumatoide tenían 65 años o más, incluidos 50 pacientes de 75 años o más. De los 1069 pacientes que recibieron ACTEMRA-SC en los estudios SC-I y SC-II, 295 pacientes tenían 65 años o más, incluidos 41 pacientes de 75 años o más. La frecuencia de infecciones graves entre los pacientes de 65 años o más que recibieron tratamiento con ACTEMRA fue mayor que la frecuencia entre los pacientes menores de 65 años. Debido a que existe una mayor incidencia de infecciones en la población de adultos mayores en general, se debe tener precaución a la hora de decidir el tratamiento en adultos mayores.

En los estudios clínicos que incluyeron la administración de ACTEMRA para el SLC, no participaron suficientes pacientes de 65 años o más como para determinar si responden de manera diferente que los pacientes más jóvenes.

En los estudios EMPACTA, COVACTA y REMDACTA, de los 974 pacientes con COVID-19 del grupo de ACTEMRA, 375 (39%) tenían 65 años o más. En estos estudios, no se observaron diferencias generales en la seguridad o la eficacia de ACTEMRA entre los pacientes de 65 años o más y aquellos menores de 65 años *(consulte las secciones Reacciones adversas [6.1] y Estudios clínicos [14.11])*.

En el estudio RECOVERY, de los 2022 pacientes con COVID-19 del grupo de ACTEMRA, 930 (46%) tenían 65 años o más. En este estudio, no se observaron diferencias generales en la eficacia de ACTEMRA entre los pacientes de 65 años o más y aquellos menores de 65 años *(consulte la sección Estudios clínicos [14.11])*.

[1] Ravelli A, Minoia F, Davì S on behalf of the Paediatric Rheumatology International Trials Organisation, the Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance, the Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group, and the Histiocyte Society, *et al.* 2016 Classification Criteria for Macrophage Activation Syndrome Complicating Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. Annals of the Rheumatic Diseases 2016;75:481-489.

8.6 Insuficiencia hepática

No se estudió la seguridad y eficacia de ACTEMRA en pacientes con insuficiencia hepática, incluidos los pacientes con resultados positivos en las pruebas serológicas para detectar el virus de la hepatitis B (VHB) y el virus de la hepatitis C (VHC) *(consulte la sección Advertencias y precauciones [5.8])*.

8.7 Insuficiencia renal

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada. No se realizaron estudios de ACTEMRA en pacientes con insuficiencia renal grave *(consulte la sección Farmacología clínica [12.3])*.

9 DROGADICCIÓN Y DROGODEPENDENCIA

No se realizaron estudios para determinar el potencial de ACTEMRA para provocar dependencia. Sin embargo, no se puede demostrar a partir de los datos disponibles que el tratamiento con ACTEMRA cause dependencia.

10 SOBREDOSIS

Existe una cantidad limitada de datos sobre la sobredosis con ACTEMRA. Se registró un caso de sobredosis accidental con ACTEMRA para administración intravenosa en el que un paciente con mieloma múltiple recibió una dosis de 40 mg por kg. No se observaron reacciones adversas al medicamento. No se observaron reacciones adversas graves al medicamento en voluntarios sanos que recibieron dosis únicas de hasta 28 mg por kg, excepto que los 5 pacientes que recibieron la dosis más alta de 28 mg por kg presentaron neutropenia limitante de la dosis.

En caso de sobredosis, se recomienda controlar al paciente para detectar signos y síntomas de reacciones adversas. Los pacientes que manifiestan reacciones adversas deben recibir el tratamiento sintomático correspondiente.

11 DESCRIPCIÓN

El tocilizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado recombinado contra el receptor de la interleucina 6 (IL-6) humana de la subclase de inmunoglobulina IgG1κ (gamma 1, kappa) con una estructura polipeptídica típica H_2L_2. Cada cadena ligera y cadena pesada cuenta con 214 y 448 aminoácidos, respectivamente. Las cuatro cadenas polipeptídicas están ligadas intra e intermolecularmente con enlaces disulfuro. ACTEMRA tiene un peso molecular de aproximadamente 148 kDa. El anticuerpo se produce en células mamíferas (del ovario de hámsteres chinos).

Infusión intravenosa

ACTEMRA (tocilizumab) inyectable es una solución estéril, transparente, de incolora a amarilla clara, sin conservantes, para diluir antes de la infusión intravenosa, con un pH de aproximadamente 6.5. Cada ampolla de dosis única, formulada con una solución amortiguada de sodio dihidrogenofosfato dihidrato/fosfato disódico dodecahidratado, se presenta en una concentración de 20 mg/ml que contiene 80 mg/4 ml, 200 mg/10 ml o 400 mg/20 ml de ACTEMRA. Cada ml de solución contiene polisorbato 80 (0.5 mg), sacarosa (50 mg) y agua para inyección, USP.

Inyección subcutánea

ACTEMRA (tocilizumab) inyectable es una solución amortiguada de histidina estéril, transparente, de incolora a ligeramente amarillenta, sin conservantes, para administración subcutánea, con un pH de aproximadamente 6.0.

Se comercializa en una jeringa prellenada de 0.9 ml, de dosis única, lista para usar, con un dispositivo de seguridad para la aguja, o en un autoinyector de 0.9 ml, de dosis única, listo para usar, que administra 162 mg de tocilizumab, clorhidrato de L-arginina (19 mg), L-histidina (1.52 mg), L-histidina clorhidrato monohidrato (1.74 mg), L-metionina (4.03 mg), polisorbato 80 (0.18 mg) y agua para inyección, USP.

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de acción

El tocilizumab se une a los receptores de la IL-6 solubles y ligados a la membrana (sIL-6R y mIL-6R), y se demostró que inhibe la señalización mediada por la IL-6 a través de estos receptores. La IL-6 es una citocina proinflamatoria pleiotrópica producida por una gran variedad de tipos de células, incluidas las células B y T, los linfocitos, los monocitos y los fibroblastos. Se ha demostrado que la IL-6 participa en diversos procesos fisiológicos, como la activación de los linfocitos T, la inducción de la secreción de la inmunoglobulina, el inicio de la síntesis de proteínas de fase aguda hepática y la estimulación de la proliferación y diferenciación de la células precursoras hematopoyéticas. La IL-6 también es producida por las células endoteliales y sinoviales que producen a nivel local la IL-6 en las articulaciones afectadas por procesos inflamatorios, como la artritis reumatoide.

12.2 Farmacodinámica

En los estudios clínicos realizados en pacientes con AR con las dosis de ACTEMRA para administración intravenosa de 4 mg por kg y 8 mg por kg o las dosis de ACTEMRA para administración subcutánea de 162 mg cada semana y cada dos semanas, se observó una disminución de los niveles de proteína C-reactiva (PCR) a los límites normales ya en la semana 2. Se observaron cambios en los parámetros farmacodinámicos (es decir, disminuciones en el factor reumatoide, la tasa de sedimentación eritrocítica (ESR, por sus siglas en inglés), la proteína amiloide A sérica, el fibrinógeno y los incrementos de hemoglobina) como resultado de la administración de las dosis. Sin embargo, las mejorías más importantes se observaron con la administración de 8 mg por kg de ACTEMRA. También se observaron cambios farmacodinámicos después de la administración de ACTEMRA en pacientes con ACG, EPI-ES, AIJ poliarticular y AIJ sistémica (disminuciones en la proteína C-reactiva [PCR] y la tasa de sedimentación eritrocítica [ESR], y aumentos en la hemoglobina). Se desconoce la relación entre estos hallazgos farmacodinámicos y la eficacia clínica.

En el caso de los pacientes sanos a los que se les administró ACTEMRA en dosis de 2 a 28 mg por kg por vía intravenosa y dosis de 81 a 162 mg por vía subcutánea, el recuento absoluto de neutrófilos disminuyó al valor más bajo entre los 3 y los 5 días posteriores a la administración de ACTEMRA. A partir de entonces, se produjo una recuperación del recuento de neutrófilos con respecto al valor inicial según la dosis administrada. Los pacientes con ACG y artritis reumatoide demostraron un patrón similar en cuanto a los recuentos absolutos de neutrófilos después de la administración de ACTEMRA *(consulte la sección Advertencias y precauciones [5.4])*.

12.3 Farmacocinética

La farmacocinética del tocilizumab se caracteriza por la eliminación no lineal, que es una combinación de depuración lineal y eliminación de Michaelis-Menten. La parte no lineal de la eliminación del tocilizumab da lugar a un aumento en la exposición que es más que proporcional a la dosis. Los parámetros farmacocinéticos del tocilizumab no cambian con el tiempo. Debido a la dependencia de la depuración total de concentraciones séricas de tocilizumab, la semivida del tocilizumab también depende de la concentración y varía según el nivel de concentración sérica. Los análisis farmacocinéticos poblacionales en cualquier población de pacientes evaluada hasta el momento no indican una relación entre la depuración aparente y la presencia de anticuerpos contra el medicamento.

Artritis reumatoide: administración intravenosa y subcutánea

La farmacocinética en sujetos sanos y en pacientes con AR parece ser similar entre las dos poblaciones.

El modelo farmacocinético poblacional se desarrolló a partir de un conjunto de datos analíticos compuesto por un conjunto de datos de 1793 pacientes que recibieron administración intravenosa de los estudios I, III, IV y V, y de un conjunto de datos de 1759 pacientes que recibieron administración intravenosa y subcutánea de los estudios SC-I y SC-II. La C_{media} se incluye en lugar del ABC_{tau}, ya que, para pautas posológicas con diferentes intervalos entre dosis, la concentración media sobre el período de administración caracteriza la exposición comparativa mejor que el ABC_{tau}.

En concentraciones séricas altas, cuando la depuración total del tocilizumab se ve dominada por la depuración lineal, se obtuvo una semivida terminal de aproximadamente 21.5 días de los parámetros de población calculados.

Para las dosis de 4 mg/kg de tocilizumab administradas cada 4 semanas por vía intravenosa, las medianas calculadas (intervalo) de $C_{máx}$, $C_{mín}$ y C_{media} de tocilizumab en equilibrio dinámico fueron de 86.1 (44.8–202) mcg/ml, 0.1 (0.0–14.6) mcg/ml y 18.0 (8.9–50.7) mcg/ml, respectivamente. Para las dosis de 8 mg/kg de tocilizumab administradas cada 4 semanas por vía intravenosa, las medianas calculadas (intervalo) de $C_{máx}$, $C_{mín}$ y C_{media} de tocilizumab fueron de 176 (75.4–557) mcg/ml, 13.4 (0.1–154) mcg/ml y 54.0 (17–260) mcg/ml, respectivamente. La $C_{máx}$ aumentó de manera proporcional a la dosis entre las dosis de 4 mg/kg y 8 mg/kg por vía intravenosa cada 4 semanas, y se observó un aumento mayor que el proporcional a la dosis en la C_{media} y la $C_{mín}$. En equilibrio dinámico, la C_{media} y la $C_{mín}$ fueron 3.0 y 134 veces mayores con la dosis de 8 mg/kg en comparación con la de 4 mg/kg, respectivamente.

Las proporciones de acumulación para el ABC y la $C_{máx}$ tras varias dosis de 4 mg/kg y 8 mg/kg administradas por vía intravenosa cada 4 semanas son bajas, mientras que las proporciones de acumulación para la $C_{mín}$ son más altas (2.62 y 2.47, respectivamente). Para la $C_{máx}$, se alcanzó más del 90% del valor en equilibrio dinámico después de la 1.ª infusión intravenosa. Para el ABC_{tau} y la C_{media}, se alcanzó el 90% del valor en equilibrio dinámico después de la 1.ª y la 3.ª infusión con las dosis intravenosas de 4 mg/kg y 8 mg/kg, mientras que para la $C_{mín}$, se alcanzó aproximadamente el 90% del valor en equilibrio dinámico después de la 4.ª infusión intravenosa después de ambas dosis.

Para las dosis de 162 mg administradas cada dos semanas por vía subcutánea, las medianas calculadas (intervalo) de $C_{máx}$, $C_{mín}$ y C_{media} en equilibrio dinámico de tocilizumab fueron de 12.1 (0.4–49.3) mcg/ml, 4.1 (0.0–34.2) mcg/ml y 9.2 (0.2–43.6) mcg/ml, respectivamente.

Para las dosis de 162 mg administradas cada semana por vía subcutánea, las medianas calculadas (intervalo) de $C_{máx}$, $C_{mín}$ y C_{media} en equilibrio dinámico de tocilizumab fueron de 49.8 (3–150) mcg/ml, 42.9 (1.3–144) mcg/ml y 47.3 (2.4–147) mcg/ml, respectivamente. Las exposiciones después de la administración de 162 mg por vía subcutánea cada semana fueron entre 5.1 (C_{media}) y 10.5 ($C_{mín}$) veces mayores en comparación con la administración de 162 mg por vía subcutánea cada dos semanas.

Las proporciones de acumulación tras varias dosis de cualquiera de las administraciones subcutáneas fueron más altas que las posteriores a la administración intravenosa, y las proporciones más altas fueron para la $C_{mín}$ (6.02 para 162 mg por vía subcutánea cada dos semanas y 6.30 para 162 mg por vía subcutánea cada semana). La acumulación más alta para la $C_{mín}$ se esperó en función de la contribución de depuración no lineal a concentraciones más bajas. Para la $C_{máx}$, se alcanzó más del 90% del valor en equilibrio dinámico después de la 5.ª y la 12.ª inyección subcutánea administrada cada dos semanas y cada semana, respectivamente. Para el ABC_{tau} y la C_{media}, se alcanzó el 90% del valor en equilibrio dinámico después de la 6.ª y la 12.ª inyección para la administración de 162 mg por vía subcutánea cada dos semanas y cada semana, respectivamente. Para la $C_{mín}$, se alcanzó aproximadamente el 90% del valor en equilibrio dinámico después de la 6.ª y la 12.ª inyección para la administración de 162 mg por vía subcutánea cada dos semanas y cada semana, respectivamente.

El análisis farmacocinético de la población identificó el peso corporal como una covariable importante que tuvo impacto en la farmacocinética de tocilizumab. En la administración intravenosa según el peso corporal, se predice que las personas con un peso corporal ≥ 100 kg presentarán exposiciones en equilibrio dinámico medias más altas que los valores medios para la población de pacientes. Por lo tanto, no se recomienda la administración de dosis de tocilizumab que superen los 800 mg por infusión en pacientes con AR *(consulte la sección Posología y administración [2.2])*. Debido a que se empleó la misma dosis para la administración subcutánea de tocilizumab, no es necesario realizar modificaciones con esta vía de administración.

Arteritis de células gigantes: administración subcutánea e intravenosa

La farmacocinética del tocilizumab subcutáneo en pacientes con ACG se determinó mediante el análisis farmacocinético poblacional de un conjunto de datos compuesto por 149 pacientes con ACG que recibieron

tratamiento con dosis de 162 mg administradas por vía subcutánea cada semana o dosis de 162 mg administradas por vía subcutánea cada dos semanas.

Para la dosis de 162 mg cada semana, las medianas calculadas (intervalo) de $C_{máx}$, $C_{mín}$ y C_{media} en equilibrio dinámico de tocilizumab subcutáneo fueron de 72.1 (12.2–151) mcg/ml, 67.2 (10.7–145) mcg/ml y 70.6 (11.7–149) mcg/ml, respectivamente. Las proporciones de acumulación para la C_{media} o el ABC_{tau}, la $C_{mín}$ y la $C_{máx}$ fueron de 10.9, 9.6 y 8.9, respectivamente. El equilibrio dinámico se alcanzó después de 17 semanas. Para la dosis de 162 mg cada dos semanas, las medianas calculadas (intervalo) de $C_{máx}$, $C_{mín}$ y C_{media} en equilibrio dinámico de tocilizumab fueron de 17.2 (1.1–56.2) mcg/ml, 7.7 (0.1–37.3) mcg/ml y 13.7 (0.5–49) mcg/ml, respectivamente. Las proporciones de acumulación para la C_{media} o el ABC_{tau}, la $C_{mín}$ y la $C_{máx}$ fueron de 2.8, 5.6 y 2.3, respectivamente. El equilibrio dinámico se alcanzó después de las 14 semanas.

La farmacocinética de tocilizumab IV en pacientes con ACG se caracterizó por un análisis farmacocinético no compartimental que incluyó a 22 pacientes tratados con una dosis intravenosa de 6 mg/kg cada 4 semanas por 20 semanas. Las medianas (intervalo) de $C_{máx}$, $C_{mín}$ y C_{media} de tocilizumab en equilibrio dinámico fueron de 178 (115-320) mcg/ml, 22.7 (3.38-54.5) mcg/ml y 57.5 (32.9-110) mcg/ml, respectivamente. El equilibrio dinámico en concentraciones promedio se encontró dentro de los límites observados en los pacientes con ACG a quienes se administró una dosis de 162 mg de TCZ SC una vez por semana o una vez cada dos semanas.

En función de la exposición y la extrapolación farmacocinética entre los pacientes con AR y ACG, en la administración intravenosa según el peso corporal, no se recomiendan las dosis de tocilizumab que superen los 600 mg por infusión en pacientes con ACG *(consulte la sección Posología y Administración [2.3])*.

Enfermedad pulmonar intersticial asociada a la esclerosis sistémica: administración subcutánea

La farmacocinética del tocilizumab en pacientes con EPI-ES se determinó mediante el análisis farmacocinético poblacional de un conjunto de datos compuesto por 66 pacientes con EPI-ES que recibieron tratamiento con dosis de 162 mg de tocilizumab administradas por vía subcutánea cada semana.

Las medianas calculadas (intervalo) de $C_{máx}$, $C_{mín}$ y C_{media} en equilibrio dinámico de tocilizumab fueron de 52.5 (14.8-121) mcg/ml, 47.2 (10.8-114) mcg/ml y 50.4 (13.4-119) mcg/ml, respectivamente. Las proporciones de acumulación para la C_{media} o el ABC_{tau}, la $C_{mín}$ y la $C_{máx}$ fueron de 7.11, 6.56 y 5.89, respectivamente. El equilibrio dinámico se alcanzó después de 13 semanas.

Artritis idiopática juvenil poliarticular: administración intravenosa y subcutánea

La farmacocinética del tocilizumab (TCZ) en pacientes con AIJ poliarticular se caracterizó mediante el análisis farmacocinético de una población que incluyó a 188 pacientes que recibieron tratamiento con TCZ administrado por vía intravenosa o a 52 pacientes que recibieron tratamiento con TCZ administrado por vía subcutánea.

Para las dosis de 8 mg/kg de tocilizumab (pacientes con un peso corporal de 30 kg o más) administradas cada 4 semanas por vía intravenosa, las medianas calculadas (intervalo) de $C_{máx}$, $C_{mín}$ y C_{media} de tocilizumab en equilibrio dinámico fueron de 181 (114–331) mcg/ml, 3.28 (0.02–35.4) mcg/ml y 38.6 (22.2–83.8) mcg/ml, respectivamente. Para las dosis de 10 mg/kg de tocilizumab (pacientes con un peso corporal de menos de 30 kg) administradas cada 4 semanas por vía intravenosa, las medianas calculadas (intervalo) de $C_{máx}$, $C_{mín}$ y C_{media} de tocilizumab fueron de 167 (125–220) mcg/ml, 0.35 (0–11.8) mcg/ml y 30.8 (16.0–48.0) mcg/ml, respectivamente.

Las proporciones de acumulación fueron de 1.05 y 1.16 para el $ABC_{4semanas}$, y de 1.43 y 2.22 para la $C_{mín}$ para las dosis intravenosas de 10 mg/kg (peso corporal de menos de 30 kg) y de 8 mg/kg (peso corporal de 30 kg o más), respectivamente. No se observó acumulación para la $C_{máx}$. Después de la administración de las dosis de 10 mg/kg y 8 mg/kg de TCZ por vía intravenosa cada 4 semanas en pacientes con AIJ poliarticular (de 2 a 17 años), las concentraciones en equilibrio dinámico (mínima y promedio) se encontraron dentro del intervalo de exposiciones en pacientes adultos con AR después de 4 mg/kg y 8 mg/kg cada 4 semanas, y las concentraciones máximas en equilibrio dinámico en pacientes con AIJ poliarticular fueron comparables con las concentraciones en pacientes adultos con AR después de la administración de la dosis de 8 mg/kg por vía intravenosa cada 4 semanas.

Para las dosis de 162 mg de tocilizumab (pacientes con un peso corporal de 30 kg o más) administradas cada 2 semanas por vía subcutánea, las medianas calculadas (intervalo) de $C_{máx}$, $C_{mín}$ y C_{media} de tocilizumab fueron de 29.7 (7.56–50.3) mcg/ml, 12.7 (0.19–23.8) mcg/ml y 23.0 (3.86–36.9) mcg/ml, respectivamente. Para las dosis de 162 mg de tocilizumab (pacientes con un peso corporal de menos de 30 kg) administradas cada 3 semanas por vía subcutánea, las medianas calculadas (intervalo) de $C_{máx}$, $C_{mín}$ y C_{media} de tocilizumab fueron de 62.4 (39.4–121) mcg/ml, 13.4 (0.21–52.3) mcg/ml y 35.7 (17.4–91.8) mcg/ml, respectivamente.

Las proporciones de acumulación fueron de 1.46 y 2.04 para el $ABC_{4semanas}$, 2.08 y 3.58 para la $C_{mín}$, y 1.32 y 1.72 para la $C_{máx}$ para la dosis de 162 mg administrada cada 3 semanas (peso corporal de menos de 30 kg) y de 162 mg administrada cada 2 semanas (peso corporal de 30 kg o más) por vía subcutánea, respectivamente. Después de la administración subcutánea, la $C_{mín}$ en equilibrio dinámico fue comparable para los pacientes en los dos grupos de peso corporal, mientras que la $C_{máx}$ y la C_{media} en equilibrio dinámico fueron más altas para los pacientes en el grupo de menos de 30 kg en comparación con el grupo de 30 kg o más. Todos los pacientes que recibieron tratamiento con TCZ por vía subcutánea tuvieron una $C_{mín}$ en equilibrio dinámico igual o superior a la concentración que se alcanzó con el TCZ por vía intravenosa en los grupos de pesos corporales diferentes. Las concentraciones promedio y mínima en los pacientes después de la administración por vía subcutánea se encontraron dentro de los límites de las concentraciones que se alcanzaron en pacientes adultos con AR después de la administración subcutánea de las pautas posológicas recomendadas.

Artritis idiopática juvenil sistémica: administración intravenosa y subcutánea

La farmacocinética del tocilizumab (TCZ) en pacientes con AIJ sistémica se caracterizó mediante el análisis farmacocinético de una población que incluyó a 89 pacientes que recibieron tratamiento con TCZ administrado por vía intravenosa o a 51 pacientes que recibieron tratamiento con TCZ administrado por vía subcutánea.

Para las dosis de 8 mg/kg de tocilizumab (pacientes con un peso corporal de 30 kg o más) administradas cada 2 semanas por vía intravenosa, las medianas calculadas (intervalo) de $C_{máx}$, $C_{mín}$ y C_{media} de tocilizumab fueron de 253 (120–404) mcg/ml, 70.7 (5.26–127) mcg/ml y 117 (37.6–199) mcg/ml, respectivamente. Para las dosis de 12 mg/kg de tocilizumab (pacientes con un peso corporal de menos de 30 kg) administradas cada 2 semanas por vía intravenosa, las medianas calculadas (intervalo) de $C_{máx}$, $C_{mín}$ y C_{media} de tocilizumab fueron de 274 (149–444) mcg/ml, 65.9 (19.0–135) mcg/ml y 124 (60–194) mcg/ml, respectivamente.

Las proporciones de acumulación fueron de 1.95 y 2.01 para el $ABC_{4\ semanas}$ y 3.41 y 3.20 para la $C_{mín}$ para las dosis de 12 mg/kg (peso corporal de menos de 30 kg) y 8 mg/kg (peso corporal de 30 kg o más) administradas por vía intravenosa, respectivamente. Los datos de acumulación para la $C_{máx}$ fueron de 1.37 y 1.42 para las dosis intravenosas de 12 mg/kg (peso corporal de menos de 30 kg) y 8 mg/kg (peso corporal de 30 kg o más), respectivamente. Después de la administración intravenosa de tocilizumab cada dos semanas, se alcanzó el equilibrio dinámico a las 8 semanas en ambos grupos de peso corporal. La media calculada de los parámetros de exposición del tocilizumab fue similar entre los dos grupos de dosis definidos por el peso corporal.

Para las dosis de 162 mg de tocilizumab (pacientes con un peso corporal de 30 kg o más) administradas cada semana por vía subcutánea, las medianas calculadas (intervalo) de $C_{máx}$, $C_{mín}$ y C_{media} de tocilizumab fueron de 89.8 (26.4–190) mcg/ml, 72.4 (19.5–158) mcg/ml y 82.4 (23.9–169) mcg/ml, respectivamente. Para las dosis de 162 mg de tocilizumab (pacientes con un peso corporal de menos de 30 kg) administradas cada 2 semanas por vía subcutánea, las medianas calculadas (intervalo) de $C_{máx}$, $C_{mín}$ y C_{media} de tocilizumab fueron de 127 (51.7–266) mcg/ml, 64.2 (16.6–136) mcg/ml y 92.7 (38.5–199) mcg/ml, respectivamente.

Las proporciones de acumulación fueron de 2.27 y 4.28 para el $ABC_{4\ semanas}$, 3.21 y 4.39 para la $C_{mín}$ y 1.88 y 3.66 para la $C_{máx}$ para las dosis subcutáneas de 162 mg cada 2 semanas (peso corporal de menos de 30 kg) y 162 mg cada semana (peso corporal de 30 kg o más), respectivamente. Después de la administración subcutánea, se alcanzó el equilibrio dinámico a las 12 semanas en ambos grupos de peso corporal. Todos los pacientes tratados con tocilizumab por vía subcutánea presentaron una $C_{máx}$ en equilibrio dinámico más baja que la alcanzada con tocilizumab por vía intravenosa en los grupos de pesos corporales diferentes. Las concentraciones mínima y media en pacientes tras la administración subcutánea fueron similares a las alcanzadas con tocilizumab por vía intravenosa en los grupos de pesos corporales diferentes.

COVID-19: administración intravenosa

La farmacocinética del tocilizumab en pacientes con COVID-19 se caracterizó mediante el análisis farmacocinético poblacional de un conjunto de datos compuesto por 380 adultos tratados con dosis de 8 mg/kg de tocilizumab administradas por vía intravenosa en el estudio COVACTA *(consulte la sección Estudios clínicos [14.11])* y en otro estudio clínico.

Para una dosis intravenosa de tocilizumab de 8 mg/kg, las medianas calculadas (intervalo) de $C_{máx}$ y $C_{día28}$ de tocilizumab fueron de 151 (77.5-319) mcg/ml y 0.229 (0.00119-19.4) mcg/ml, respectivamente. Para dos dosis intravenosas de tocilizumab de 8 mg/kg separadas por al menos 8 horas, las medianas calculadas (intervalo) de $C_{máx}$ y $C_{día28}$ de tocilizumab fueron de 290 (152-604) mcg/ml y 7.04 (0.00474-54.8) mcg/ml, respectivamente. Las dosis según el peso que se usaron en el estudio RECOVERY (800 mg para pacientes >90 kg, 600 mg para pacientes >65 y ≤90 kg, 400 mg para pacientes >40 y ≤65 kg, y 8 mg/kg para pacientes ≤40 kg) son comparables con la dosis de 8 mg/kg, por lo que se espera que tengan una exposición similar.

Absorción

Después de la administración subcutánea, la semivida de absorción fue de alrededor de 4 días en pacientes con AR y ACG y de 3 días en pacientes con EPI-ES. La biodisponibilidad de la formulación subcutánea fue del 80%.

Después de la administración subcutánea en pacientes con AIJ poliarticular, la semivida de absorción fue de alrededor de 2 días y la biodisponibilidad de la formulación subcutánea en pacientes con AIJ poliarticular fue del 96%.

Después de la administración subcutánea en pacientes con AIJ sistémica, la semivida de absorción fue de alrededor de 2 días y la biodisponibilidad de la formulación subcutánea en pacientes con AIJ sistémica fue del 95%.

En los pacientes con AR, la mediana de valores de $T_{máx}$ fue de 2.8 días después de la dosis de tocilizumab administrada cada semana y de 4.7 días después de la dosis de tocilizumab administrada cada dos semanas.

En los pacientes con ACG, la mediana de valores de $T_{máx}$ fue de 3 días después de la dosis de tocilizumab administrada cada semana y de 4.5 días después de la dosis de tocilizumab administrada cada dos semanas.

En pacientes con EPI-ES, la mediana de valor de $T_{máx}$ fue de 2.8 días después de la dosis de tocilizumab administrada una vez por semana.

Distribución

Después de la administración intravenosa, el tocilizumab experimenta una eliminación bifásica de la circulación. En los pacientes con artritis reumatoide, el volumen de distribución central fue de 3.5 l y el volumen de distribución periférico fue de 2.9 l, lo que dio como resultado un volumen de distribución en equilibrio dinámico de 6.4 l.

En los pacientes con ACG, el volumen de distribución central fue de 4.09 l y el volumen de distribución periférico fue de 3.37 l, lo que dio como resultado un volumen de distribución en equilibrio dinámico de 7.46 l.

En los pacientes con EPI-ES, el volumen de distribución central fue de 4.16 l y el volumen de distribución periférico fue de 2.58 l, lo que dio como resultado un volumen de distribución en equilibrio dinámico de 6.74 l.

En los pacientes pediátricos con AIJ poliarticular, el volumen de distribución central fue de 1.98 l y el volumen de distribución periférico fue de 2.1 l, lo que dio como resultado un volumen de distribución en equilibrio dinámico de 4.08 l.

En los pacientes pediátricos con AIJ sistémica, el volumen de distribución central fue de 1.87 l y el volumen de distribución periférico fue de 2.14 l, lo que dio como resultado un volumen de distribución en equilibrio dinámico de 4.01 l.

En los pacientes con COVID-19 que recibieron tratamiento con una o dos infusiones intravenosas de tocilizumab de 8 mg/kg separadas por 8 horas, el volumen de distribución central calculado fue de 4.52 l y el volumen de distribución periférica calculado fue de 4.23 l, lo que dio como resultado un volumen de distribución de 8.75 l.

Eliminación

ACTEMRA se elimina mediante una combinación de depuración lineal y eliminación no lineal. La eliminación no lineal según la concentración desempeña una función importante con concentraciones bajas de tocilizumab. Una vez que la vía no lineal está saturada, con concentraciones más altas de tocilizumab, la depuración está principalmente determinada por la depuración lineal. La saturación de la eliminación no lineal lleva a un aumento en la exposición que es más que proporcional a la dosis. Los parámetros farmacocinéticos de ACTEMRA no cambian con el paso del tiempo.

Los análisis farmacocinéticos poblacionales en cualquier población de pacientes evaluada hasta el momento no indican una relación entre la depuración aparente y la presencia de anticuerpos contra el medicamento.

Se calculó que la depuración lineal en los análisis farmacocinéticos de la población fue de 12.5 ml por h en los pacientes con AR, de 6.7 ml por h en los pacientes con arteritis de células gigantes, 8.8 ml por hora en los pacientes con EPI-ES, de 5.8 ml por h en los pacientes pediátricos con AIJ poliarticular y de 5.7 ml por h en los pacientes pediátricos con AIJ sistémica. En los pacientes con COVID-19, las concentraciones séricas estaban por debajo del límite de cuantificación después de 35 días de recibir una infusión intravenosa de tocilizumab de 8 mg/kg. Se calculó que la depuración lineal promedio en los análisis farmacocinéticos poblacionales fue de 17.6 ml por hora en los pacientes con una escala ordinal inicial de categoría 3 (EO 3, pacientes que necesitan oxígeno suplementario), de 22.5 ml por hora en los pacientes con una EO inicial de categoría 4 (pacientes que necesitan oxigenoterapia de alto flujo o ventilación no invasiva), de 29 ml por hora en los pacientes con una EO inicial de categoría 5 (pacientes que necesitan ventilación mecánica) y de 35.4 ml por hora en pacientes con una EO inicial de categoría 6 (pacientes que necesitan oxigenación por membrana extracorpórea [OMEC] o ventilación mecánica y soporte orgánico adicional).

Debido a la dependencia de la depuración total de concentraciones séricas de ACTEMRA, la semivida de ACTEMRA también depende de la concentración y varía según el nivel de concentración sérica.

Para la administración intravenosa en pacientes con AR, la t1/2 aparente según la concentración es de hasta 11 días para la dosis de 4 mg por kg y de hasta 13 días para la dosis de 8 mg por kg administradas cada 4 semanas en pacientes con AR en equilibrio dinámico. Para la administración subcutánea en pacientes con AR, la t1/2 aparente según la concentración es de hasta 13 días para la dosis de 162 mg administrada cada semana y de 5 días para la dosis de 162 mg administrada cada dos semanas en pacientes con AR en equilibrio dinámico.

En pacientes con ACG en equilibrio dinámico, la $t_{1/2}$ eficaz de tocilizumab osciló entre 18.3 y 18.9 días para la dosis de 162 mg administrada por vía subcutánea cada semana y entre 4.2 y 7.9 días para la dosis de 162 mg administrada por vía subcutánea cada dos semanas. Para la administración intravenosa en pacientes con ACG, la $t_{1/2}$ aparente según la concentración de TCZ es de 13.2 días después de una dosis de 6 mg/kg cada 4 semanas.

En pacientes con EPI-ES en equilibrio dinámico, la $t_{1/2}$ eficaz de tocilizumab osciló entre 12.1 y 13.0 días para la dosis de 162 mg administrada por vía subcutánea una vez por semana.

La $t_{1/2}$ de tocilizumab en niños con AIJ poliarticular es de hasta 17 días en las dos categorías de peso corporal (8 mg/kg para un peso corporal de 30 kg o más o 10 mg/kg para un peso corporal de menos de 30 kg) durante el intervalo de administración en equilibrio dinámico. Para la administración subcutánea, la $t_{1/2}$ de tocilizumab en pacientes con AIJ poliarticular es de hasta 10 días en las dos categorías de peso corporal (administración cada dos semanas para un peso corporal de 30 kg o más, o administración cada 3 semanas para un peso corporal de menos de 30 kg) durante un intervalo de administración en equilibrio dinámico.

La $t_{1/2}$ de tocilizumab intravenoso en pacientes pediátricos con AIJ sistémica es de hasta 16 días en las dos categorías de peso corporal (8 mg/kg para un peso corporal de 30 kg o más y 12 mg/kg para un peso corporal de menos de 30 kg cada dos semanas) durante el intervalo de administración en equilibrio dinámico. Después de la

administración subcutánea, la t1/2 de tocilizumab subcutáneo en pacientes con AIJ sistémica es de hasta 14 días en las dos categorías de peso corporal (162 mg cada semana para un peso corporal de 30 kg o más y 162 mg cada dos semanas para un peso corporal de menos de 30 kg) durante el intervalo de administración en equilibrio dinámico.

Poblaciones específicas

Los análisis farmacocinéticos de la población en pacientes adultos con artritis reumatoide y ACG demostraron que la edad, el sexo y la raza no afectaron la farmacocinética del tocilizumab. Se determinó que la depuración lineal aumentaba con el tamaño corporal. En los pacientes con AR, la dosis basada en el peso corporal (8 mg por kg) dio como resultado una exposición aproximadamente 86% más alta en los pacientes que pesaban más de 100 kg en comparación con los pacientes que pesaban menos de 60 kg. Hubo una relación inversa entre la exposición al tocilizumab y el peso corporal para las pautas posológicas subcutáneas con la misma dosis.

En los pacientes con ACG tratados con ACTEMRA-SC, se observó una mayor exposición en pacientes con un peso corporal menor. Para la dosis de 162 mg administrada por vía subcutánea cada semana, la C_{media} en equilibrio dinámico fue un 51% más alta en los pacientes con un peso corporal inferior a 60 kg en comparación con los pacientes que pesaban entre 60 kg y 100 kg. Para la dosis de 162 mg administrada por vía subcutánea cada dos semanas, la C_{media} en equilibrio dinámico fue un 129% más alta en los pacientes con un peso corporal inferior a 60 kg en comparación con los pacientes que pesaban entre 60 kg y 100 kg. Se dispone de datos limitados para los pacientes que pesaban más de 100 kg (n=7).

En los pacientes con COVID-19, la exposición posterior a recibir una dosis intravenosa según el peso corporal (8 mg de tocilizumab por kg hasta un peso corporal de 100 mg, con una dosis máxima de 800 mg) se basó en el peso corporal y en la gravedad de la enfermedad según una escala ordinal (EO). Dentro de una categoría de EO, comparada con pacientes que tienen un peso corporal promedio de 80 kg, la exposición en pacientes que pesaban menos de 60 kg fue un 20% menor. La exposición en pacientes que pesaban más de 100 kg estuvo dentro del mismo intervalo que la exposición en pacientes con un peso corporal promedio de 80 kg. Para un paciente que pesa 80 kg, la exposición disminuye a medida que la categoría de EO aumenta; por cada aumento de categoría, la exposición disminuye en un 13%.

Pacientes con insuficiencia hepática

No se realizó un estudio formal del efecto de la insuficiencia hepática en la farmacocinética del tocilizumab.

Pacientes con insuficiencia renal

No se realizó un estudio formal del efecto de la insuficiencia renal en la farmacocinética del tocilizumab.

La mayoría de los pacientes con AR, ACG y EPI-ES del análisis farmacocinético poblacional tuvieron una función renal normal o una insuficiencia renal leve. La insuficiencia renal leve (depuración de creatinina calculada en menos de 80 ml por min y en 50 ml por min o más según la fórmula de Cockcroft-Gault) no afectó la farmacocinética del tocilizumab.

Aproximadamente un tercio de los pacientes con ACG en el ensayo clínico de ACTEMRA-SC tuvieron insuficiencia renal moderada al inicio (depuración de creatinina calculada de 30 a 59 ml/min). No hubo ningún efecto en la exposición al tocilizumab en estos pacientes.

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada.

Estudios de interacciones farmacológicas

Los datos in vitro sugirieron que la IL-6 redujo la expresión de ARNm de varias isoenzimas CYP450, incluidas las CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 y CYP3A4, y que esta reducción de expresión fue revertida por coincubación con tocilizumab en concentraciones clínicamente relevantes. En consecuencia, la inhibición de la señalización de IL-6 en los pacientes con AR que recibieron tratamiento con tocilizumab podría restablecer las actividades de CYP450 a niveles más altos que aquellos en ausencia de tocilizumab, dando lugar a un aumento del metabolismo de medicamentos que son sustratos de CYP450. Se desconoce el efecto que tiene en la CYP2C8 o los transportadores (p. ej., P-gp). Esto es clínicamente relevante para los sustratos de CYP450

con un índice terapéutico estrecho en los que la dosis se ajusta individualmente. Después del inicio de la administración de ACTEMRA, en pacientes que reciben tratamiento con estos tipos de productos medicinales, se debe realizar un control terapéutico del efecto (p. ej., la warfarina) o de la concentración del medicamento (p. ej., ciclosporina o teofilina), y la dosis individual del producto medicinal se debe ajustar según sea necesario. Es necesario tener precaución a la hora de administrar ACTEMRA en combinación con otros medicamentos en los que la disminución de la eficacia no es deseable, p. ej., anticonceptivos orales (sustratos de CYP3A4) *(consulte la sección Interacciones farmacológicas [7.2])*.

Simvastatina

La simvastatina es un sustrato de CYP3A4 y OATP1B1. En 12 pacientes con AR que no recibieron tratamiento con ACTEMRA y que recibieron 40 mg de simvastatina, las exposiciones a la simvastatina y su metabolito, el ácido simvastatínico, fueron de 4 a 10 veces y 2 veces más altas, respectivamente, que las exposiciones observadas en pacientes sanos. Una semana después de la administración de una infusión única de ACTEMRA (10 mg por kg), la exposición a la simvastatina y el ácido simvastatínico disminuyó un 57% y un 39%, respectivamente, a exposiciones que fueron similares o un poco más altas que aquellas observadas en pacientes sanos. Las exposiciones a la simvastatina y el ácido simvastatínico aumentaron cuando se suspendió la administración de ACTEMRA en pacientes con AR. La selección de una dosis específica de simvastatina en pacientes con AR debe considerar las posibles exposiciones más bajas que se podrían presentar después del inicio de la administración de ACTEMRA (debido a la normalización de CYP3A4) o las exposiciones más altas después de la suspensión del tratamiento con ACTEMRA.

Omeprazol

El omeprazol es un sustrato de CYP2C19 y CYP3A4. En pacientes con AR que recibieron 10 mg de omeprazol, la exposición al omeprazol fue aproximadamente 2 veces más alta que la observada en pacientes sanos. En pacientes con AR que recibieron 10 mg de omeprazol, antes y una semana después de la infusión de ACTEMRA (8 mg por kg), el ABC_{inf} del omeprazol disminuyó un 12% para los metabolizadores lentos (N=5) y metabolizadores intermedios (N=5), y un 28% para los metabolizadores rápidos (N=8) y fue un poco más alta que la observada en pacientes sanos.

Dextrometorfano

El dextrometorfano es un sustrato de CYP2D6 y CYP3A4. En 13 pacientes con AR que recibieron 30 mg de dextrometorfano, la exposición al dextrometorfano fue comparable con la exposición en pacientes sanos. Sin embargo, la exposición a su metabolito, el dextrorfano (un sustrato de CYP3A4), fue una fracción de aquella observada en pacientes sanos. Una semana después de la administración de una infusión única de ACTEMRA (8 mg por kg), la exposición al dextrometorfano disminuyó aproximadamente un 5%. Sin embargo, se observó una disminución mayor (29%) en los niveles de dextrorfano después de la infusión de ACTEMRA.

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, infertilidad

No se han realizado estudios a largo plazo en animales para establecer la carcinogenicidad potencial del tocilizumab. La bibliografía indica que la vía de IL-6 puede mediar respuestas antitumorales mediante la promoción de una mayor vigilancia de los inmunocitos del microambiente tumoral. Sin embargo, la evidencia publicada disponible también sostiene que la señalización de IL-6 a través del receptor de la IL-6 podría estar involucrada en vías que conducen a la oncogénesis. Actualmente se desconoce el riesgo de neoplasias en seres humanos a partir de un anticuerpo que altera la señalización a través del receptor de la IL-6, como el tocilizumab.

La fertilidad y el rendimiento reproductivo no se vieron afectados en ratones macho y hembra que recibieron un análogo murino de tocilizumab administrado por vía intravenosa en una dosis de 50 mg/kg cada tres días.

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

14.1 Artritis reumatoide: administración intravenosa

La eficacia y la seguridad de ACTEMRA para administración intravenosa se evaluaron en cinco estudios aleatorizados, multicéntricos y doble ciego en pacientes de más de 18 años con artritis reumatoide activa diagnosticada según los criterios del Colegio Estadounidense de Reumatología (American College of Rheumatology o ACR, por sus siglas en inglés). Los pacientes presentaron al menos 8 articulaciones doloridas y 6 hinchadas al inicio. ACTEMRA fue administrado por vía intravenosa cada 4 semanas como monoterapia (estudio I), en combinación con metotrexato (MTX) (estudios II y III) u otros fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME) (estudio IV) en pacientes con una respuesta inadecuada a estos fármacos, o en combinación con MTX en pacientes con una respuesta inadecuada a los antagonistas del FNT (estudio V).

El *estudio I* (NCT00109408) evaluó a pacientes con artritis reumatoide activa de moderada a grave que no habían recibido tratamiento con MTX dentro las 24 semanas anteriores a la aleatorización o en quienes no se había suspendido el tratamiento previo con metotrexato como resultado de efectos tóxicos clínicamente importantes o falta de respuesta. En este estudio, el 67% de los pacientes no había recibido tratamiento previo con MTX y más del 40% de los pacientes había tenido artritis reumatoide durante menos de 2 años. Los pacientes recibieron 8 mg por kg de ACTEMRA como monoterapia o MTX solo (dosis ajustada durante 8 semanas desde 7.5 mg hasta un máximo de 20 mg cada semana). El criterio de valoración principal fue la proporción de los pacientes que recibieron ACTEMRA y que alcanzaron una respuesta de ACR 20 en la semana 24.

El *estudio II* (NCT00106535) fue un estudio de 104 semanas con una fase de extensión opcional de 156 semanas que evaluó a pacientes con artritis reumatoide activa de moderada a grave que tuvieron una respuesta clínica inadecuada al MTX. Los pacientes recibieron 8 mg por kg de ACTEMRA, 4 mg por kg de ACTEMRA o placebo cada cuatro semanas, en combinación con MTX (10 a 25 mg cada semana). Cuando se cumplieron las 52 semanas, los pacientes recibieron un tratamiento abierto con dosis de 8 mg por kg de ACTEMRA hasta las 104 semanas o tuvieron la opción de continuar su tratamiento doble ciego si mantenían una mejoría superior al 70% en el recuento de articulaciones hinchadas/doloridas. Se realizaron dos análisis provisionales especificados previamente en la semana 24 y la semana 52. El criterio de valoración principal fue la proporción de los pacientes que alcanzaron una respuesta de ACR 20 en la semana 24. En las semanas 52 y 104, los criterios de valoración principales fueron el cambio desde el inicio según la puntuación Sharp-Genant total modificada y el área bajo la curva (ABC) del cambio desde el inicio según la puntuación HAQ-DI.

El *estudio III* (NCT00106548) evaluó a pacientes con artritis reumatoide activa de moderada a grave que tuvieron una respuesta clínica inadecuada al MTX. Los pacientes recibieron 8 mg por kg de ACTEMRA, 4 mg por kg de ACTEMRA o placebo cada cuatro semanas, en combinación con MTX (10 a 25 mg cada semana). El criterio de valoración principal fue la proporción de los pacientes que alcanzaron una respuesta de ACR 20 en la semana 24.

El *estudio IV* (NCT00106574) evaluó a pacientes que tuvieron una respuesta inadecuada a su tratamiento existente, que incluía uno o más FARME. Los pacientes recibieron 8 mg por kg de ACTEMRA o placebo cada cuatro semanas, en combinación con los FARME estables. El criterio de valoración principal fue la proporción de los pacientes que alcanzaron una respuesta de ACR 20 en la semana 24.

El *estudio V* (NCT00106522) evaluó a pacientes con artritis reumatoide activa de moderada a grave que tuvieron una respuesta clínica inadecuada o intolerancia a uno o más tratamientos con antagonistas del FNT. El tratamiento con antagonistas del FNT se suspendió antes de la aleatorización. Los pacientes recibieron 8 mg por kg de ACTEMRA, 4 mg por kg de ACTEMRA o placebo cada cuatro semanas, en combinación con MTX (10 a 25 mg cada semana). El criterio de valoración principal fue la proporción de los pacientes que alcanzaron una respuesta de ACR 20 en la semana 24.

Respuesta clínica

En la **Tabla 4**, se muestran los porcentajes de los pacientes que recibieron tratamiento con ACTEMRA para administración intravenosa y que alcanzaron respuestas de ACR 20, 50 y 70. En todos los estudios de administración intravenosa, los pacientes que recibieron tratamiento con 8 mg por kg de ACTEMRA tuvieron tasas de respuesta ACR 20, ACR 50 y ACR 70 más altas en comparación con los pacientes que recibieron tratamiento con MTX o placebo en la semana 24.

Durante las partes controladas de 24 semanas de los estudios I a V, los pacientes que recibieron tratamiento con ACTEMRA con una dosis de 4 mg por kg y que tuvieron una respuesta inadecuada a los FARME o al tratamiento con antagonistas del FNT tuvieron tasas de respuesta más bajas en comparación con los pacientes que recibieron dosis de 8 mg por kg de ACTEMRA.

Tabla 4 Respuesta clínica en las semanas 24 y 52 de los ensayos activos y controlados con placebo de ACTEMRA para administración intravenosa (porcentaje de pacientes)

Porcentaje de pacientes												
	Estudio I		Estudio II			Estudio III			Estudio IV		Estudio V		
Tasa de respuesta	MTX N=284	8 mg por kg de ACTEMRA N=286 (IC del 95%)[a]	Placebo + MTX N=393	4 mg por kg de ACTEMRA + MTX N=399 (IC del 95%)[a]	8 mg por kg de ACTEMRA + MTX N=398 (IC del 95%)[a]	Placebo + MTX N=204	4 mg por kg de ACTEMRA + MTX N=213 (IC del 95%)[a]	8 mg por kg de ACTEMRA + MTX N=205 (IC del 95%)[a]	Placebo + FARME N=413	8 mg por kg de ACTEMRA + FARME N=803 (IC del 95%)[a]	Placebo + MTX N=158	4 mg por kg de ACTEMRA + MTX N=161 (IC del 95%)[a]	8 mg por kg de ACTEMRA + MTX N=170 (IC del 95%)[a]
ACR 20													
Semana 24	53%	70% (0.11, 0.27)	27%	51% (0.17, 0.29)	56% (0.23, 0.35)	27%	48% (0.15, 0.32)	59% (0.23, 0.41)	24%	61% (0.30, 0.40)	10%	30% (0.15, 0.36)	50% (0.36, 0.56)
Semana 52	N/C	N/C	25%	47% (0.15, 0.28)	56% (0.25, 0.38)	N/C	N/C	N/C	N/C	N/C	N/C	N/C	N/C
ACR 50													
Semana 24	34%	44% (0.04, 0.20)	10%	25% (0.09, 0.20)	32% (0.16, 0.28)	11%	32% (0.13, 0.29)	44% (0.25, 0.41)	9%	38% (0.23, 0.33)	4%	17% (0.05, 0.25)	29% (0.21, 0.41)
Semana 52	N/C	N/C	10%	29% (0.14, 0.25)	36% (0.21, 0.32)	N/C	N/C	N/C	N/C	N/C	N/C	N/C	N/C
ACR 70													
Semana 24	15%	28% (0.07, 0.22)	2%	11% (0.03, 0.13)	13% (0.05, 0.15)	2%	12% (0.04, 0.18)	22% (0.12, 0.27)	3%	21% (0.13, 0.21)	1%	5% (-0.06, 0.14)	12% (0.03, 0.22)
Semana 52	N/C	N/C	4%	16% (0.08, 0.17)	20% (0.12, 0.21)	N/C	N/C	N/C	N/C	N/C	N/C	N/C	N/C
Respuestas clínicas principales[b]													
Semana 52	N/C	N/C	1%	4% (0.01, 0.06)	7% (0.03, 0.09)	N/C	N/C	N/C	N/C	N/C	N/C	N/C	N/C

[a] IC: Intervalo de confianza del 95% de la diferencia ponderada con respecto al placebo ajustada según el centro (y duración de la enfermedad solamente para el estudio I)

[b] Respuesta clínica principal se define como el alcance de una respuesta de ACR 70 durante un período continuo de 24 semanas

En el estudio II, una mayor proporción de pacientes que recibieron tratamiento con dosis de 4 mg por kg y 8 mg por kg de ACTEMRA + MTX alcanzaron un nivel bajo de actividad de la enfermedad (puntuación DAS 28-ESR inferior a 2.6) en comparación con los pacientes que recibieron tratamiento con placebo + MTX en la semana 52. La proporción de pacientes que recibieron tratamiento con ACTEMRA y que alcanzaron una puntuación DAS 28-ESR inferior a 2.6 y la cantidad de articulaciones activas residuales en estos pacientes con respuesta al tratamiento en el estudio II se muestran en la **Tabla 5**.

Tabla 5 **Proporción de pacientes con una puntuación DAS28-ESR inferior a 2.6 con la cantidad de articulaciones activas residuales en los ensayos con ACTEMRA para administración intravenosa**

Estudio II			
	Placebo + MTX N = 393	**4 mg por kg de ACTEMRA + MTX N = 399**	**8 mg por kg de ACTEMRA + MTX N = 398**
DAS28-ESR inferior a 2.6			
Proporción de pacientes con respuesta al tratamiento en la semana 52 (n) Intervalo de confianza del 95%	3% (12)	18% (70) 0.10, 0.19	32% (127) 0.24, 0.34
De los pacientes con respuesta al tratamiento, proporción con 0 articulaciones activas (n)	33% (4)	27% (19)	21% (27)
De los pacientes con respuesta al tratamiento, proporción con 1 articulación activa (n)	8% (1)	19% (13)	13% (16)
De los pacientes con respuesta al tratamiento, proporción con 2 articulaciones activas (n)	25% (3)	13% (9)	20% (25)
De los pacientes con respuesta al tratamiento, proporción con 3 o más articulaciones activas (n)	33% (4)	41% (29)	47% (59)

*n indica el numerador de todo el porcentaje. El denominador es la población con intención de recibir tratamiento. No todos los pacientes recibieron evaluaciones de DAS28 en la semana 52.

En la **Tabla 6**, se muestran los resultados de los componentes de los criterios de respuesta ACR para los estudios III y V. Se observaron resultados similares al estudio III en los estudios I, II y IV.

Tabla 6 **Componentes de respuesta ACR en la semana 24 en ensayos con ACTEMRA para administración intravenosa**

	Estudio III						**Estudio V**					
	4 mg por kg de ACTEMRA + MTX N=213		**8 mg por kg de ACTEMRA + MTX N=205**		**Placebo + MTX N=204**		**4 mg por kg de ACTEMRA + MTX N=161**		**8 mg por kg de ACTEMRA + MTX N=170**		**Placebo + MTX N=158**	
Componente (media)	**Inicio**	**Semana 24[a]**	**Inicio**	**Semana 24[a]**	**Inicio**	**Semana 24**	**Inicio**	**Semana 24[a]**	**Inicio**	**Semana 24[a]**	**Inicio**	**Semana 24**
Cantidad de articulaciones doloridas (0-68)	33	19 -7.0 (-10.0, -4.1)	32	14.5 -9.6 (-12.6, -6.7)	33	25	31	21 -10.8 (-14.6, -7.1)	32	17 -15.1 (-18.8, -11.4)	30	30
Cantidad de articulaciones hinchadas (0-66)	20	10 -4.2 (-6.1, -2.3)	19.5	8 -6.2 (-8.1, -4.2)	21	15	19.5	13 -6.2 (-9.0, -3.5)	19	11 -7.2 (-9.9, -4.5)	19	18
Dolor[b]	61	33 -11.0 (-17.0, -5.0)	60	30 -15.8 (-21.7, -9.9)	57	43	63.5	43 -12.4 (-22.1, -2.1)	65	33 -23.9 (-33.7, -14.1)	64	48
Evaluación global del paciente[b]	66	34 -10.9 (-17.1, -4.8)	65	31 -14.9 (-20.9, -8.9)	64	45	70	46 -10.0 (-20.3, 0.3)	70	36 -17.4 (-27.8, -7.0)	71	51
Evaluación global del médico[b]	64	26 -5.6 (-10.5, -0.8)	64	23 -9.0 (-13.8, -4.2)	64	32	66.5	39 -10.5 (-18.6, -2.5)	66	28 -18.2 (-26.3, -10.0)	67.5	43
Índice de discapacidad (HAQ)[c]	1.64	1.01 -0.18 (-0.34, -0.02)	1.55	0.96 -0.21 (-0.37, -0.05)	1.55	1.21	1.67	1.39 -0.25 (-0.42, -0.09)	1.75	1.34 -0.34 (-0.51, -0.17)	1.70	1.58
PCR (mg por dl)	2.79	1.17 -1.30 (-2.0, -0.59)	2.61	0.25 -2.156 (-2.86, -1.46)	2.36	1.89	3.11	1.77 -1.34 (-2.5, -0.15)	2.80	0.28 -2.52 (-3.72, -1.32)	3.705	3.06

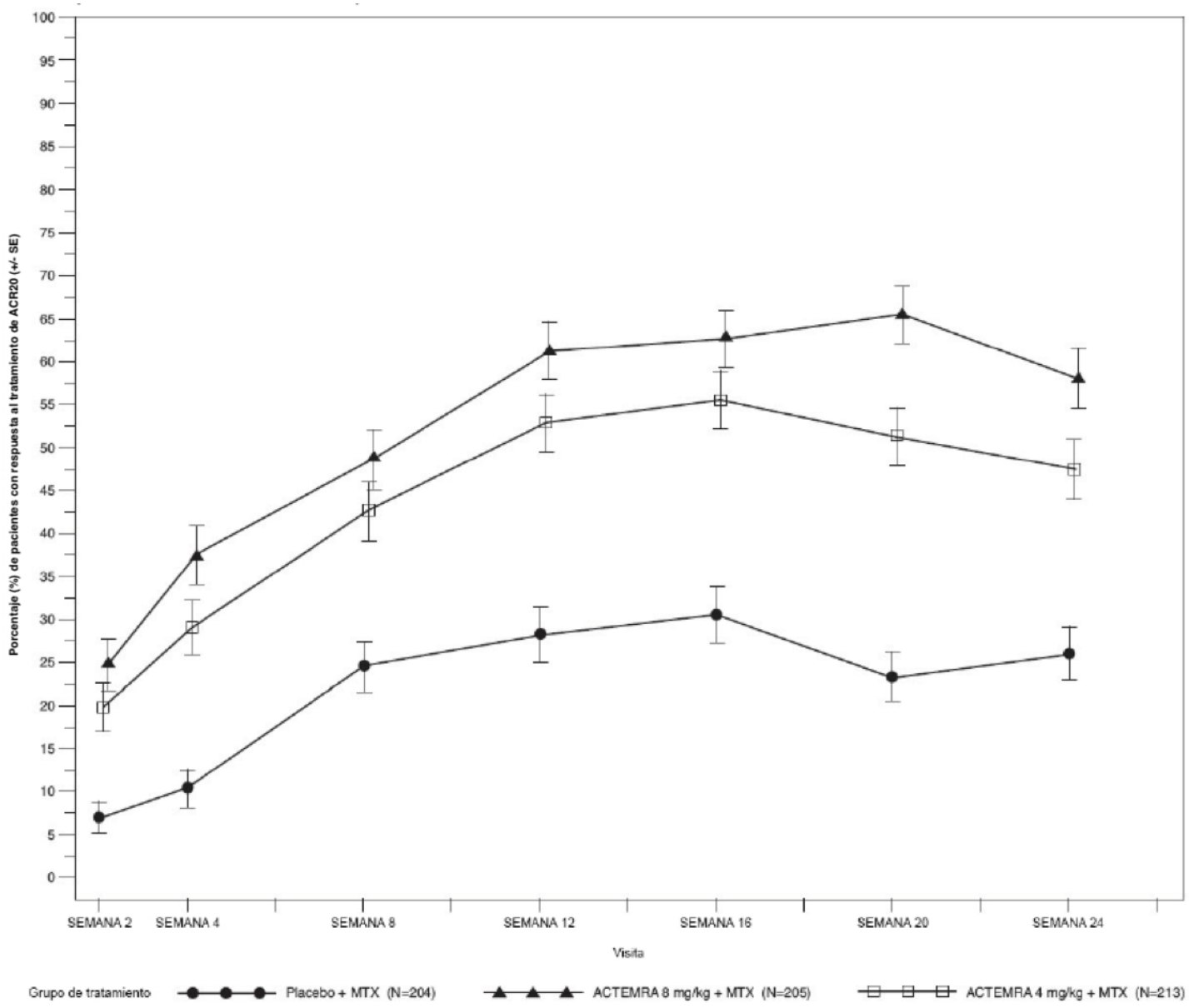
[a] Los datos mostrados son la media en la semana 24, la diferencia en la media de cambio ajustada desde el inicio en comparación con el placebo + MTX en la semana 24 y el intervalo de confianza del 95% para esa diferencia

[b] Escala análoga visual: 0 = mejor, 100 = peor

[c] Cuestionario de evaluación de la salud: 0 = mejor, 3 = peor; 20 preguntas; 8 categorías: vestirse y arreglarse, levantarse, comer, caminar, higiene, alcance, agarre y actividades

En la **Figura 1,** se muestra el porcentaje de pacientes con respuesta al tratamiento de ACR 20 por consulta para el estudio III. Se observaron curvas de respuesta similares en los estudios I, II, IV y V.

Figura 1: Porcentaje de pacientes con respuesta al tratamiento de ACR 20 por consulta para el estudio III (respuesta inadecuada al MTX)*



* Es posible que no se haya obtenido respuesta de los mismos pacientes en cada momento.

Respuesta radiográfica

En el estudio II, se evaluó mediante radiografías el daño articular estructural y se expresó como el cambio en la puntuación Sharp-Genant total y sus componentes, la puntuación de erosión y la puntuación de estrechamiento del espacio articular. Las radiografías de las manos/muñecas y las partes delanteras del pie se obtuvieron al inicio, a las 24 semanas, a las 52 semanas y a las 104 semanas, y fueron calificadas por lectores que no conocían los grupos de tratamiento ni la cantidad de consultas. En la **Tabla 7**, se muestran los resultados desde el inicio hasta la semana 52. La dosis de 4 mg por kg de ACTEMRA retardó (inhibición inferior a un 75% en comparación con el grupo de control) y la dosis de 8 mg por kg de ACTEMRA inhibió (inhibición de al menos un 75% en comparación con el grupo de control) el avance del daño estructural en comparación con el placebo más MTX en la semana 52.

Tabla 7 Media de cambio radiográfico desde el inicio hasta la semana 52 en el estudio II

	Placebo + MTX N=294	4 mg por kg de ACTEMRA + MTX N=343	8 mg por kg de ACTEMRA + MTX N=353
Semana 52*			
Puntuación Sharp-Genant total, media (DE)	1.17 (3.14)	0.33 (1.30)	0.25 (0.98)
Diferencia de medias ajustadas (IC del 95%)**		-0.83 (-1.13, -0.52)	-0.90 (-1.20, -0.59)
Puntuación de erosión, media (DE)	0.76 (2.14)	0.20 (0.83)	0.15 (0.77)
Diferencia de medias ajustadas (IC del 95%)**		-0.55 (-0.76, -0.34)	-0.60 (-0.80, -0.39)
Puntación de estrechamiento del espacio articular, media (DE)	0.41 (1.71)	0.13 (0.72)	0.10 (0.49)
Diferencia de medias ajustadas (IC del 95%)**		-0.28 (-0.44, -0.11)	-0.30 (-0.46, -0.14)

* El análisis de la semana 52 emplea datos extrapolados linealmente para pacientes después del escape, la retirada del estudio o la pérdida de contacto.
** Diferencia entre medias ajustadas (ACTEMRA + MTX - Placebo + MTX)
DE = desviación estándar

La media de cambio desde el inicio hasta la semana 104 en la puntuación Sharp-Genant total para los grupos de 4 mg por kg de ACTEMRA fue de 0.47 (DE = 1.47) y para los grupos de 8 mg por kg fue de 0.34 (DE = 1.24). Para la semana 104, la mayoría de los pacientes en el grupo de control (placebo + MTX) se habían pasado al tratamiento activo, por lo que los resultados no se incluyen en la comparación. Es posible que los pacientes en los grupos activos se hayan pasado al grupo de dosis activa alternativa, y los resultados se informen por grupo de dosis aleatorizada original.

En el grupo de placebo, el 66% de los pacientes no experimentó avance radiográfico (cambio en la puntuación de Sharp-Genant total ≤ 0) en la semana 52 en comparación con el 78% y 83% en los grupos de 4 mg por kg y 8 mg por kg de ACTEMRA, respectivamente. Después de 104 semanas de tratamiento, el 75% y 83% de los pacientes inicialmente aleatorizados a los grupos de 4 mg por kg y 8 mg por kg de ACTEMRA, respectivamente, no experimentaron avance del daño estructural en comparación con el 66% de los pacientes que recibieron tratamiento con placebo.

Resultados relacionados con la salud
En el estudio II, se evaluaron la función física y la discapacidad usando el índice de discapacidad del cuestionario de evaluación de la salud (HAQ-DI, por sus siglas en inglés). Ambos grupos de dosis de ACTEMRA demostraron una mejoría mayor en comparación con el grupo de placebo en el ABC de cambio desde el inicio en el HAQ-DI hasta la semana 52. La media de cambio desde el inicio hasta la semana 52 en el HAQ-DI fue de 0.6, 0.5 y 0.4 para los grupos de tratamiento de 8 mg por kg de ACTEMRA, 4 mg por kg de ACTEMRA y placebo, respectivamente. El sesenta y tres por ciento (63%) y el sesenta por ciento (60%) de los pacientes en los grupos de tratamiento de 8 mg por kg de ACTEMRA y 4 mg por kg de ACTEMRA, respectivamente, alcanzaron una mejoría clínicamente relevante en el HAQ-DI (cambio desde el inicio ≥ 0.3 unidades) en la semana 52 en comparación con el 53% en el grupo de tratamiento de placebo.

Otros resultados relacionados con la salud

Se evaluó el estado de salud general mediante la encuesta de salud breve (SF-36) en los estudios I a V. Los pacientes que recibieron ACTEMRA demostraron una mejoría mayor desde el inicio en comparación con el grupo de placebo en el resumen del componente físico, en el resumen del componente mental y en las 8 áreas de la SF-36.

Resultados cardiovasculares
El estudio WA25204 (NCT01331837) fue un estudio aleatorizado, abierto (enmascarado para el patrocinador), de dos grupos paralelos, multicéntrico, con ausencia de inferioridad, para obtener resultados cardiovasculares en pacientes con un diagnóstico de AR de moderada a grave. Este estudio de seguridad cardiovascular se diseñó para descartar un aumento moderado en el riesgo cardiovascular en pacientes tratados con ACTEMRA en comparación con un tratamiento habitual con un inhibidor del FNT (etanercept).

El estudio incluyó a 3080 pacientes seropositivos con AR activa y una respuesta inadecuada a fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad no biológicos, que tenían ≥50 años, con al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional además de AR. Se asignó aleatoriamente a los pacientes en una proporción 1:1 para recibir 8 mg/kg de ACTEMRA por vía intravenosa cada 4 semanas o 50 mg de etanercept por vía subcutánea cada semana, y se realizó un seguimiento durante 3.2 años en promedio. El criterio de valoración principal fue la comparación del tiempo transcurrido hasta la primera aparición de algún componente de una combinación de complicaciones cardiovasculares graves (infarto de miocardio no mortal, accidente cerebrovascular no mortal o muerte por causas cardiovasculares); el análisis final de la intención de tratamiento se basó en un total de 161 eventos cardiovasculares confirmados (83/1538 [5.4%] para ACTEMRA; 78/1542 [5.1%] para etanercept) y revisados por un comité independiente y de adjudicación enmascarada.

La ausencia de inferioridad de ACTEMRA respecto de etanercept para el riesgo cardiovascular se determinó mediante la exclusión de >80% del aumento relativo en el riesgo de complicaciones cardiovasculares graves. El cociente de riesgos instantáneos para el riesgo de complicaciones cardiovasculares graves al comparar ACTEMRA con etanercept fue de 1.05; IC del 95% (0.77, 1.43).

14.2 Artritis reumatoide: administración subcutánea
Se evaluó la eficacia y seguridad de ACTEMRA para administración subcutánea en dos estudios multicéntricos, controlados, doble ciego, en pacientes con AR activa. Uno de los estudios, SC-I (NCT01194414), se trató de un estudio de ausencia de inferioridad que comparó la eficacia y seguridad de una dosis de 162 mg de ACTEMRA administrada por vía subcutánea cada semana con una dosis de 8 mg por kg de ACTEMRA administrada por vía intravenosa cada cuatro semanas. El segundo estudio, SC-II (NCT01232569), se trató de un estudio de superioridad controlado con placebo que evaluó la seguridad y eficacia de una dosis de 162 mg de ACTEMRA administrada por vía subcutánea cada dos semanas en comparación con el placebo. En ambos estudios, SC-I y SC-II, los pacientes debían tener >18 años y artritis reumatoide activa de moderada a grave diagnosticada según los criterios del ACR con al menos 4 articulaciones doloridas y 4 articulaciones hinchadas al inicio (SC-I) o al menos 8 articulaciones doloridas y 6 articulaciones hinchadas al inicio (SC-II) y una respuesta inadecuada al tratamiento existente con FARME; de esos pacientes, aproximadamente el 20% también presentaban antecedentes de respuesta inadecuada a al menos un inhibidor del FNT. Todos los pacientes de ambos estudios de administración subcutánea recibieron FARME no biológicos de base.

En el estudio SC-I, se asignó aleatoriamente a 1262 pacientes en una proporción 1:1 para recibir dosis de 162 mg de ACTEMRA administradas por vía subcutánea cada semana o dosis de 8 mg/kg de ACTEMRA administradas por vía intravenosa cada cuatro semanas en combinación con FARME. En el estudio SC-II, se asignó aleatoriamente a 656 pacientes en una proporción 2:1 para recibir dosis de 162 mg de ACTEMRA administradas por vía subcutánea cada dos semanas o placebo, en combinación con FARME. El criterio de valoración principal para ambos estudios fue la proporción de pacientes que alcanzaron una respuesta de ACR 20 en la semana 24.

La respuesta clínica obtenida después de 24 semanas de tratamiento con ACTEMRA para administración subcutánea se muestra en la **Tabla 8**. En el estudio SC-I, la principal medición de resultado fue el ACR20 en la semana 24. El margen de no inferioridad especificado previamente fue una diferencia de 12% en el tratamiento. El estudio demostró la ausencia de inferioridad de ACTEMRA con respecto a la respuesta de ACR20 en la semana 24. Las respuestas de ACR50, ACR70 y DAS28 también se muestran en la **Tabla 8**. En el estudio SC-II, una mayor proporción de pacientes que recibieron tratamiento con dosis de 162 mg de ACTEMRA administradas por vía subcutánea cada dos semanas alcanzaron respuestas de ACR20, ACR50 y ACR70, en comparación con los pacientes que recibieron tratamiento con placebo (Tabla 8). Además, una mayor proporción de pacientes que recibieron tratamiento con dosis de 162 mg de ACTEMRA administradas por vía subcutánea cada dos semanas alcanzaron un nivel bajo de actividad de la enfermedad (puntuación DAS28-ESR inferior a 2.6) en la semana 24 en comparación con aquellos pacientes que recibieron tratamiento con placebo (Tabla 8).

Tabla 8 Respuesta clínica en la semana 24 en los ensayos con ACTEMRA para administración subcutánea (porcentaje de pacientes)

	SC-I[a]		SC-II[b]	
	162 mg de TCZ por vía subcutánea cada semana + FARME N=558	8 mg/kg de TCZ por vía intravenosa + FARME N=537	162 mg de TCZ por vía subcutánea cada dos semanas + FARME N=437	Placebo + FARME N=219
ACR20				
Semana 24	69%	73.4%	61%	32%
Diferencia ponderada (IC del 95%)	-4% (-9.2, 1.2)		30% (22.0, 37.0)	
ACR50				
Semana 24	47%	49%	40%	12%
Diferencia ponderada (IC del 95%)	-2% (-7.5, 4.0)		28% (21.5, 34.4)	
ACR70				
Semana 24	24%	28%	20%	5%
Diferencia ponderada (IC del 95%)	-4% (-9.0, 1.3)		15% (9.8, 19.9)	
Cambio en DAS28 (media ajustada)				
Semana 24	-3.5	-3.5	-3.1	-1.7
Diferencia de medias ajustadas (IC del 95%)	0 (-0.2, 0.1)		-1.4 (-1.7; -1.1)	
DAS28 < 2.6				
Semana 24	38.4%	36.9%	32.0%	4.0%
Diferencia ponderada (IC del 95%)	0.9 (-5.0, 6.8)		28.6 (22.0, 35.2)	

TCZ = tocilizumab
[a] Por población del protocolo
[b] Población con intención de tratamiento

Los resultados de los componentes de los criterios de respuesta ACR y el porcentaje de pacientes con respuesta al tratamiento de ACR20 por visita para ACTEMRA para administración subcutánea en los estudios SC-I y SC-II fueron coherentes con aquellos observados con ACTEMRA para administración intravenosa.

Respuesta radiográfica

En el estudio SC-II, el avance del daño articular estructural se evaluó mediante radiografías y se expresó como el cambio desde el inicio en la puntuación total de Sharp modificada por van der Heijde (mTSS, por sus siglas en inglés). En la semana 24, se observó un avance radiográfico significativamente menor en los pacientes que recibieron ACTEMRA para administración subcutánea cada dos semanas más FARME en comparación con los pacientes que recibieron placebo más FARME; la media de cambio desde el inicio en la mTSS fue de 0.62 y 1.23,

respectivamente, con una diferencia de medias ajustadas de -0.60 (-1.1, -0.1). Estos resultados son coherentes con aquellos observados en los pacientes que recibieron tratamiento con ACTEMRA para administración intravenosa.

Resultados relacionados con la salud

En los estudios SC-I y SC-II, la media de disminución desde el inicio hasta la semana 24 en el HAQ-DI fue de 0.6, 0.6, 0.4 y 0.3, y la proporción de pacientes que alcanzaron una mejoría relevante desde el punto de vista clínico en el HAQ-DI (cambio desde el inicio ≥ 0.3 unidades) fue del 65%, 67%, 58% y 47% para los grupos de tratamiento de administración subcutánea cada semana, 8 mg/kg para administración intravenosa, administración subcutánea cada dos semanas y placebo, respectivamente.

Otros resultados relacionados con la salud

En los estudios SC-I y SC-II, el estado de salud general se evaluó mediante la SF-36. En el estudio SC-II, los pacientes que recibieron ACTEMRA cada dos semanas demostraron una mejoría mayor desde el inicio en comparación con los pacientes que recibieron placebo en el resumen del componente físico, en el resumen del componente mental y en las 8 áreas de la SF-36. En el estudio SC-I, las mejorías en estas puntuaciones fueron similares entre los grupos de ACTEMRA para administración subcutánea cada semana y de 8 mg/kg de ACTEMRA para administración intravenosa.

14.3 Arteritis de células gigantes: administración subcutánea

Se evaluó la eficacia y seguridad de ACTEMRA para administración subcutánea en un estudio único, multicéntrico, doble ciego, aleatorizado, en pacientes con ACG activa. En el estudio WA28119 (NCT01791153), se seleccionó a 251 pacientes con ACG de reciente aparición o recidivante que se asignaron aleatoriamente a uno de cuatro grupos de tratamiento. Se compararon dos dosis de ACTEMRA para administración subcutánea (dosis de 162 mg administrada cada semana y dosis de 162 mg administrada cada dos semanas) con dos grupos diferentes de control con placebo (pauta posológica de reducción gradual de prednisona especificada previamente durante 26 semanas y 52 semanas) que se asignaron aleatoriamente en una proporción 2:1:1:1. El estudio consistió en un período ciego de 52 semanas, seguido por un período de extensión abierto de 104 semanas.

Todos los pacientes recibieron un tratamiento con glucocorticoides (prednisona) de base. Cada uno de los grupos que recibieron tratamiento con ACTEMRA y uno de los grupos que recibió tratamiento con placebo siguieron una pauta posológica de reducción gradual de prednisona especificada previamente con el objetivo de alcanzar los 0 mg en la semana 26, mientras que el segundo grupo que recibió tratamiento con placebo siguió una pauta posológica de reducción gradual de prednisona especificada previamente con el objetivo de alcanzar los 0 mg en la semana 52, la cual fue diseñada para un mayor cumplimiento de la práctica estándar.

El criterio de valoración principal fue la proporción de pacientes que lograron una remisión sostenida desde la semana 12 hasta la semana 52. Remisión sostenida significa que un paciente alcanza (1) la ausencia de signos y síntomas de ACG desde la semana 12 hasta la semana 52, (2) la normalización de la tasa de sedimentación eritrocítica (hasta <30 mm/h sin un aumento a ≥30 mm/h atribuible a la ACG) desde la semana 12 hasta la semana 52, (3) la normalización del nivel de proteína C-reactiva (hasta <1 mg/dl sin aumentos sucesivos a ≥1 mg/dl) desde la semana 12 hasta la semana 52 y (4) el cumplimiento exitoso con la pauta posológica de reducción gradual de prednisona definida por no más de 100 mg de prednisona adicional desde la semana 12 hasta la semana 52. Se demostró la superioridad de la administración de dosis de 162 mg de ACTEMRA cada semana y cada dos semanas + la reducción gradual de prednisona a lo largo de 26 semanas para lograr una remisión sostenida desde la semana 12 hasta la semana 52 en comparación con la administración de placebo + la reducción gradual de prednisona a lo largo de 26 semanas (Tabla 9). Los dos grupos de tratamiento con ACTEMRA también demostraron superioridad en comparación con el grupo de placebo + la reducción gradual de prednisona a lo largo de 52 semanas (Tabla 9).

Tabla 9 Resultados del análisis de eficacia del estudio WA28119

	PBO + reducción gradual de prednisona a lo largo de 26 semanas N=50	PBO + reducción gradual de prednisona a lo largo de 52 semanas N=51	162 mg de TCZ para administración subcutánea, QW + reducción gradual de prednisona a lo largo de 26 semanas N=100	162 mg de TCZ para administración subcutánea, Q2W + reducción gradual de prednisona a lo largo de 26 semanas N=49
Remisión sostenida[a]				
Pacientes con respuesta al tratamiento, n (%)	7 (14.0%)	9 (17.6%)	56 (56.0%)	26 (53.1%)
Diferencia no ajustada en proporciones vs. PBO + reducción gradual a lo largo de 26 semanas (IC del 99.5%)	N/C	N/C	42.0% (18.0, 66.0)	39.1% (12.5, 65.7)
Diferencia no ajustada en proporciones vs. PBO + reducción gradual a lo largo de 52 semanas (IC del 99.5%)	N/C	N/C	38.4% (14.4, 62.3)	35.4% (8.6, 62.2)
Componentes de la remisión sostenida				
Ausencia sostenida de signos y síntomas de ACG[b], n (%)	20 (40.0%)	23 (45.1%)	69 (69.0%)	28 (57.1%)
ESR sostenida de <30 mm/h[c], n (%)	20 (40.0%)	22 (43.1%)	83 (83.0%)	37 (75.5%)
Normalización sostenida de la PCR[d], n (%)	17 (34.0%)	13 (25.5%)	72 (72.0%)	34 (69.4%)
Reducción gradual de prednisona exitosa[e], n (%)	10 (20.0%)	20 (39.2%)	60 (60.0%)	28 (57.1%)

[a] La remisión sostenida fue alcanzada por un paciente que cumplió con todos los siguientes componentes: ausencia de signos y síntomas de ACG[b], normalización de la ESR[c], normalización del nivel de PCR[d] y cumplimiento con la pauta posológica de reducción gradual de prednisona[e].
[b] Pacientes que no presentaron ningún signo o síntoma de ACG desde la semana 12 hasta la semana 52.
[c] Pacientes que no presentaron un aumento de la ESR ≥ 30 mm/h, que se clasificó como atribuible a la ACG desde la semana 12 hasta la semana 52.
[d] Pacientes que no presentaron dos o más registros consecutivos de PCR ≥ 1 mg/dl desde la semana 12 hasta la semana 52.
[e] Pacientes que no escaparon al tratamiento y recibieron ≤100 mg de prednisona concomitante adicional desde la semana 12 hasta la semana 52.
Los pacientes que no continuaron en el estudio hasta la semana 52 se clasificaron como pacientes sin respuesta al tratamiento en el análisis principal y secundario clave: PBO + 26: 6 (12.0%), PBO + 52: 5 (9.8%), TCZ QW: 15 (15.0%), TCZ Q2W: 9 (18.4%).
PCR = proteína C-reactiva
ESR = tasa de sedimentación eritrocítica
PBO = placebo
Q2W = dosis administrada cada dos semanas
QW = dosis administrada cada semanas
TCZ = tocilizumab

La dosis calculada de prednisona acumulativa anual fue más baja en los dos grupos de dosis de ACTEMRA (medianas de 1887 mg y 2207 mg en los grupos de ACTEMRA QW y Q2W, respectivamente) con respecto a los grupos de placebo (medianas de 3804 mg y 3902 mg de placebo + prednisona a lo largo de 26 semanas y placebo + reducción gradual de prednisona a lo largo de 52 semanas, respectivamente).

14.4 Arteritis de células gigantes: administración subcutánea

Se evaluó el uso de ACTEMRA administrado por vía intravenosa en pacientes con ACG en WP41152 (NCT03923738), un estudio abierto de seguridad y farmacocinética/farmacodinámica para determinar la dosis intravenosa de ACTEMRA apropiada para lograr perfiles de farmacocinética/farmacodinámica comparables a los del régimen de ACTEMRA-SC.

Al momento de la inclusión, todos los pacientes (n=24) estaban en remisión y recibiendo ACTEMRA-IV. En el período 1, todos los pacientes recibieron una dosis de 7 mg/kg de ACTEMRA-IV cada 4 semanas por 20 semanas, de forma abierta. Los pacientes que completaron el período 1 y siguieron en remisión (n=22) reunieron los requisitos para comenzar el período 2 y recibieron una dosis de ACTEMRA-IV de 6 mg/kg cada 4 semanas por 20 semanas, de forma abierta.

La eficacia de la dosis de 6 mg/kg de ACTEMRA para administración intravenosa en pacientes adultos con ACG se basa en la exposición y la extrapolación farmacocinética de la eficacia establecida de ACTEMRA para administración subcutánea en pacientes con ACG *(consulte las secciones Farmacología clínica [12.3] y Estudios clínicos [14.3])*.

14.5 Enfermedad pulmonar intersticial asociada a la esclerosis sistémica: administración subcutánea

Se evaluó la eficacia clínica de ACTEMRA en un estudio de fase 3 aleatorizado, multicéntrico, doble ciego y controlado con placebo en pacientes con ES (estudio WA29767). Se proporcionó información de respaldo con un estudio de fase 2/3 multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo en pacientes con ES (estudio WA27788). En el estudio WA29767 (NCT02453256), se inscribieron pacientes adultos con ES definida según los criterios de clasificación para la ES del Colegio Estadounidense de Reumatología/la Liga Europea contra el Reumatismo de 2013, con una aparición de la enfermedad (primer síntoma no asociado a la enfermedad de Raynaud) ≤5 años, un puntaje de piel de Rodnan modificado (mRSS) ≥10 y ≤35 en el momento de la selección, niveles elevados de marcadores inflamatorios (o plaquetas), y enfermedad activa según al menos uno de los siguientes criterios: duración de la enfermedad ≤18 meses, aumento del mRSS ≥3 unidades en 6 meses, afectación de un área nueva del cuerpo y un aumento del mRSS ≥2 unidades en 6 meses, o bien la afectación de dos áreas nuevas del cuerpo en los últimos 6 meses, o bien la presencia de al menos un roce de tendón. En el estudio WA27788 (NCT01532869), se inscribieron pacientes adultos con ES con una aparición de la enfermedad ≤5 años, un mRSS ≥15 y ≥40 en el momento de la selección, una enfermedad activa y niveles elevados de marcadores inflamatorios o plaquetas. No se permitió que los pacientes de ninguno de los dos estudios usaran productos biológicos (como antagonistas del factor de necrosis tumoral [TNF]), alquilantes o ciclofosfamida.

En el estudio WA29767, se asignó de manera aleatoria a 212 pacientes en una proporción de 1:1 para que recibieran inyecciones semanales por vía subcutánea de 162 mg de ACTEMRA o un placebo durante el período doble ciego y controlado con placebo de 48 semanas. Se permitió el tratamiento de rescate durante el período de tratamiento después de 16 semanas en caso de un deterioro de la capacidad vital forzada porcentual prevista (CVFpp) >10% o después de 24 semanas de empeoramiento de la fibrosis cutánea. El criterio de valoración principal de la eficacia fue el cambio respecto del inicio hasta la semana 48 en el mRSS. El cambio respecto del inicio en la CVF en la semana 48 fue un criterio de valoración secundario clave.

En la población general del estudio WA29767, no hubo una diferencia de importancia estadística en la media del cambio respecto del inicio hasta la semana 48 en el mRSS (criterio de valoración principal) en pacientes que recibieron ACTEMRA en comparación con el placebo (diferencia: -1.73; IC del 95%: -3.78, 0.32). Además, no hubo un efecto de importancia estadística en el criterio de valoración principal del mRSS en el estudio WA27788.

En la población general del estudio WA29767, se observó que los pacientes que recibieron tratamiento con ACTEMRA, en comparación con los pacientes tratados con un placebo, tenían un menor deterioro respecto del inicio en la CVFpp y la CVF observada a las 48 semanas. Los resultados de la CVF del estudio WA27788 fueron similares.

De los 212 pacientes que se asignaron aleatoriamente en el estudio WA29767, 68 pacientes (65%) del grupo que recibió ACTEMRA y 68 pacientes (64%) del grupo que recibió un placebo tenían EPI-ES al inicio, confirmada mediante una lectura visual de tomografía computarizada de alta resolución (TCAR) que realizaron radiólogos torácicos a ciegas. La CVFpp media en el período inicial de los pacientes con EPI-ES identificada mediante TCAR fue del 79.6% (mediana de 80.5%). Se realizaron análisis *a posteriori* para evaluar los resultados dentro de los subgrupos de pacientes con y sin EPI-ES.

En la **tabla 10**, se muestran los resultados del estudio WA29767 relacionados con los cambios desde el inicio hasta la semana 48 en la CVFpp, la CVF observada y el mRSS de la población general y dentro de los subgrupos, según el estado de EPI-ES en el período inicial. Los resultados de la CVFpp y la CVF observada en la población general fueron regidos principalmente por los resultados del subgrupo de EPI-ES. En el subgrupo de EPI-ES, las diferencias en la media de cambios desde el inicio hasta la semana 48 para ACTEMRA, en comparación con el placebo, fueron del 6.47% y de 241 ml para la CVFpp y la CVF observada, respectivamente. En la Figura 2, se ilustra la media del cambio desde el inicio hasta la semana 48 en la CVF observada en pacientes con EPI-ES.

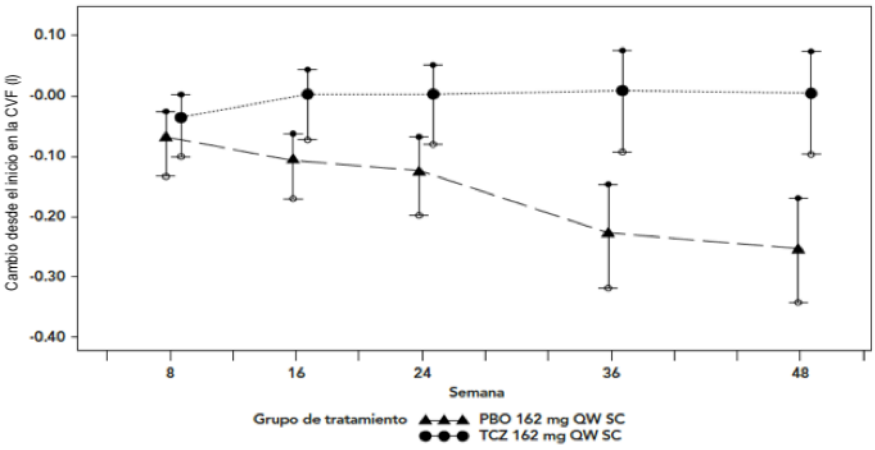
Los resultados de los criterios de valoración secundarios clave de la CVF del estudio WA29767 respaldan una conclusión sobre la eficacia de ACTEMRA para reducir la tasa de pérdida progresiva de la función pulmonar en la población del estudio. Sin embargo, en entornos donde los ensayos no proporcionen evidencia de un efecto en el criterio de valoración principal, la magnitud estimada del efecto en otros criterios de valoración se debe interpretar con precaución y las comparaciones con resultados de otros productos y estudios podría llevar a conclusiones erróneas.

Tabla 10 Resultados del análisis de eficacia del estudio WA29767

	Población general		**Subgrupo sin EPI-ES***		**Subgrupo con EPI-ES***	
	PBO QW	**TCZ 162 mg QW**	**PBO QW**	**TCZ 162 mg QW**	**PBO QW**	**TCZ 162 mg QW**
Cantidad de pacientes	**106**	**104**	**36**	**34**	**68**	**68**
Cambio en el mRSS desde el inicio hasta la semana 48						
LSM	-4.41	-6.14	-6.16	-8.56	-3.77	-5.88
Diferencia en la LSM, TCZ-placebo (IC del 95%)	-1.73 (-3.78, 0.32)		-2.40 (-5.59, 0.79)		-2.11 (-4.89, 0.67)	
Cambio en la CVFpp desde el inicio hasta la semana 48						
LSM	-4.58	-0.38	-0.82	-0.32	-6.40	0.07
Diferencia en la LSM, TCZ-placebo (IC del 95%)	4.20 (2.00, 6.40)		0.50 (-2.27, 3.27)		6.47 (3.43, 9.50)	
Cambio en la CVF observada (ml) desde el inicio hasta la semana 48						
LSM	-190	-24	-53	-11	-255	-14
Diferencia en la LSM, TCZ-placebo (IC del 95%)	167 (83, 250)		43 (-60, 145)		241 (124, 358)	

PBO = placebo; TCZ = tocilizumab; ppFVC = capacidad vital forzada porcentual prevista; LSM = media de mínimos cuadrados; mRSS = puntaje de piel de Rodnan modificado; IC = intervalo de confianza
*Los resultados *a posteriori* se muestran para estos subgrupos. Cuatro pacientes carecían de estado de EPI al inicio.

Figura 2: Media de cambio desde el inicio hasta la semana 48 en la capacidad vital forzada observada en pacientes con EPI-ES del estudio WA29767



PBO = placebo; TCZ = tocilizumab; QW = dosis una vez por semana

14.6 Artritis idiopática juvenil poliarticular: administración intravenosa

Se evaluó la eficacia de ACTEMRA en un estudio de tres partes, WA19977 (NCT00988221), que incluía un período de extensión abierta en niños de 2 a 17 años con artritis idiopática juvenil poliarticular (AIJ poliarticular) activa, quienes tuvieron una respuesta inadecuada al metotrexato o intolerancia al metotrexato. Los pacientes tuvieron al menos 6 meses de enfermedad activa (media de duración de la enfermedad de 4.2 ± 3.7 años), con al menos cinco articulaciones con artritis activa (hinchazón o movimiento limitado acompañado por dolor o sensibilidad) o al menos tres articulaciones activas con movimiento limitado (media de 20 ± 14 articulaciones activas). Los pacientes que recibieron tratamiento presentaron subtipos de AIJ que, al momento de aparición de la enfermedad, incluyeron AIJ poliarticular con factor reumatoide positivo o negativo, o AIJ oligoarticular extendida. Se permitió un tratamiento con dosis estable de metotrexato, pero no se requirió su administración durante el estudio. No se permitió la administración simultánea de fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME), excepto el metotrexato, ni otros fármacos biológicos (p. ej., antagonistas del FNT o moduladores de coestimulación de linfocitos T) durante el estudio.

La parte I consistió en un período inicial de 16 semanas de tratamiento activo con ACTEMRA (n=188) seguido por la parte II, un período de interrupción temporal aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de 24 semanas de duración seguido por la parte III, un período de estudio abierto de 64 semanas. Los pacientes que reunían los requisitos y pesaban 30 kg o más recibieron dosis de 8 mg/kg de ACTEMRA por vía intravenosa una vez cada cuatro semanas. Los pacientes que pesaban menos de 30 kg se asignaron aleatoriamente en una proporción 1:1 para recibir dosis de 8 mg/kg o 10 mg/kg de ACTEMRA por vía intravenosa cada cuatro semanas. Al finalizar la parte I abierta del estudio, el 91% de los pacientes que recibían MTX de base además de tocilizumab y el 83% de los pacientes que recibían tocilizumab como monoterapia alcanzaron una respuesta de ACR 30 en la semana 16 en comparación con el inicio e ingresaron en el período de interrupción temporal a ciegas (parte II) del estudio. Las proporciones de pacientes que manifestaron respuestas de ACR 50/70 para la AIJ en la parte I fueron del 84.0% y el 64%, respectivamente, para los pacientes que recibían MTX de base además de tocilizumab, y del 80% y el 55%, respectivamente, para los pacientes que recibían tocilizumab como monoterapia.

En la parte II, los pacientes (intención de tratamiento o IDT, n=163) se asignaron aleatoriamente para recibir ACTEMRA (la misma dosis recibida en la parte I) o placebo en una proporción 1:1 que se estratificó por la administración simultánea de metotrexato y corticosteroides. Todos los pacientes continuaron en la parte II del estudio hasta la semana 40 o hasta que el paciente cumpliera con los criterios de exacerbación de ACR 30 para la AIJ (con respecto a la semana 16) y reuniera los requisitos para el abandono.

El criterio de valoración principal fue la proporción de pacientes con una exacerbación de ACR 30 para la AIJ en la semana 40 con respecto a la semana 16. La exacerbación de ACR 30 para la AIJ se definió como el

agravamiento de 3 o más de las 6 variables de resultados principales en al menos un 30% con la mejoría de no más de 1 de las variables restantes en más del 30% con respecto a la semana 16.

Los pacientes que recibieron tratamiento con ACTEMRA presentaron exacerbaciones de la enfermedad significativamente menores en comparación con los pacientes que recibieron tratamiento con placebo (26% [21/82] vs. 48% [39/81]; diferencia ajustada en proporciones -21%, IC del 95%: -35%, -8%).

Durante la fase de interrupción temporal (parte II), más pacientes que recibieron tratamiento con ACTEMRA mostraron respuestas de ACR 30/50/70 para la AIJ en la semana 40 en comparación con los pacientes a quienes se les comenzó a administrar placebo.

14.7 Artritis idiopática juvenil poliarticular: administración subcutánea

Se evaluó el uso de ACTEMRA para administración subcutánea en pacientes pediátricos con artritis idiopática juvenil poliarticular (AIJ poliarticular) en WA28117 (NCT01904279), un estudio de seguridad y farmacocinética/farmacodinámica multicéntrico, abierto, de 52 semanas para determinar la dosis adecuada de ACTEMRA para administración subcutánea que lograría perfiles de farmacocinética/farmacodinámica comparables con los de la pauta posológica de ACTEMRA para administración intravenosa. Los pacientes con AIJ poliarticular de 1 a 17 años con una respuesta inadecuada o intolerancia al MTX, incluidos los pacientes con enfermedad controlada bajo tratamiento con ACTEMRA para administración intravenosa y los pacientes con enfermedad activa sin tratamiento previo con ACTEMRA, recibieron tratamiento con ACTEMRA para administración subcutánea según su peso corporal.

Los pacientes que pesaban 30 kg o más (n = 25) recibieron tratamiento con dosis de 162 mg de ACTEMRA para administración subcutánea cada 2 semanas y los pacientes que pesaban menos de 30 kg (n = 27) recibieron tratamiento con dosis de 162 mg de ACTEMRA para administración subcutánea cada 3 semanas durante 52 semanas. De los 52 pacientes, 37 (71%) no habían recibido tratamiento previo con ACTEMRA y 15 (29%) habían estado recibiendo ACTEMRA para administración intravenosa y comenzaron a recibir ACTEMRA para administración subcutánea al inicio.

La eficacia de ACTEMRA para administración subcutánea en niños de 2 a 17 años se basa en la exposición y la extrapolación farmacocinética de la eficacia establecida de ACTEMRA para administración intravenosa en pacientes con AIJ poliarticular y de ACTEMRA para administración subcutánea en pacientes con AR *(consulte las secciones Farmacología clínica [12.3] y Estudios clínicos [14.2 y 14.6])*.

14.8 Artritis idiopática juvenil sistémica: administración intravenosa

Se evaluó la eficacia de ACTEMRA para el tratamiento de la AIJ sistémica activa en WA18221 (NCT00642460), un estudio de 2 grupos paralelos, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de 12 semanas de duración. Los pacientes que recibieron tratamiento con o sin MTX se asignaron aleatoriamente (ACTEMRA:placebo = 2:1) a uno de los dos grupos de tratamiento: 75 pacientes recibieron infusiones de ACTEMRA cada dos semanas con dosis de 8 mg por kg para los pacientes que pesaban 30 kg o más o con dosis de 12 mg por kg para los pacientes que pesaban menos de 30 kg, y 37 pacientes se asignaron aleatoriamente para recibir infusiones de placebo cada dos semanas. La reducción gradual de corticosteroides se pudo realizar desde la semana seis para los pacientes que alcanzaron una respuesta de ACR 70 para la AIJ. Después de 12 semanas o al momento del abandono, debido al agravamiento de la enfermedad, los pacientes recibieron tratamiento con ACTEMRA en la fase de extensión abierta con dosis adecuadas según su peso.

El criterio de valoración principal fue la proporción de pacientes con una mejoría de al menos un 30% en el conjunto principal de ACR para la AIJ (respuesta de ACR 30 para la AIJ) en la semana 12 y ausencia de fiebre (sin presentar temperaturas de 37.5 °C o más en los 7 días previos). Las respuestas del Colegio Estadounidense de Reumatología (American College of Rheumatology o ACR) para la AIJ se definen como el porcentaje de mejoría (p. ej., 30%, 50%, 70%) en 3 de las 6 variables de resultados principales en comparación con el inicio, con agravamiento del 30% o más en no más de 1 de las variables restantes. Las variables de resultados principales son la evaluación general del médico, la evaluación general del paciente realizada por los padres, la cantidad de articulaciones con artritis activa, la cantidad de articulaciones con movimiento limitado, la tasa de sedimentación eritrocítica y la capacidad funcional (cuestionario de evaluación de salud en la infancia o CHAQ, por sus siglas en inglés).

El resultado del criterio de valoración principal y las tasas de respuesta de ACR para la AIJ en la semana 12 se muestran en la **Tabla 11**.

Tabla 11 Hallazgos de eficacia en la semana 12

	ACTEMRA N=75	**Placebo N=37**
Criterio de valoración principal: respuesta de ACR 30 para la AIJ + ausencia de fiebre		
Pacientes con respuesta al tratamiento	**85%**	**24%**
Diferencia ponderada (IC del 95%)	**62 (45, 78)**	**-**
Tasas de respuesta de ACR para la AIJ en la semana 12		
ACR 30 para la AIJ		
Pacientes con respuesta al tratamiento Diferencia ponderada[a] (IC del 95%)[b]	91% 67 (51, 83)	24% -
ACR 50 para la AIJ		
Pacientes con respuesta al tratamiento Diferencia ponderada[a] (IC del 95%)[b]	85% 74 (58, 90)	11% -
ACR 70 para la AIJ		
Pacientes con respuesta al tratamiento Diferencia ponderada[a] (IC del 95%)[b]	71% 63 (46, 80)	8% -

[a]La diferencia ponderada es la diferencia entre las tasas de respuesta de ACTEMRA y placebo ajustada según los factores de estratificación (peso, duración de la enfermedad, dosis de corticosteroides orales de base y administración de metotrexato de base).
[b] IC: intervalo de confianza de la diferencia ponderada.

El efecto del tratamiento de ACTEMRA fue coherente en todos los componentes de las variables principales de respuesta de ACR para la AIJ. Las respuestas de las puntuaciones de ACR para la AIJ y la ausencia de fiebre en la extensión abierta fueron similares a las de la parte controlada del estudio (datos disponibles de 44 semanas).

Características sistémicas

De los pacientes con fiebre o erupción al inicio, aquellos que recibieron tratamiento con ACTEMRA presentaron menos características sistémicas; 35 de 41 (85%) no tuvieron más fiebre (sin registros de temperatura de 37.5 °C o más en los 14 días previos) en comparación con 5 de 24 (21%) de los pacientes que recibieron tratamiento con placebo, y 14 de 22 (64%) no manifestaron más erupciones en comparación con 2 de 18 (11%) de los pacientes que recibieron tratamiento con placebo. Las respuestas fueron coherentes en la extensión abierta del estudio (datos disponibles de 44 semanas).

Reducción gradual de corticosteroides

De los pacientes que recibieron corticosteroides orales al inicio, 8 de los 31 (26%) pacientes que recibieron placebo y 48 de los 70 (69%) pacientes que recibieron ACTEMRA alcanzaron una respuesta de ACR 70 para la AIJ en la semana 6 u 8, lo que permitió una reducción de la dosis de corticosteroides. En diecisiete (24%) de los pacientes que recibieron ACTEMRA en comparación con 1 (3%) paciente que recibió placebo, se pudo reducir la dosis de corticosteroides al menos un 20% sin presentar exacerbaciones posteriores de ACR 30 para la AIJ o manifestación de síntomas sistémicos hasta la semana 12. En la parte abierta del estudio, para la semana 44, 44 de los 103 pacientes (43%) que recibieron ACTEMRA dejaron de recibir corticosteroides orales. De esos 44 pacientes, el 50% no recibieron corticosteroides durante 18 semanas o más.

Resultados relacionados con la salud

Se evaluaron la función física y la discapacidad mediante el Índice de discapacidad del cuestionario de evaluación de salud en la infancia (CHAQ-DI, por sus siglas en inglés). El 77% (58 de 75) de los pacientes en el grupo de tratamiento con ACTEMRA alcanzaron una mejoría mínima importante desde el punto de vista clínico en el CHAQ-DI (cambio desde el inicio ≥ 0.13 unidades) en la semana 12 en comparación con el 19% (7 de 37) en el grupo de tratamiento con placebo.

14.9 Artritis idiopática juvenil sistémica: administración subcutánea

Se evaluó el uso de ACTEMRA para administración subcutánea en pacientes pediátricos con artritis idiopática juvenil sistémica (AIJ sistémica) en WA28118 (NCT01904292), un estudio de seguridad y farmacocinética/farmacodinámica multicéntrico, abierto, de 52 semanas para determinar la dosis adecuada de ACTEMRA para administración subcutánea que lograría perfiles de farmacocinética/farmacodinámica comparables con los de la pauta posológica de ACTEMRA para administración intravenosa.

Los pacientes que reunían los requisitos recibieron ACTEMRA por vía subcutánea según la dosis correspondiente para su peso corporal: los pacientes que pesaban 30 kg o más (n = 26) recibieron 162 mg de ACTEMRA cada semana y los pacientes que pesaban menos de 30 kg (n = 25) recibieron 162 mg de ACTEMRA cada 10 días (n=8) o cada 2 semanas (n=17) durante 52 semanas. De estos 51 pacientes, 26 (51%) no habían recibido tratamiento previo con ACTEMRA para administración subcutánea y 25 (49%) habían estado recibiendo ACTEMRA por vía intravenosa y comenzaron a recibir ACTEMRA para administración subcutánea al inicio.

La eficacia de ACTEMRA para administración subcutánea en niños de 2 a 17 años se basa en la exposición y la extrapolación farmacocinética de la eficacia establecida de ACTEMRA para administración intravenosa en pacientes con AIJ sistémica *(consulte las secciones Farmacología clínica [12.3] y Estudios clínicos [14.8])*.

14.10 Síndrome de liberación de citocinas: administración intravenosa

Se evaluó la eficacia de ACTEMRA para el tratamiento del SLC en un análisis retrospectivo de los datos de resultados combinados de ensayos clínicos de tratamientos de linfocitos T-CAR para neoplasias hematológicas. El grupo de casos válidos había recibido tratamiento con dosis de 8 mg/kg de tocilizumab (dosis de 12 mg/kg para pacientes de < 30 kg) con o sin corticosteroides de dosis altas adicionales para el SLC grave o potencialmente mortal. Solo el primer episodio de SLC se incluyó en el análisis. La población del estudio incluyó a 24 hombres y 21 mujeres (un total de 45 pacientes) de una mediana de edad de 12 años (intervalo de 3 a 23 años), de la cual el 82% era de raza blanca. La mediana de tiempo desde el inicio del SLC hasta la primera dosis de tocilizumab fue de 4 días (intervalo de 0 a 18 días). La resolución del SLC se definió como la ausencia de fiebre y la suspensión de la administración de vasopresores durante al menos 24 horas. Se consideró a los pacientes con respuesta al tratamiento como aquellos cuyo SLC se resolvió dentro de los 14 días posteriores a la administración de la primera dosis de tocilizumab, aquellos que no requirieron más de 2 dosis de tocilizumab y aquellos para los cuales no se utilizaron otros medicamentos además de tocilizumab y corticosteroides para el tratamiento. Treinta y un pacientes (69%; IC del 95%: 53%–82%) lograron una respuesta. Se confirmó la resolución del SLC dentro de los 14 días en un segundo estudio mediante una cohorte independiente que incluyó a 15 pacientes (intervalo de 9 a 75 años) con SLC inducido por linfocitos T-CAR.

14.11 COVID-19: administración intravenosa

La eficacia de ACTEMRA para el tratamiento de la COVID-19 se basó en RECOVERY (NCT04381936), un estudio de plataforma aleatorizado, controlado, abierto y respaldado por los resultados de EMPACTA (NCT04372186), un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo. También se resumen los resultados de otros dos estudios aleatorizados doble ciego y controlados con placebo, COVACTA (NCT04320615) y REMDACTA (NCT04409262), que evaluaron la eficacia de ACTEMRA para el tratamiento de la COVID-19.

Estudio de grupo colaborativo RECOVERY (Randomised Evaluation of COVID-19 Therapy) en adultos hospitalizados diagnosticados con COVID-19

RECOVERY fue un estudio de plataforma aleatorizado, controlado, abierto y multicéntrico que se llevó a cabo en el Reino Unido para evaluar la eficacia y la seguridad de posibles tratamientos en adultos hospitalizados con neumonía grave por COVID-19. Los pacientes elegibles para participar en la parte del estudio de ACTEMRA tenían la sospecha clínica o la confirmación mediante análisis de laboratorio de infección por SARS-CoV-2 y ninguna contraindicación médica para los tratamientos, y presentaban evidencia clínica de COVID-19 progresiva (caracterizada por una saturación de oxígeno <92% al ambiente o por la recepción de oxigenoterapia y un nivel de PCR ≥75 mg/l). Se aleatorizó a los pacientes para recibir el tratamiento habitual (SoC) o una dosis de ACTEMRA para administración intravenosa acorde al peso comparable con la dosis recomendada *(consulte la sección Farmacología clínica [12.3])* junto con el SoC.

Los análisis de eficacia se realizaron en la población con intención de tratamiento (ITT, por sus siglas en inglés) constituida por 4116 adultos que fueron aleatorizados en el grupo de ACTEMRA más el SoC (n=2022) o en el grupo de SoC solo (n=2094). La edad promedio de los participantes era de 64 años (intervalo: de 20 a 101); de los pacientes, el 67% eran hombres; el 76% blancos; el 11% asiáticos; el 3% negros o afroamericanos; y el 1% de raza mixta. Al inicio, el 0.2% de los pacientes no usaba oxígeno suplementario, el 45% necesitaba oxigenoterapia de bajo flujo y el 41% necesitaba ventilación no invasiva u oxigenoterapia de alto flujo, y el 14% necesitaba ventilación mecánica invasiva; además, se informó que el 82% de los pacientes recibían corticosteroides sistémicos.

El criterio de valoración principal de la eficacia fue el tiempo transcurrido hasta la muerte en el día 28. En la Tabla 12, se resumen los resultados para la población general y los subgrupos de pacientes que recibían o no corticosteroides sistémicos al momento de la aleatorización.

Tabla 12 Mortalidad hasta el día 28 en RECOVERY

	ACTEMRA + SoC N=2022 n (%)[1]	**SoC N=2094 n (%)[1]**	**Cociente de riesgos (IC del 95%)**	**Diferencia de riesgos (IC del 95%)**
Mortalidad	621 (30.7%)	729 (34.9%)	0.85 (0.76, 0.94) p= 0.0028[1]	-4.1% (-7.0, -1.3)
Según la recepción inicial del uso de corticosteroides				
Mortalidad de pacientes que recibían corticosteroides sistémicos al momento de la aleatorización[2]	482/1664 (29.0%)	600/1721 (34.9%)	0.79 (0.70, 0.89)	-5.9% (-9.1, -2.8)
Mortalidad de pacientes que no recibían corticosteroides sistémicos al momento de la aleatorización[2]	139/357 (39.0%)	127/367 (34.6%)	1.16 (0.91, 1.48)	4.4% (-2.6, 11.5)

[1] El valor p refleja que los resultados del análisis principal del ensayo RECOVERY fueron estadísticamente significativos al nivel de importancia bilateral de α=0.05.
[2] Las probabilidades de morir al día 28 se calcularon con el método Kaplan-Meier.

EMPACTA

EMPACTA fue un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y multicéntrico para evaluar la administración intravenosa de la dosis de 8 mg/kg de ACTEMRA combinada con un SoC en adultos hospitalizados con neumonía por COVID-19 que no necesitaban ventilación. Para reunir los requisitos, los pacientes debían tener al menos 18 años, una infección por SARS-CoV-2 confirmada por un resultado positivo de una prueba de reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa (RT-PCR), neumonía confirmada mediante radiografía y una SpO2 <94% al ambiente.

De los 389 pacientes aleatorizados, los análisis de eficacia se realizaron en la población con intención de tratamiento modificada (mITT) constituida por 377 pacientes, quienes fueron aleatorizados y recibieron el medicamento del estudio (249 estaban en el grupo de ACTEMRA y 128 en el grupo de placebo). La edad promedio de los participantes era de 56 años (intervalo: de 20 a 95); de los pacientes, el 59% eran hombres; el 56% hispanos o latinos; el 53% blancos; el 20% indígenas americanos o nativos de Alaska; el 15% negros o afroamericanos y el 2% asiáticos. Al inicio, el 9% de los pacientes no usaba oxígeno suplementario, el 64% necesitaba oxigenoterapia de bajo flujo, el 27% necesitaba oxigenoterapia de alto flujo y el 73% usaba corticosteroides.

El criterio de valoración principal de la eficacia fue el tiempo transcurrido hasta la necesidad de ventilación mecánica o la muerte en el día 28. El cociente de riesgos que comparó el uso de ACTEMRA y de placebo fue de 0.56 (IC del 95%, de 0.33 a 0.97), un resultado estadísticamente significativo (prueba de rango logarítmico, valor de p=0.036). La proporción acumulativa de pacientes que necesitaron ventilación mecánica o murieron al día 28 fue del 12.0% (IC del 95%, del 8.5% al 16.9%) en el grupo de ACTEMRA y del 19.3% (IC del 95%, del 13.3% al 27.4%) en el grupo de placebo.

La mortalidad en el día 28 fue del 10.4% en el grupo de ACTEMRA en comparación con el 8.6% en el grupo de placebo (diferencia ponderada [grupo de ACTEMRA - grupo de placebo]: 2.0% [IC del 95%, del -5.2% al 7.8%]).

COVACTA

COVACTA fue un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y multicéntrico para evaluar la administración intravenosa de la dosis de 8 mg/kg de ACTEMRA combinada con un SoC para el tratamiento de adultos hospitalizados con neumonía grave por COVID-19. En el estudio, se aleatorizaron 452 pacientes que tenían al menos 18 años, una infección por SARS-CoV-2 confirmada por un resultado positivo de una prueba RT-PCR, neumonía confirmada por radiografía, y una saturación de oxígeno al ambiente del 93% o menor o una relación entre la presión parcial de oxígeno arterial y la fracción de oxígeno inspirado de 300 mmHg o menos. Al inicio, el 3% de los pacientes no usaba oxígeno suplementario, el 28% necesitaba oxigenoterapia de bajo flujo, el 30% usaba ventilación no invasiva u oxigenoterapia de alto flujo, el 38% usaba ventilación mecánica invasiva y el 22% usaba corticosteroides. El criterio de valoración principal de la eficacia fue el estado clínico en el día 28, que se evaluó según una escala ordinal de 7 categorías que iba desde el “alta médica” hasta la “muerte”. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en las distribuciones del estado clínico en la escala ordinal de 7 categorías en el día 28, cuando se compararon el grupo de ACTEMRA y el grupo de placebo.

La mortalidad en el día 28 fue del 19.7% en el grupo de ACTEMRA en comparación con el 19.4% en el grupo de placebo (diferencia ponderada [grupo de ACTEMRA - grupo de placebo]: 0.3% [IC del 95%, de -7.6 a 8.2]).

REMDACTA

REMDACTA fue un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y multicéntrico para evaluar la administración intravenosa de la dosis de 8 mg/kg de ACTEMRA combinada con la administración intravenosa de una dosis de 200 mg de remdesivir (RDV) en el día 1 seguida de una dosis de 100 mg por día durante 10 días en pacientes hospitalizados con neumonía grave por COVID-19. En el estudio, se aleatorizaron 649 pacientes adultos que tenían infección por SARS-CoV-2 confirmada por un resultado positivo de una prueba de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y neumonía confirmada por radiografía, y que necesitaban oxígeno suplementario >6 l/min para mantener una SpO2 >93%. Al inicio, el 7% de los pacientes usaba oxigenoterapia de bajo flujo, el 80% necesitaba ventilación no invasiva u oxigenoterapia de alto flujo, el 14% usaba ventilación mecánica invasiva y el 84% usaba corticosteroides.

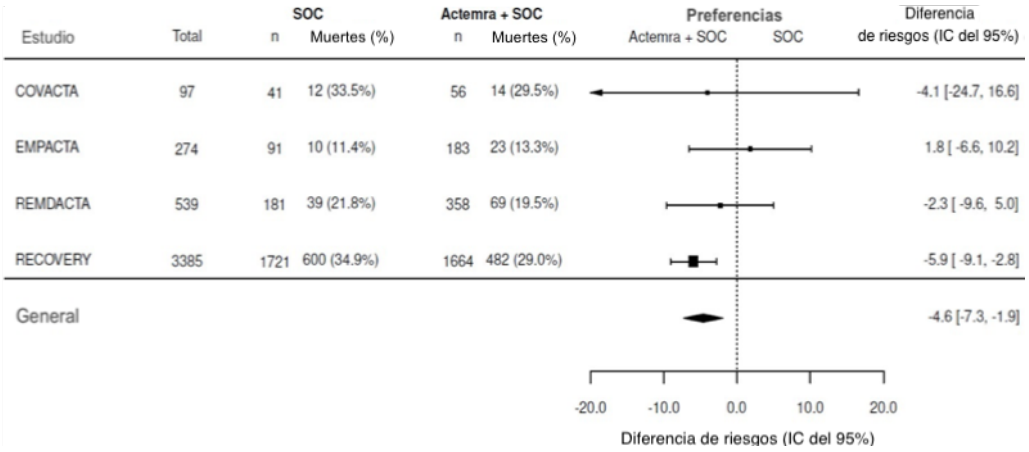
El criterio de valoración principal de la eficacia fue el tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta el alta hospitalaria o hasta el momento de "estar listo para el alta" en el día 28. No hubo una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos de tratamiento en cuanto al tiempo transcurrido hasta el alta hospitalaria o hasta el momento de "estar listo para el alta" en el día 28.

La mortalidad en el día 28 fue del 18.1% en el grupo de ACTEMRA + RDV, en comparación con el 19.5% en el grupo de placebo + RDV (diferencia ponderada [grupo de ACTEMRA - grupo de placebo]: -1.3% [IC del 95%, del -7.8% al 5.2%]).

Mortalidad en los estudios de pacientes que recibieron corticosteroides desde el inicio

Se realizó un metaanálisis a nivel de estudio sobre los estudios EMPACTA, COVACTA, REMDACTA y RECOVERY. Para cada uno de los cuatro estudios, la diferencia de riesgos hasta el día 28 se calculó mediante el método Kaplan-Meier en el subgrupo de pacientes que recibieron corticosteroides desde el inicio. Esto se resume en la Figura 3. Los pacientes del ensayo RECOVERY representaron el 78.8% del tamaño total de la muestra en este metaanálisis. La diferencia de riesgos combinada muestra que el tratamiento con ACTEMRA (n=2261) dio como resultado la reducción absoluta del 4.61% en el riesgo de muerte al día 28 (diferencia de riesgos=-4.6%; IC del 95%: del -7.3% al -1.9%) en comparación con un SoC (n=2034).

Figura 3 Diferencia de riesgos hasta el día 28 para la subpoblación que recibió corticosteroides desde el inicio en los estudios EMPACTA, COVACTA, REMDACTA y RECOVERY



16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

Para infusión intravenosa

La inyección de ACTEMRA (tocilizumab) es una solución estéril, transparente, de incolora a amarilla clara, sin conservantes. ACTEMRA se comercializa en ampollas de dosis única de 20 mg/ml empaquetadas individualmente, en presentaciones de 80 mg/4 ml (NDC 50242-135-01), 200 mg/10 ml (NDC 50242-136-01) y 400 mg/20 ml (NDC 50242-137-01), para una mayor dilución antes de la administración de la infusión intravenosa.

Para inyección subcutánea

La inyección de ACTEMRA (tocilizumab) se comercializa como una solución estéril, transparente, de incolora a ligeramente amarillenta, sin conservantes, para administración subcutánea. Se encuentran disponibles las siguientes presentaciones:

- Cada jeringa prellenada de dosis única administra 162 mg/0.9 ml (NDC 50242-138-01).
- Cada autoinyector ACTPen® de dosis única administra 162 mg/0.9 ml (NDC 50242-143-01).

Almacenamiento y manipulación: No se debe utilizar el producto después de la fecha de vencimiento especificada en el envase, en el paquete, en la jeringa prellenada, o en el autoinyector. ACTEMRA se debe conservar a una temperatura entre 36 °F y 46 °F (de 2 ºC a 8 ºC). No se debe congelar. Se deben almacenar las ampollas, las jeringas y los autoinyectores protegidos de la luz y en el paquete original hasta el momento de su uso. Las jeringas y los autoinyectores se deben conservar secos. Una vez sacados del refrigerador, la jeringa prellenada y el autoinyector se pueden almacenar hasta 2 semanas a una temperatura de 86 °F (30 °C) o inferior. La jeringa prellenada y el autoinyector siempre deben guardarse en su caja.

17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE

Se debe indicar a los pacientes que deben consultar el folleto para el paciente aprobado por la FDA (Guía del medicamento e Instrucciones de uso).

Infecciones graves

Se debe informar a los pacientes que la administración de ACTEMRA puede reducir la resistencia a las infecciones *(consulte la sección Advertencias y precauciones [5.1])*. También se debe informar a los pacientes acerca de la importancia de comunicarse inmediatamente con su médico si se manifiestan síntomas que sugieren infección para garantizar una evaluación rápida y un tratamiento adecuado.

Perforación gastrointestinal

Se debe informar a los pacientes que algunos pacientes que recibieron tratamiento con ACTEMRA manifestaron efectos secundarios graves en el estómago y en los intestinos *(consulte la sección Advertencias y precauciones [5.2])*. También se debe informar a los pacientes acerca de la importancia de comunicarse inmediatamente con su médico si aparecen síntomas de fiebre, dolor abdominal persistente e intenso y cambios en los hábitos de evacuación intestinal para garantizar una evaluación rápida y un tratamiento adecuado.

Hipersensibilidad y reacciones alérgicas graves

Se debe informar a los pacientes que algunos pacientes que recibieron tratamiento con ACTEMRA manifestaron reacciones alérgicas graves, incluida la anafilaxia, así como reacciones cutáneas graves *(consulte la sección Advertencias y precauciones [5.6])*. Se debe recomendar a los pacientes que suspendan la administración de ACTEMRA y obtengan atención médica inmediata si manifiestan algún síntoma de reacción alérgica grave (incluidos erupción, sarpullido e hinchazón en el rostro, los labios, la lengua y la garganta que puedan causar dificultad para respirar o tragar).

Instrucción sobre la técnica de inyección

Se debe evaluar la idoneidad del paciente para la administración subcutánea doméstica de la inyección. Se debe colocar la primera inyección bajo la supervisión de un profesional de la salud calificado. Si un paciente o el cuidador del paciente administra ACTEMRA para administración subcutánea, se deben explicar las técnicas de inyección y evaluar su capacidad para aplicar la inyección subcutánea y garantizar la administración adecuada de ACTEMRA para administración subcutánea y la idoneidad para el uso doméstico *(consulte la sección Instrucciones de uso)*.

Antes de su uso, se deben retirar la jeringa prellenada o el autoinyector del refrigerador y dejarlos a temperatura ambiente fuera de la caja durante 30 minutos (jeringa prellenada) o 45 minutos (autoinyector), fuera del alcance de los niños. No se debe elevar la temperatura de la inyección de ACTEMRA de ninguna otra manera.

Se debe recomendar a los pacientes que consulten con su proveedor de atención médica si no reciben la dosis completa.

Para desechar las agujas, las jeringas y los autoinyectores, se debe utilizar un recipiente resistente a las perforaciones, el cual se debe mantener fuera del alcance de los niños. Se debe enseñar a los pacientes y a sus cuidadores la técnica adecuada para la aplicación correcta de la inyección, así como también la manera correcta de desechar las agujas, las jeringas y los autoinyectores, e indicarles que deben tener precaución con respecto a la reutilización de estos elementos.

Embarazo

Se debe informar a las mujeres con potencial reproductivo que la administración de ACTEMRA podría provocarle daños al feto y que deben comunicarle al médico prescriptor si existe un embarazo confirmado o la sospecha de embarazo *(consulte la sección Uso en poblaciones específicas [8.1]).*

ACTEMRA® (tocilizumab)
Fabricado por:
Genentech, Inc.
Miembro del Grupo Roche
1 DNA Way
South San Francisco, CA 94080-4990

N.° de licencia en EE. UU.: 1048

ACTEMRA es una marca registrada de Chugai Seiyaku Kabushiki Kaisha Corp., miembro del Grupo Roche
© 2024 Genentech, Inc.

Guía del medicamento

Inyección de ACTEMRA®
(tocilizumab) para administración intravenosa

Inyección de ACTEMRA®
(tocilizumab) para administración subcutánea

¿Cuál es la información más importante que debo saber sobre ACTEMRA?

ACTEMRA puede causar efectos secundarios graves que incluyen:

1. **Infecciones graves.** ACTEMRA es un medicamento que afecta el sistema inmunitario. ACTEMRA puede disminuir la capacidad del sistema inmunitario para combatir infecciones. Algunas personas tienen infecciones graves mientras reciben ACTEMRA, incluida la tuberculosis (TB) e infecciones causadas por bacterias, hongos o virus que se pueden diseminar por todo el cuerpo. Algunas personas murieron debido a estas infecciones. Su proveedor de atención médica debe realizarle una evaluación para detectar la presencia de TB antes de iniciar la administración de ACTEMRA (excepto si tiene COVID-19).

Si tiene COVID-19, el proveedor de atención médica debe controlar la aparición de signos y síntomas de nuevas infecciones durante y después del tratamiento con ACTEMRA.

Su proveedor de atención médica debe realizarle un seguimiento riguroso para detectar la presencia de signos y síntomas de TB durante y después del tratamiento con ACTEMRA.

- No debe comenzar a tomar ACTEMRA si tiene algún tipo de infección, a menos que su proveedor de atención médica lo autorice.

Antes de iniciar la administración de ACTEMRA, informe a su proveedor de atención médica si:

- cree que tiene una infección o tiene síntomas de una infección, con o sin fiebre, tales como:
  - sudoración o escalofríos
  - falta de aire
  - piel con temperatura alta, enrojecida o dolorosa o llagas en el cuerpo
  - cansancio extremo
  - dolores musculares
  - sangre en la flema
  - diarrea o dolor estomacal
  - tos
  - pérdida de peso
  - ardor al orinar o mayor frecuencia de micción de lo normal
- recibe tratamiento por una infección.
- contrae muchas infecciones o tiene infecciones recidivantes.
- tiene diabetes, VIH o un sistema inmunitario débil. Las personas que padecen estas afecciones tienen una mayor probabilidad de contraer infecciones.
- tiene TB o ha estado en contacto cercano con alguien con TB.
- vive o vivió, o viajó a ciertas partes del país (como los valles del río Mississippi u Ohio y la región sudoeste), donde las probabilidades de contraer ciertos tipos de infecciones micóticas (histoplasmosis, coccidiomicosis o blastomicosis) son más altas. Estas infecciones podrían manifestarse o agravarse si toma ACTEMRA. Consulte con su proveedor de atención médica si no sabe si ha vivido en un área donde estas infecciones son frecuentes.
- tiene o tuvo hepatitis B.

Después de iniciar la administración de ACTEMRA, llame a su proveedor de atención médica inmediatamente si tiene algún síntoma de infección. ACTEMRA puede volverlo más propenso a contraer infecciones o empeorar cualquier infección que tenga.

2. **Desgarros (perforación) del estómago o los intestinos.**
   - Informe a su proveedor de atención médica si tuvo diverticulitis (inflamación en partes del intestino grueso) o úlceras en el estómago o los intestinos. Algunas personas que toman ACTEMRA tienen desgarros en el estómago o los intestinos. Esto sucede con más frecuencia en las personas que también toman antinflamatorios no esteroideos (AINE), corticosteroides o metotrexato.
   - Informe a su proveedor de atención médica inmediatamente si tiene fiebre, dolor abdominal de reciente aparición que no desaparece y cambios en los hábitos de evacuación intestinal.

3. **Problemas hepáticos (hepatotoxicidad):** Algunas personas han tenido graves problemas hepáticos potencialmente mortales que requirieron un trasplante hepático o produjeron la muerte. Su proveedor de atención médica puede indicarle que detenga la administración de ACTEMRA ante la aparición o el empeoramiento de problemas hepáticos durante el tratamiento con ACTEMRA. Informe a su proveedor de atención médica de inmediato si presenta alguno de los siguientes síntomas:
   - cansancio (fatiga)
   - falta de apetito durante varios días o más tiempo (anorexia)
   - piel o esclerótica amarillentas (ictericia)
   - distensión abdominal y dolor en el costado derecho de la zona abdominal
   - heces de color claro
   - debilidad
   - náuseas y vómitos
   - confusión
   - orina turbia de "color té"
4. **Cambios en ciertos resultados de análisis clínicos.** Su proveedor de atención médica debe realizarle análisis de sangre antes de que comience a recibir ACTEMRA. Si tiene artritis reumatoide (AR), arteritis de células gigantes (ACG) o esclerosis sistémica con enfermedad pulmonar intersticial (EPI-ES), su proveedor de atención médica debe realizarle análisis de sangre cada 4 a 8 semanas después de que usted comience a recibir ACTEMRA durante los primeros 6 meses y luego cada 3 meses. Si usted tiene artritis idiopática juvenil poliarticular (AIJ poliarticular), le harán análisis de sangre cada 4 a 8 semanas durante el tratamiento. Si tiene artritis idiopática juvenil (AIJ) sistémica, le harán análisis de sangre cada 2 a 4 semanas durante el tratamiento. Estos análisis de sangre se realizan para controlar los siguientes efectos secundarios de ACTEMRA:
   - recuento de neutrófilos bajo. Los neutrófilos son glóbulos blancos que ayudan al cuerpo a combatir las infecciones bacterianas.
   - recuento de trombocitos bajo. Los trombocitos son glóbulos sanguíneos que ayudan con la coagulación de la sangre y detienen el sangrado.
   - aumento en los valores de ciertas pruebas de función hepática.
   - aumento en los niveles de colesterol en sangre. Es posible que también manifieste cambios en otros análisis clínicos, como los niveles de colesterol en sangre. Su proveedor de atención médica debe realizarle análisis de sangre para controlar los niveles de colesterol de 4 a 8 semanas después de que comience a recibir ACTEMRA.

   Su proveedor de atención médica determinará con qué frecuencia le realizarán análisis de sangre de seguimiento. Asegúrese de que le realicen todos los análisis de sangre de seguimiento según lo indique el proveedor de atención médica.

   No debe recibir ACTEMRA si los recuentos de neutrófilos o trombocitos son demasiado bajos o si las pruebas de la función hepática muestran valores demasiado altos.

   Su proveedor de atención médica podría detener el tratamiento con ACTEMRA durante un tiempo o cambiar la dosis del medicamento si fuera necesario debido a cambios en los resultados de estos análisis de sangre.
5. **Cáncer. A**CTEMRA podría aumentar el riesgo de padecer ciertos tipos de cáncer mediante el cambio en el funcionamiento del sistema inmunitario. Informe a su proveedor de atención médica si alguna vez tuvo algún tipo de cáncer.

Consulte la sección **"¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de ACTEMRA?"** para obtener más información sobre los efectos secundarios.

¿Qué es ACTEMRA?

ACTEMRA es un medicamento recetado llamado antagonista del receptor de la interleucina-6 (IL-6). ACTEMRA se utiliza:

- Para tratar a adultos con artritis reumatoide (AR) activa de moderada a grave después de haber recibido al menos un medicamento llamado fármaco antirreumático modificador de la enfermedad (FARME) distinto y no haber obtenido buenos resultados.
- Para tratar a adultos con arteritis de células gigantes (ACG).
- Para disminuir la tasa de deterioro en la función pulmonar de pacientes adultos con enfermedad pulmonar intersticial asociada a la esclerosis sistémica (EPI-ES, también conocida como enfermedad pulmonar intersticial [EPI] asociada a la esclerodermia).
- Para tratar a personas con AIJ poliarticular activa a partir de los 2 años.
- Para tratar a personas con AIJ sistémica activa a partir de los 2 años.
- Para tratar a personas mayores de 2 años con síndrome de liberación de citocinas (SLC) grave o potencialmente mortal después de haber recibido tratamiento de linfocitos T con receptores quiméricos para el antígeno (linfocitos T-CAR).
- Para brindar tratamiento a adultos hospitalizados con la enfermedad por coronavirus de 2019 (COVID-19) que reciben corticosteroides sistémicos y necesitan oxígeno suplementario o ventilación mecánica.
- ACTEMRA no está aprobado para la administración subcutánea en personas con SLC o COVID-19.

Se desconoce si ACTEMRA es seguro y eficaz en niños de menos de 2 años con AIJ poliarticular, AIJ sistémica o SLC o en niños con afecciones que no sean la AIJ poliarticular, la AIJ sistémica o el SLC.

No tome ACTEMRA si es alérgico al tocilizumab o a alguno de los ingredientes de ACTEMRA. Al final de esta Guía del medicamento encontrará una lista completa de los ingredientes de ACTEMRA.

Antes de recibir ACTEMRA, informe a su proveedor de atención médica sobre todas sus afecciones médicas, incluido si usted:

- tiene una infección. **Consulte la sección "¿Cuál es la información más importante que debo saber sobre ACTEMRA?"**
- tiene problemas hepáticos.
- tiene dolor en el área estomacal (abdominal) o se le diagnosticó diverticulitis o úlceras en el estómago o los intestinos.
- tuvo una reacción al tocilizumab o cualquiera de los ingredientes de ACTEMRA antes.
- tiene o tuvo una afección que afecte el sistema nervioso, como esclerosis múltiple.
- recientemente recibió o tiene programado recibir una vacuna:
  - Se deben aplicar todas las vacunas correspondientes según la edad antes de iniciar la administración de ACTEMRA, a menos que se necesite comenzar el tratamiento de manera urgente.
  - Las personas que toman ACTEMRA no deben recibir vacunas elaboradas con microbios vivos.
  - Las personas que toman ACTEMRA pueden recibir vacunas elaboradas con microbios no vivos.
- planea someterse a una cirugía o un procedimiento quirúrgico.
- está embarazada o planea quedar embarazada. ACTEMRA podría dañar al bebé en gestación. Informe a su proveedor de atención médica si queda embarazada o piensa que podría estar embarazada durante el tratamiento con ACTEMRA.
- está amamantando o planea hacerlo. Se desconoce si ACTEMRA pasa a la leche materna. Hable con su proveedor de atención médica acerca de la mejor forma de alimentar a su bebé si está en tratamiento con ACTEMRA.

Informe a su proveedor de atención médica sobre todos los medicamentos que toma, incluidos los medicamentos recetados y de venta libre, las vitaminas y los suplementos a base de hierbas. ACTEMRA puede tener efectos en otros medicamentos y viceversa, lo que puede causar efectos secundarios.
Informe especialmente a su proveedor de atención médica si toma lo siguiente:

- Algún otro medicamento para tratar la AR. Tomar ACTEMRA con estos medicamentos podría aumentar el riesgo de contraer infecciones.
- Medicamentos que afectan la manera en que funcionan ciertas enzimas. Consulte a su proveedor de atención médica si no está seguro si su medicamento es uno de estos.

Conozca los medicamentos que toma. Mantenga una lista de ellos para mostrarle a su proveedor de atención médica y al farmacéutico cuando reciba un medicamento nuevo.

¿Cómo recibiré ACTEMRA?
En una vena (infusión IV o intravenosa) para casos de artritis reumatoide, arteritis de células gigantes, AIJ poliarticular, AIJ sistémica, SLC o COVID-19:

- Si su proveedor de atención médica le receta ACTEMRA como infusión intravenosa, usted recibirá ACTEMRA de un proveedor de atención médica por medio de una aguja colocada en una vena del brazo. La infusión tomará cerca de 1 hora para administrarle la dosis completa de medicamento.
- En los casos de artritis reumatoide, arteritis de células gigantes o AIJ poliarticular, usted recibirá una dosis de ACTEMRA aproximadamente cada 4 semanas.
- En los casos de AIJ sistémica, usted recibirá una dosis de ACTEMRA aproximadamente cada 2 semanas.
- En el caso de SLC, usted recibirá una dosis única de ACTEMRA y, si resulta necesario, dosis adicionales.
- En el caso de COVID-19, usted recibirá una dosis única de ACTEMRA y, si resulta necesario, una dosis adicional.
- Mientras reciba ACTEMRA, puede continuar tomando otros medicamentos que ayuden a tratar la artritis reumatoide, la AIJ poliarticular, la AIJ sistémica o la COVID-19, tales como metotrexato, antinflamatorios no esteroideos (AINE) y esteroides recetados, según la indicación del proveedor de atención médica.
- Concurra a todas sus citas de seguimiento y realícese los análisis de sangre indicados por el proveedor de atención médica.

Bajo la piel (inyección subcutánea) para casos de artritis reumatoide, arteritis de células gigantes, EPI-ES o AIJ poliarticular o sistémica:

- **Consulte las Instrucciones de uso al final de esta Guía del medicamento para obtener las instrucciones sobre la manera correcta de preparar y administrar las inyecciones de ACTEMRA en su casa.**
- ACTEMRA se presenta como jeringa prellenada de dosis única o autoinyector ACTPen® prellenado de dosis única.

- También puede recibir ACTEMRA como inyección bajo la piel (subcutánea). Si su proveedor de atención médica decide que usted o un cuidador pueden administrarle las inyecciones de ACTEMRA en su casa, usted o su cuidador deben recibir capacitación sobre la manera correcta de preparar e inyectar ACTEMRA. No intente inyectarse ACTEMRA hasta que su proveedor de atención médica le haya mostrado la manera correcta de administrar las inyecciones.
- En los casos de AIJ poliarticular o de AIJ sistémica, usted puede autoinyectarse con la jeringa prellenada o el autoinyector ACTPen® prellenado, o su cuidador puede administrarle ACTEMRA, si tanto el proveedor de atención médica como uno de los padres/el tutor lo considera apropiado.
- Su proveedor de atención médica le indicará qué cantidad de ACTEMRA debe administrarse y en qué momento.

¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de ACTEMRA?

ACTEMRA puede causar efectos secundarios graves, incluidos los siguientes:

- Consulte la sección **"¿Cuál es la información más importante que debo saber sobre ACTEMRA?"**
- **Infección por hepatitis B** en personas que llevan el virus en la sangre. Si usted es portador del virus de la hepatitis B (un virus que afecta el hígado), el virus podría activarse mientras toma ACTEMRA. Su proveedor de atención médica podría indicarle análisis de sangre antes de que comience el tratamiento con ACTEMRA y mientras esté recibiéndolo. Informe a su proveedor de atención médica si tiene alguno de los siguientes síntomas de una posible infección por hepatitis B:
  - cansancio extremo
  - vómitos
  - escalofríos
  - orina oscura
  - piel u ojos amarillentos
  - heces de color de la arcilla
  - malestar estomacal
  - erupción de la piel
  - poco o nada de apetito
  - fiebre
  - dolores musculares
- **Reacciones alérgicas graves.** Se pueden producir reacciones alérgicas graves, incluida la muerte, con la administración de ACTEMRA. Estas reacciones pueden producirse con cualquier infusión o inyección de ACTEMRA, aunque no se hayan producido con una infusión o inyección anterior. Suspenda la administración de ACTEMRA, comuníquese con su proveedor de atención médica y obtenga ayuda de emergencia inmediatamente si tiene alguno de los siguientes signos de una reacción alérgica grave:
  - hinchazón en el rostro, los labios, la boca o la lengua
  - dificultad para respirar
  - sibilancia
  - comezón intensa
  - erupción cutánea, sarpullido, enrojecimiento o hinchazón fuera de la zona donde se aplicó la inyección
  - mareos o desmayos
  - ritmo cardíaco acelerado o palpitaciones (taquicardia)
  - sudoración
- **Problemas del sistema nervioso.** Si bien es poco frecuente, se ha diagnosticado esclerosis múltiple en personas que toman ACTEMRA. Se desconoce qué efecto puede tener ACTEMRA en algunos trastornos del sistema nervioso.

Los efectos secundarios más comunes de ACTEMRA incluyen:

- infecciones de las vías respiratorias superiores (resfriado, sinusitis)
- cefalea
- aumento de la presión arterial (hipertensión)
- reacciones en el sitio de la inyección

Informe a su proveedor de atención médica sobre todo efecto secundario que le cause molestia o no desaparezca. Estos no son todos los posibles efectos secundarios de ACTEMRA. Para obtener más información, consulte a su proveedor de atención médica o farmacéutico.

Llame a su médico para obtener asesoramiento médico sobre los efectos secundarios. Puede informar los efectos secundarios a la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) al 1-800-FDA-1088.

También puede informar los efectos secundarios a Genentech al 1-888-835-2555.

Información general sobre el uso seguro y eficaz de ACTEMRA.

A veces, los medicamentos se recetan para fines distintos de los que se especifican en una Guía del medicamento. No les dé ACTEMRA a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que usted. Podría ser perjudicial para ellas. Puede pedirle a su farmacéutico o proveedor de atención médica información sobre ACTEMRA que está escrita para profesionales de la salud.

¿Cuáles son los ingredientes de ACTEMRA?

Principio activo: tocilizumab.
Ingredientes inactivos de ACTEMRA para administración intravenosa: solución amortiguada de fosfato disódico dodecahidratado/sodio dihidrogenofosfato dihidrato, polisorbato 80, sacarosa y agua para inyección.
Ingredientes inactivos de ACTEMRA para administración subcutánea: clorhidrato de L-arginina, L-histidina, L-histidina clorhidrato monohidrato, monoclorhidrato de L-histidina, L-metionina, polisorbato 80 y agua para inyección.

ACTEMRA es una marca registrada de Chugai Seiyaku Kabushiki Kaisha Corp., miembro del Grupo Roche.
ACTPen es una marca registrada de Chugai Seiyaku Kabushiki Kaisha Corp., miembro del Grupo Roche.

Genentech, Inc., Miembro del Grupo Roche, 1 DNA Way, South San Francisco, CA 94080-4990
N.° de licencia en EE. UU.: 1048

© 2024 Genentech, Inc. Todos los derechos reservados.
Para obtener más información, visite www.ACTEMRA.com o llame al 1-800-ACTEMRA.

La Guía del medicamento ha sido aprobada por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los EE. UU. Revisado: 09/2024

Instrucciones de uso
ACTEMRA® (AC-TEM-RA)
(tocilizumab)
Inyección, para administración subcutánea
Jeringa prellenada de dosis única

Lea y siga las Instrucciones de uso que acompañan a la jeringa prellenada ACTEMRA antes de comenzar a usarla y cada vez que reciba un resurtido de la receta. Antes de usar la jeringa prellenada ACTEMRA por primera vez, asegúrese de que su proveedor de atención médica le muestre la forma correcta de hacerlo.

- **No quite el capuchón de la aguja hasta que tenga todo listo para inyectar ACTEMRA.**
- **No intente desarmar la jeringa en ningún momento.**
- **No reutilice la misma jeringa.**

Partes de la jeringa prellenada ACTEMRA **(consulte la Figura A).**

Partes de la jeringa prellenada

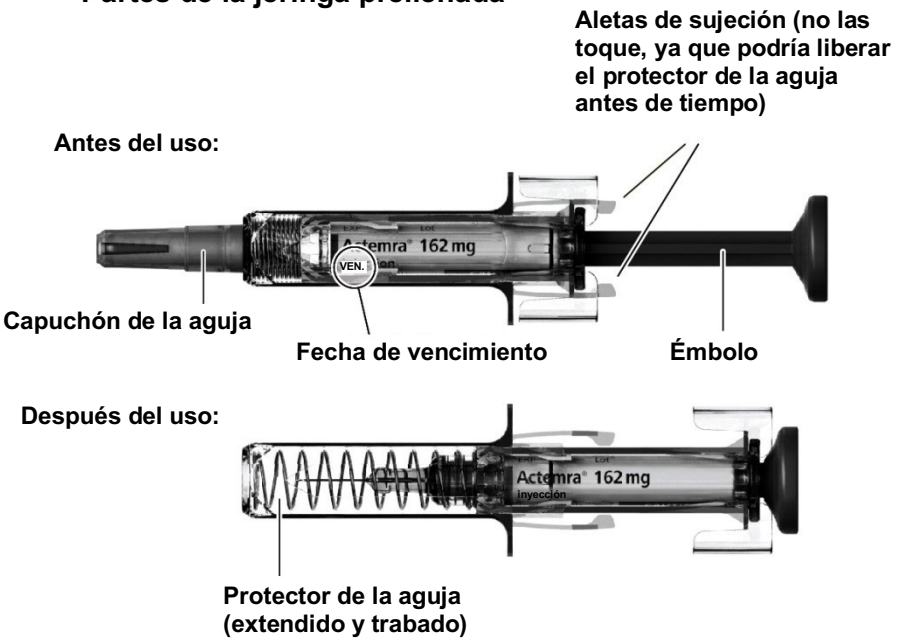


Figura A

Suministros necesarios para la inyección de la jeringa prellenada ACTEMRA (consulte la Figura B):

- jeringa prellenada ACTEMRA
- almohadilla con alcohol
- algodón o gasa estéril
- recipiente resistente a las perforaciones o recipiente para objetos punzocortantes para la eliminación segura del capuchón de la aguja y la jeringa usada **(consulte el Paso 4 "Descarte la jeringa")**

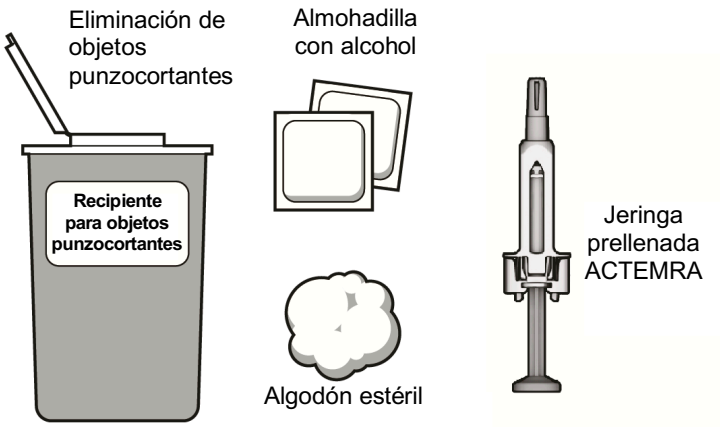


Figura B

Paso 1. Preparación para una inyección de ACTEMRA

Busque un espacio cómodo con una superficie de trabajo limpia y plana.

- Saque la caja que contiene la jeringa del refrigerador y abra la caja. **No** toque las aletas de sujeción de la jeringa, ya que esto puede dañar la jeringa.
- Saque 1 jeringa prellenada de uso único ACTEMRA de la caja y deje que se temple durante 30 minutos para alcanzar la temperatura ambiente. Si la jeringa no alcanza la temperatura ambiente, esto puede ocasionar que la inyección sea incómoda y que sea difícil empujar el émbolo.
- **No** acelere el proceso para calentar la jeringa de ningún modo, por ej. usando el microondas o colocando la jeringa en agua tibia.
- Compruebe la fecha de vencimiento de la jeringa prellenada ACTEMRA **(consulte la Figura A). No** la utilice si ha pasado la fecha de vencimiento, ya que su uso podría no ser seguro. Si ha pasado la fecha de vencimiento, descarte la jeringa de forma segura en un recipiente para objetos punzocortantes y use una nueva.

No quite el capuchón de la aguja mientras deja que la jeringa prellenada ACTEMRA alcance la temperatura ambiente.

- Guarde las jeringas no utilizadas en la caja original y consérvelas en el refrigerador a una temperatura de 36 °F a 46 °F (2 °C a 8 °C). **No** las congele.
- Una vez sacada del refrigerador, la jeringa prellenada se puede almacenar hasta 2 semanas a una temperatura de 86 °F (30 °C) o inferior. La jeringa prellenada siempre debe guardarse en su caja original para protegerla de la luz y la humedad. Sostenga la jeringa prellenada ACTEMRA con la aguja cubierta por el capuchón apuntando hacia abajo **(consulte la Figura C).**

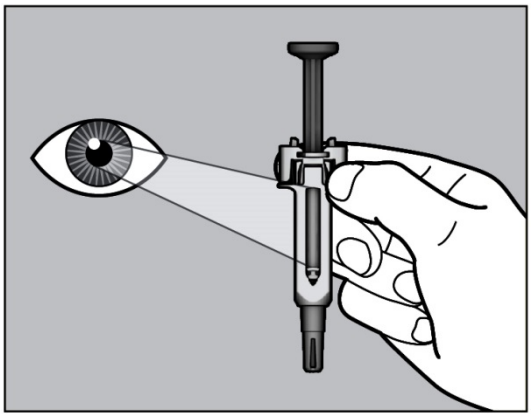


Figura C

- Observe el líquido de la jeringa prellenada ACTEMRA. Debe ser transparente y de incoloro a amarillo pálido. No inyecte ACTEMRA si el líquido es turbio, tiene cambios de color, grumos o partículas, ya que su uso podría no ser seguro. Descarte la jeringa de forma segura en un recipiente para objetos punzocortantes y use una nueva.
- Lávese bien las manos con agua y jabón.

Paso 2. Escoja y prepare un sitio de inyección

Escoja un sitio de inyección

- Los sitios de inyección recomendados son la parte frontal del muslo y el abdomen, excepto la zona de 2 pulgadas (5 cm) alrededor del ombligo **(consulte la Figura D).**
- La zona exterior de la parte superior del brazo se puede utilizar también solo si un cuidador administra la inyección. No intente utilizar la parte superior del brazo sin ayuda **(consulte la Figura D).**

Alterne el sitio de inyección

- Escoja un sitio de inyección diferente para cada inyección nueva, al menos a 1 pulgada (2.5 cm) de distancia de la última zona donde se inyectó.
- No inyecte en lunares, cicatrices, hematomas ni zonas en las que la piel esté sensible, enrojecida, dura o no esté sana.

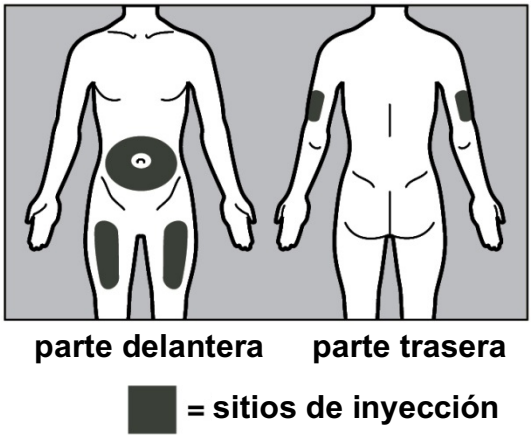


Figura D

Prepare el sitio de inyección

- Limpie el sitio de inyección con movimientos circulares usando una almohadilla con alcohol y deje que se seque para reducir las probabilidades de que se produzca una infección. **No** vuelva a tocar el sitio de inyección antes de administrar la inyección.
- **No** sople ni abanique la zona limpia.

Paso 3. Inyecte ACTEMRA

- Sostenga la jeringa prellenada ACTEMRA con una mano y tire recto del capuchón de la aguja para quitarlo con la otra mano **(consulte la Figura E). No** sostenga el émbolo mientras quita el capuchón de la aguja. Si no puede quitar el capuchón de la aguja, deberá pedir ayuda a un cuidador o comunicarse con su proveedor de atención médica.

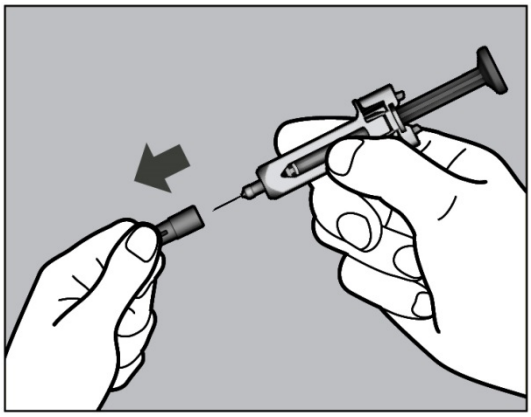


Figura E

- Descarte el capuchón de la aguja en un recipiente para objetos punzocortantes.
- La jeringa prellenada ACTEMRA puede tener una pequeña burbuja de aire. No necesita quitarla.
- Es posible que vea una gota de líquido en la punta de la aguja. Esto es normal y no afectará su dosis.
- **No** toque la aguja ni permita que toque ninguna superficie.
- **No** use la jeringa prellenada si se le cayó.
- Si no se utiliza en menos de 5 minutos de haber quitado el capuchón de la aguja, se debe descartar la jeringa en el recipiente resistente a las perforaciones o recipiente para objetos punzocortantes, y se debe utilizar una nueva jeringa.
- Nunca vuelva a colocar el capuchón de la aguja después de haberlo quitado.
- Sostenga la jeringa prellenada ACTEMRA en una mano entre el dedo pulgar y el índice **(consulte la Figura F).**

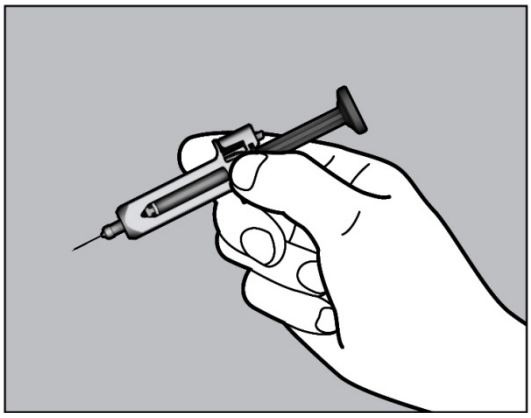


Figura F

- **No** tire del émbolo de la jeringa.
- Con la otra mano, pellizque con suavidad la zona de la piel que limpió. Mantenga firme la piel pellizcada. Pellizcar la piel es importante para asegurarse de inyectar bajo la piel (en el tejido adiposo), pero no más profundo (en el músculo). Inyectar en el músculo puede causar molestias.
- **No** sostenga ni empuje el émbolo mientras inserta la aguja en la piel.
- Use un movimiento rápido, como al arrojar un dardo, para insertar por completo la aguja en la piel pellizcada a un ángulo de 45° a 90° **(consulte la Figura G).** Es importante utilizar el ángulo correcto para asegurarse de que el medicamento se administre bajo la piel (en el tejido adiposo); de lo contrario, la inyección podría doler y el medicamento podría no surtir efecto.

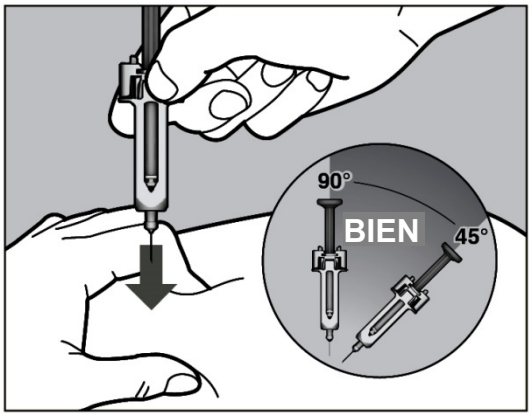


Figura G

- Mantenga la jeringa en la posición y deje de pellizcar la piel.
- Inyecte lentamente todo el medicamento empujando el émbolo con suavidad y por completo **(consulte la Figura H).** Debe presionar el émbolo por completo para obtener la dosis total del medicamento y asegurarse de que las aletas de sujeción se empujen por completo a los costados. Si el émbolo no se presiona por completo, el protector de la aguja no se extenderá para cubrirla cuando se saque. Si la aguja no está cubierta, coloque la jeringa con cuidado en el recipiente resistente a las perforaciones para evitar lastimarse con la aguja.

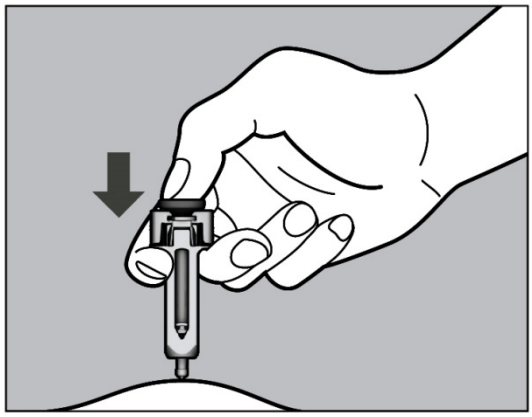


Figura H

- Después de que el émbolo esté completamente empujado, siga presionándolo para asegurarse de que todo el medicamento se haya inyectado antes de sacar la aguja de la piel.
- Continúe presionando el émbolo mientras saca la aguja de la piel en el mismo ángulo en el que la insertó **(consulte la Figura I).**

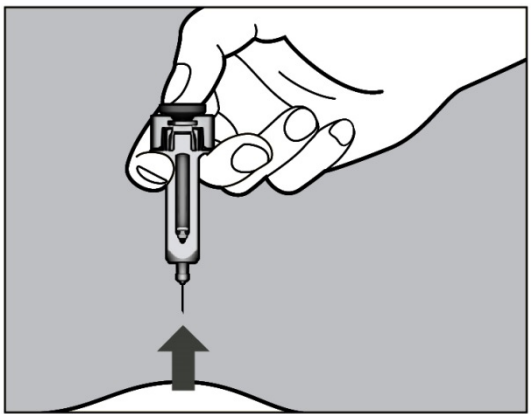


Figura I

- Después de que la aguja se haya sacado por completo de la piel, suelte el émbolo, lo que permitirá que el protector de la aguja cubra la aguja **(consulte la Figura J).**

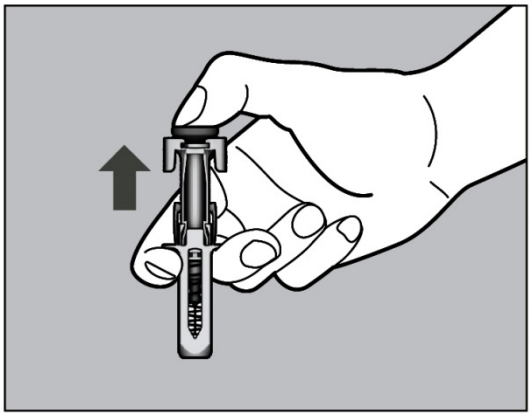


Figura J

Después de la inyección

- Puede haber un poco de sangrado en el sitio de inyección. Puede aplicar presión con un algodón o una gasa en el sitio de inyección.
- **No** frote el sitio de inyección.
- Si es necesario, puede cubrir el sitio de inyección con un apósito pequeño.

Paso 4. Descarte la jeringa

- La jeringa prellenada ACTEMRA no se debe reutilizar.
- Coloque la jeringa usada en el recipiente resistente a las perforaciones **(consulte "¿Cómo desecho las jeringas usadas?")**
- **No** vuelva a colocar el capuchón de la aguja en la aguja.
- **Si otra persona le administra la inyección, esta persona debe tener cuidado al sacar la jeringa y descartarla para evitar pinchazos accidentales y transmitir infecciones.**

¿Cómo desecho las jeringas usadas?

- Coloque las agujas y jeringas usadas, incluido ACTEMRA, en un recipiente para la eliminación de objetos punzocortantes aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) inmediatamente después del uso **(consulte la Figura K). No deseche (descarte) agujas sueltas y jeringas en la basura del hogar.**

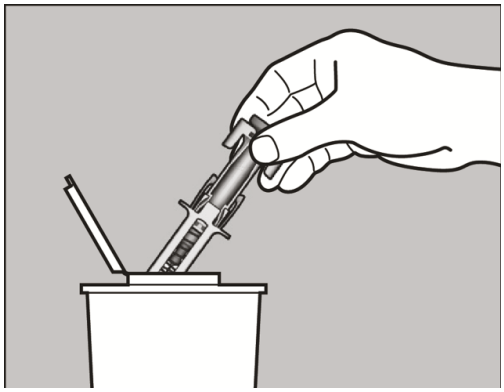


Figura K

- Si no tiene un recipiente para la eliminación de objetos punzocortantes aprobado por la FDA, puede usar un recipiente doméstico que:
  - esté hecho de un plástico de alta resistencia
  - se pueda cerrar con una tapa hermética y resistente a las perforaciones, de modo que no puedan salirse los objetos punzocortantes
  - sea estable en posición vertical durante el uso
  - sea resistente a fugas
  - cuente con una etiqueta adecuada que advierta que contiene desechos peligrosos
    - Cuando el recipiente para objetos punzocortantes esté casi lleno, deberá cumplir las pautas de su comunidad sobre el modo correcto de descartar recipientes para objetos punzocortantes. Puede haber leyes estatales o locales sobre el modo en que se deben desechar las jeringas y agujas usadas. Para obtener más información sobre la eliminación segura de objetos punzocortantes e información específica sobre cómo eliminar los objetos punzocortantes en el estado en que reside, ingrese al sitio web de la FDA: http://www.fda.gov/safesharpsdisposal.
    - No descarte el recipiente para objetos punzocortantes usado en la basura de su hogar a menos que esté permitido por las pautas de su comunidad. No recicle el recipiente para objetos punzocortantes usado.

- **Mantenga las jeringas prellenadas ACTEMRA y el recipiente para objetos punzocortantes fuera del alcance de los niños.**

Registre la inyección

- Escriba la fecha, la hora y la parte específica del cuerpo donde se inyectó. También puede ser útil anotar preguntas o inquietudes sobre la inyección para que pueda consultarlas con su proveedor de atención médica.

Si tiene preguntas o inquietudes acerca de la jeringa prellenada ACTEMRA, comuníquese con un proveedor de atención médica que esté familiarizado con ACTEMRA o llame al 1-800-ACTEMRA.

Esta Guía del medicamento y las Instrucciones de uso han sido aprobadas por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los EE. UU.
Revisión de la Guía del medicamento: 09/2024
ACTEMRA es una marca registrada de Chugai Seiyaku Kabushiki Kaisha Corp., un miembro del Grupo Roche.

Genentech, Inc.
Un miembro del Grupo Roche
1 DNA Way
South San Francisco, CA 94080-4990

N.° de licencia en EE. UU.: 1048

© 2024 Genentech, Inc. Todos los derechos reservados.

Instrucciones de uso

ACTEMRA® (AC-TEM-RA)

(tocilizumab)

Inyección, para administración subcutánea

Autoinyector precargado de dosis única ACTPen® (AKT-PEN)

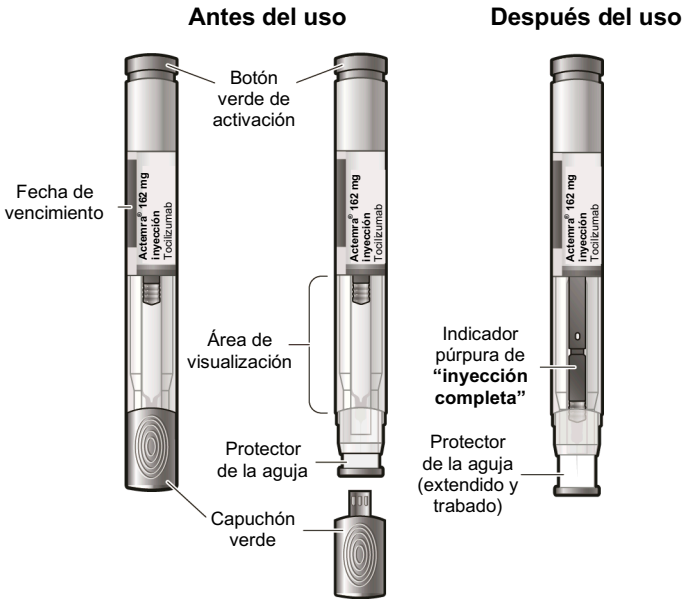
Lea y siga las Instrucciones de uso que acompañan al autoinyector ACTEMRA ACTPen antes de comenzar a usarlo y cada vez que reciba un resurtido de la receta. Antes de usar el autoinyector ACTEMRA ACTPen por primera vez, asegúrese de que su proveedor de atención médica le muestre la forma correcta de hacerlo.

Importante: Guarde los autoinyectores no utilizados en la caja original y consérvelos en el refrigerador a una temperatura de 36 °F a 46 °F (2 °C a 8 °C). **No** los congele. Una vez sacado del refrigerador, el autoinyector se puede almacenar hasta 2 semanas a una temperatura de 86 °F (30 °C) o inferior. El autoinyector siempre debe guardarse en su caja original para protegerlo de la luz y la humedad.

- **No** quite el capuchón del autoinyector hasta que tenga todo listo para inyectar ACTEMRA.
- **No** intente desarmar el autoinyector en ningún momento.
- **No** reutilice el mismo autoinyector.
- **No** use el autoinyector a través de la ropa.
- **No** deje el autoinyector sin supervisión.
- **No** use el autoinyector si parece estar dañado o si se le cayó por accidente.
- Manténgalo fuera del alcance de los niños.

Partes del autoinyector ACTEMRA ACTPen **(consulte la Figura A).**

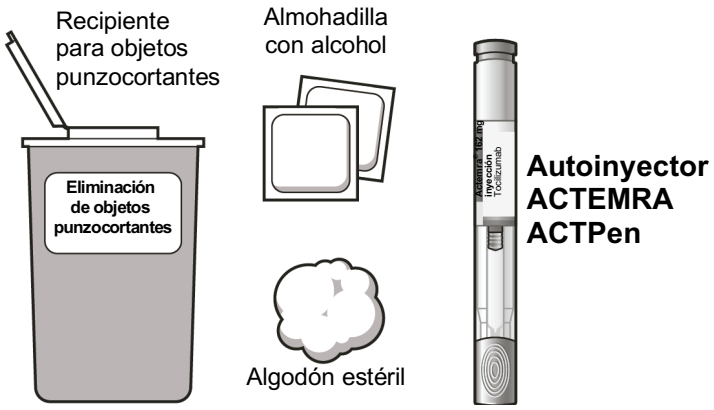
Figura A



Suministros necesarios para una inyección con el autoinyector ACTEMRA ACTPen (consulte la Figura B):

- 1 autoinyector ACTEMRA ACTPen
- 1 almohadilla con alcohol
- 1 algodón o gasa estéril
- 1 recipiente resistente a las perforaciones o recipiente para objetos punzocortantes para la eliminación segura del capuchón y el autoinyector usado **(consulte el Paso 4 "Descarte el autoinyector")**

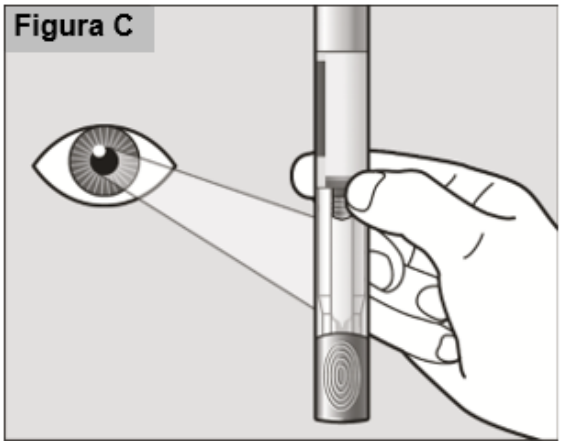
Figura B



Paso 1. Preparación para una inyección de ACTEMRA

Busque un espacio cómodo con una superficie de trabajo limpia y plana.

- Saque la caja que contiene el autoinyector del refrigerador.
- Si es la primera vez que abre la caja, compruebe que esté adecuadamente sellada. **No** use el autoinyector si la caja parece haber sido abierta anteriormente.
- Compruebe que la caja del autoinyector no esté dañada. **No** utilice el autoinyector ACTEMRA ACTPen si la caja parece estar dañada.
- **Compruebe la fecha de vencimiento en la caja del autoinyector. No** utilice el autoinyector si ha pasado la fecha de vencimiento, ya que su uso podría no ser seguro.
- Abra la caja y retire 1 autoinyector ACTEMRA ACTPen de uso único de la caja.
- Vuelva a colocar en el refrigerador la caja con los autoinyectores restantes.
- **Compruebe la fecha de vencimiento del autoinyector ACTEMRA ACTPen (consulte la Figura A). No** lo utilice si ha pasado la fecha de vencimiento, ya que su uso podría no ser seguro. Si ha pasado la fecha de vencimiento, descarte el autoinyector de forma segura en un recipiente para objetos el autoinyector y use uno nuevo.
- **Compruebe el autoinyector para asegurarse de que no esté dañado. No** use el autoinyector si parece estar dañado o si se le cayó por accidente.
- Coloque el autoinyector en una superficie limpia y plana, y deje que se temple durante 45 minutos para alcanzar la temperatura ambiente. Si el autoinyector no alcanza la temperatura ambiente, esto puede ocasionar que la inyección sea incómoda y que tarde más en aplicarla.
  - **No** acelere el proceso para calentar el autoinyector de ningún modo, por ej. usando el microondas o colocando el autoinyector en agua tibia.
  - **No** deje que el autoinyector se temple con la luz directa del sol.
  - **No** quite el capuchón verde mientras deja que el autoinyector ACTEMRA ACTPen alcance la temperatura ambiente.
  - Sostenga el autoinyector ACTEMRA ACTPen con el capuchón verde apuntando hacia abajo **(consulte la Figura C).**
- Mire por el área de visualización transparente. Observe el líquido del autoinyector ACTEMRA ACTPen **(consulte la Figura C).** Debe ser transparente y de incoloro a amarillo pálido. **No** inyecte ACTEMRA si el líquido es turbio, tiene cambios de color, grumos o partículas, ya que su uso podría no ser seguro. Descarte el autoinyector de forma segura en un recipiente para objetos punzocortantes y use uno nuevo.



- Lávese bien las manos con agua y jabón.

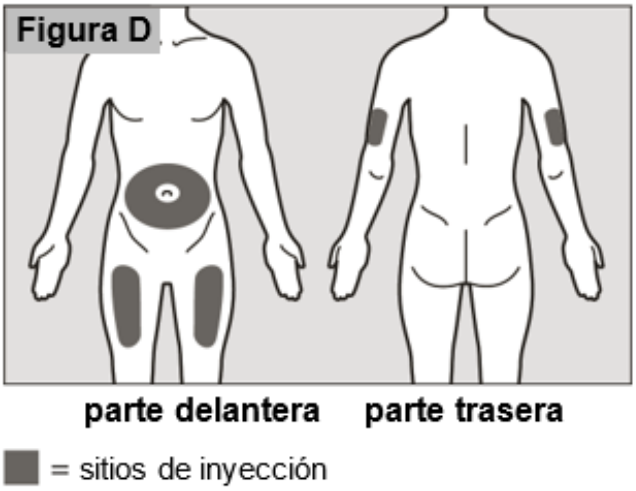
Paso 2. Escoja y prepare un sitio de inyección

Escoja un sitio de inyección

- Los sitios de inyección recomendados son la parte frontal del muslo o el abdomen, excepto la zona de 2 pulgadas (5 cm) alrededor del ombligo **(consulte la Figura D).**
- La zona exterior de la parte superior del brazo se puede utilizar también solo si un cuidador administra la inyección. **No** intente utilizar la parte superior del brazo sin ayuda **(consulte la Figura D).**

Alterne el sitio de inyección

- Escoja un sitio de inyección diferente para cada inyección nueva, al menos a 1 pulgada (2.5 cm) de distancia de la última zona donde se inyectó.
- **No** inyecte en lunares, cicatrices, hematomas o zonas en las que la piel esté sensible, enrojecida, dura o no esté sana.



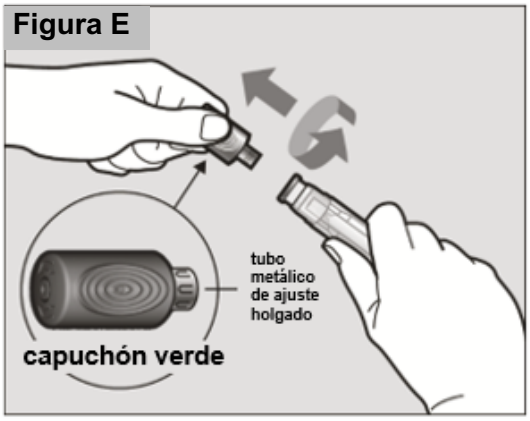
Prepare el sitio de inyección

- Limpie el sitio de inyección con movimientos circulares usando una almohadilla con alcohol y deje que se seque para reducir las probabilidades de que se produzca una infección. **No** vuelva a tocar el sitio de inyección antes de administrar la inyección.
- **No** sople ni abanique la zona limpia.

Paso 3. Inyecte ACTEMRA

- Sostenga firmemente con una mano el autoinyector ACTEMRA ACTPen. Gire y retire el capuchón verde con la otra mano **(consulte la Figura E).** El capuchón verde contiene un tubo metálico de ajuste holgado.
- Si no puede quitar el capuchón verde, deberá pedir ayuda a un cuidador o comunicarse con su proveedor de atención médica.

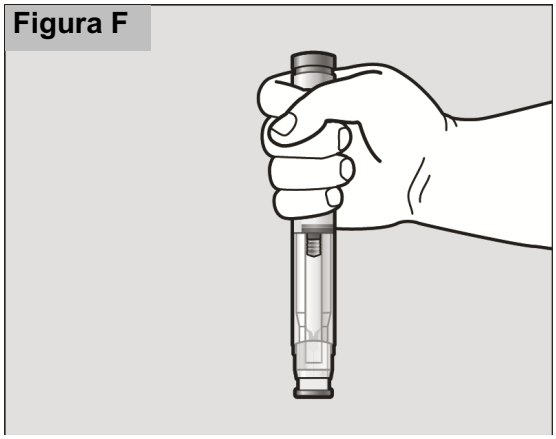
Figura E



Importante: No toque el protector de la aguja ubicado en la punta del autoinyector, debajo del área de visualización (consulte la Figura A) para evitar pinchazos accidentales.

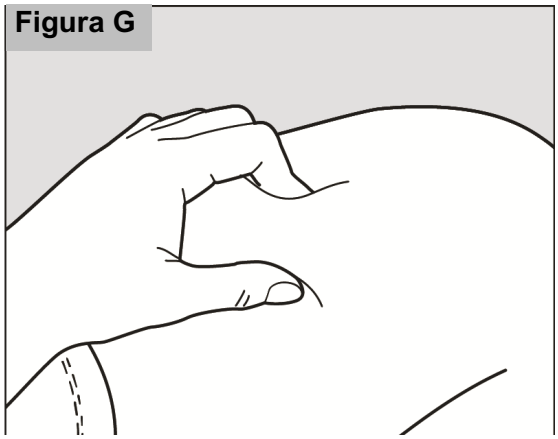
- Descarte el capuchón verde en un recipiente para objetos punzocortantes.
- Después de quitar el capuchón verde, el autoinyector está listo para usar. **Si el autoinyector no se utiliza en menos de 3 minutos de haber quitado el capuchón, se debe descartar el autoinyector en el recipiente para objetos punzocortantes y se debe utilizar un nuevo autoinyector.**
- Nunca vuelva a colocar el capuchón verde después de haberlo quitado.
- Sostenga cómodamente el autoinyector por la parte superior con una mano, de modo que pueda observar el área de visualización del autoinyector **(consulte la Figura F).**

Figura F



- Use la otra mano para pellizcar con suavidad la zona de la piel que limpió y preparar un sitio de inyección firme **(consulte la Figura G).** El autoinyector necesita un sitio de inyección firme para activarse adecuadamente. Pellizcar la piel es importante para asegurarse de inyectar bajo la piel (en el tejido adiposo), pero no más profundo (en el músculo). Inyectar en el músculo puede causar molestias.

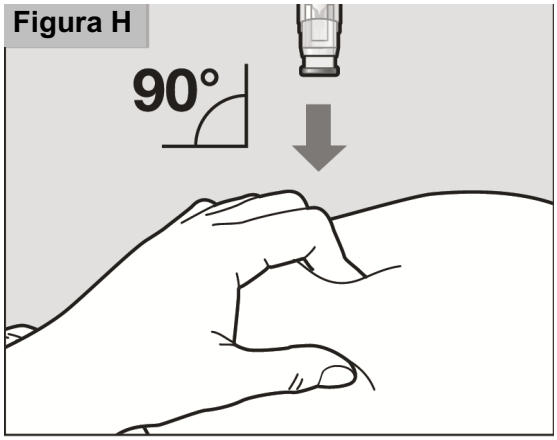
Figura G



- **No** presione aún el botón verde de activación.

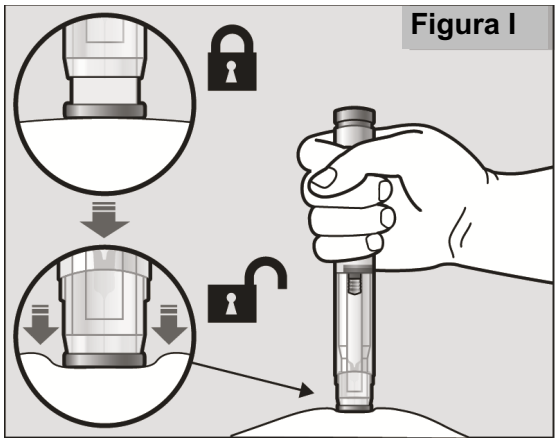
  Coloque el protector de la aguja del autoinyector contra la piel pellizcada en un ángulo de 90° **(consulte la Figura H).**
- Es importante utilizar el ángulo correcto para asegurarse de que el medicamento se administre bajo la piel (en el tejido adiposo); de lo contrario, la inyección podría doler y el medicamento podría no surtir efecto.
- **Continúe pellizcando con suavidad durante todo el procedimiento de inyección.**

Figura H



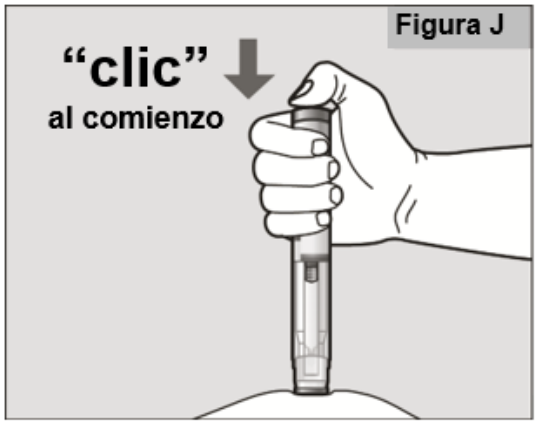
- Para usar el autoinyector, primero debe destrabar el botón verde de activación. Para destrabarlo, presione el autoinyector firmemente contra la piel pellizcada hasta que el protector de la aguja esté completamente presionado **(consulte la Figura I).**

Figura I

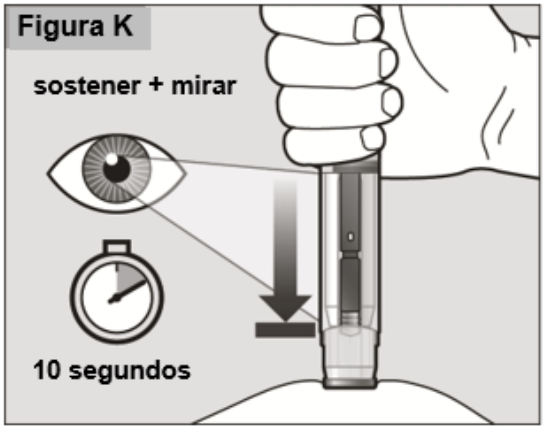


- Mantenga presionado el protector de la aguja. Si no mantiene el protector de la aguja completamente presionado contra la piel, el botón verde de activación no funcionará. Continúe pellizcando la piel a la vez que sostiene el autoinyector en su lugar.

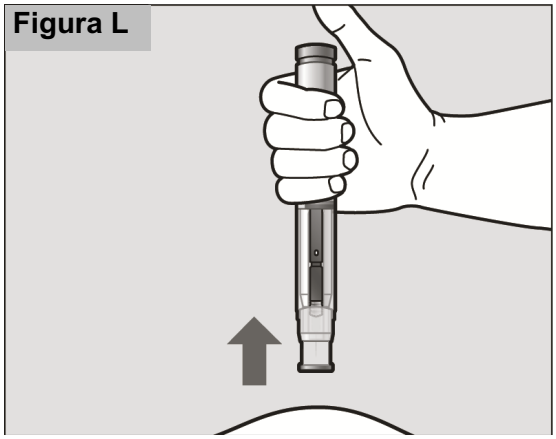
- Presione el botón verde de activación para comenzar la inyección. Un sonido de “clic” indica el **comienzo** de la inyección. Mantenga el botón verde presionado y continúe sosteniendo el autoinyector presionado firmemente contra la piel **(consulte la Figura J).** Si no puede comenzar la inyección, deberá pedir ayuda a un cuidador o comunicarse con su proveedor de atención médica.



- El indicador púrpura se moverá en el área de visualización durante la inyección **(consulte la Figura K).**
- **Observe el indicador púrpura hasta que deje de moverse** para asegurarse de inyectar la dosis total del medicamento. Esto puede tardar hasta **10 segundos.**



- Puede escuchar un segundo “clic” durante la inyección, pero debe continuar sosteniendo el autoinyector firmemente contra la piel hasta que el indicador púrpura deje de moverse.
- Cuando el indicador púrpura haya dejado de moverse, suelte el botón verde. Levante el autoinyector del sitio de inyección en un ángulo de 90° para sacar la aguja de la piel. Luego, el protector de la aguja se desplazará y se trabará para cubrir la aguja **(consulte la Figura L).**



- Revise el área de visualización para comprobar que el indicador púrpura aparezca en su totalidad **(consulte la Figura L).**
- Si el área de visualización no tiene el indicador púrpura en su totalidad:
  - El protector de la aguja puede no estar trabado. **No** toque el protector de la aguja del autoinyector, porque podría pincharse con la aguja. Si la aguja no está cubierta, coloque con cuidado el autoinyector en el recipiente para objetos punzocortantes para evitar lastimarse con la aguja.
  - Puede no haber recibido la dosis total de ACTEMRA. **No** trate de reutilizar el autoinyector. **No** repita la inyección con otro autoinyector. Llame a su proveedor de atención médica para obtener ayuda.

Después de la inyección

- Puede haber un poco de sangrado en el sitio de inyección. Puede aplicar presión con un algodón o una gasa en el sitio de inyección.
- **No** frote el sitio de inyección.
- Si es necesario, puede cubrir el sitio de inyección con un apósito pequeño.

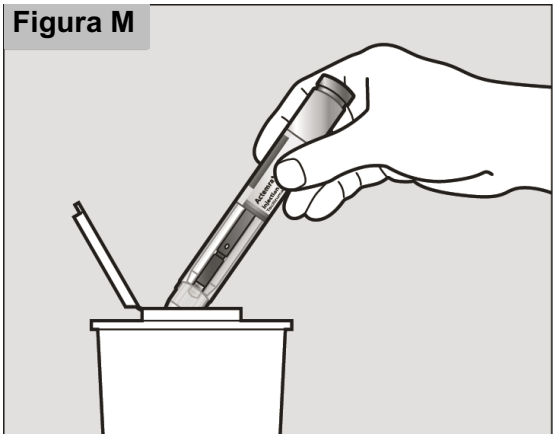
Paso 4. Descarte el autoinyector

- El autoinyector ACTEMRA ACTPen no se debe reutilizar.
- Coloque el autoinyector usado en el recipiente para objetos punzocortantes **(consulte "¿Cómo desecho los autoinyectores usados?").**
- **No** vuelva a colocar el capuchón en el autoinyector.
- **Si otra persona le administra la inyección, esta persona debe tener cuidado al sacar el autoinyector y descartarlo para evitar pinchazos accidentales y transmitir infecciones.**

¿Cómo desecho los autoinyectores usados?

- Coloque el autoinyector ACTEMRA ACTPen usado y el capuchón verde en un recipiente para la eliminación de objetos punzocortantes aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) inmediatamente después del uso **(consulte la Figura M).**
- **No** deseche (descarte) el autoinyector ni el capuchón verde en la basura del hogar.

Figura M



- Si no tiene un recipiente para la eliminación de objetos punzocortantes aprobado por la FDA, puede usar un recipiente doméstico que:
  - esté hecho de un plástico de alta resistencia
  - se pueda cerrar con una tapa hermética y resistente a las perforaciones, de modo que no puedan salirse los objetos punzocortantes
  - sea estable en posición vertical durante el uso
  - sea resistente a fugas
  - cuente con una etiqueta adecuada que advierta que contiene desechos peligrosos

- Cuando el recipiente para objetos punzocortantes esté casi lleno, deberá cumplir las pautas de su comunidad sobre el modo correcto de descartar recipientes para objetos punzocortantes. Puede haber leyes estatales o locales sobre el modo en que se deben descartar los autoinyectores usados. Para obtener más información sobre la eliminación segura de objetos punzocortantes e información específica sobre cómo eliminar los objetos punzocortantes en el estado en que reside, ingrese al sitio web de la FDA: http://www.fda.gov/safesharpsdisposal.
- **No** descarte el recipiente para objetos punzocortantes usado en la basura de su hogar a menos que esté permitido por las pautas de su comunidad. **No** recicle el recipiente para objetos punzocortantes usado.

Mantenga el autoinyector ACTEMRA ACTPen y el recipiente para objetos punzocortantes fuera del alcance de los niños.

Registe la inyección

- Escriba la fecha, la hora y la parte específica del cuerpo donde se inyectó. También puede ser útil anotar preguntas o inquietudes sobre la inyección para que pueda consultarlas con su proveedor de atención médica.

Si tiene alguna pregunta o inquietud acerca del autoinyector ACTEMRA ACTPen, comuníquese con un proveedor de atención médica que esté familiarizado con ACTEMRA o llame al 1-800-ACTEMRA.

Esta Guía del medicamento y las Instrucciones de uso han sido aprobadas por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los EE. UU.
Revisión de la Guía del medicamento: 09/2024
ACTEMRA es una marca registrada de Chugai Seiyaku Kabushiki Kaisha Corp., un miembro del Grupo Roche.
ACTPen es una marca registrada de Chugai Seiyaku Kabushiki Kaisha Corp., un miembro del Grupo Roche.

Genentech, Inc.
Un miembro del Grupo Roche
1 DNA Way
South San Francisco, CA 94080-4990

N.° de licencia en EE. UU.: 1048

© 2024 Genentech, Inc. Todos los derechos reservados.

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION
These highlights do not include all the information needed to use ACTEMRA safely and effectively. See full prescribing information for ACTEMRA.

ACTEMRA® (tocilizumab) injection, for intravenous or subcutaneous use
Initial U.S. Approval: 2010

WARNING: RISK OF SERIOUS INFECTIONS
See full prescribing information for complete boxed warning.

- **Serious infections leading to hospitalization or death including tuberculosis (TB), bacterial, invasive fungal, viral, and other opportunistic infections have occurred in patients receiving ACTEMRA. (5.1)**
- **If a serious infection develops, interrupt ACTEMRA until the infection is controlled. (5.1)**
- **Perform test for latent TB (except patients with COVID-19); if positive, start treatment for TB prior to starting ACTEMRA. (5.1)**
- **Monitor all patients for active TB during treatment, even if initial latent TB test is negative. (5.1)**

----------RECENT MAJOR CHANGES----------
Warnings and Precautions (5.2, 5.6) 09/2024
----------INDICATIONS AND USAGE----------
ACTEMRA® (tocilizumab) is an interleukin-6 (IL-6) receptor antagonist indicated for treatment of:

Rheumatoid Arthritis (RA) (1.1)
- Adult patients with moderately to severely active rheumatoid arthritis who have had an inadequate response to one or more Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs (DMARDs).

Giant Cell Arteritis (GCA) (1.2)
- Adult patients with giant cell arteritis.

Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease (SSc-ILD) (1.3)
- Slowing the rate of decline in pulmonary function in adult patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease (SSc-ILD)

Polyarticular Juvenile Idiopathic Arthritis (PJIA) (1.4)
- Patients 2 years of age and older with active polyarticular juvenile idiopathic arthritis.

Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis (SJIA) (1.5)
- Patients 2 years of age and older with active systemic juvenile idiopathic arthritis.

Cytokine Release Syndrome (CRS) (1.6)
- Adults and pediatric patients 2 years of age and older with chimeric antigen receptor (CAR) T cell-induced severe or life-threatening cytokine release syndrome.

Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) (1.7)
- Hospitalized adult patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) who are receiving systemic corticosteroids and require supplemental oxygen, non-invasive or invasive mechanical ventilation, or extracorporeal membrane oxygenation (ECMO).

----------DOSAGE AND ADMINISTRATION----------
For RA, pJIA and sJIA, ACTEMRA may be used alone or in combination with methotrexate: and in RA, other non-biologic DMARDs may be used. (2)

General Administration and Dosing Information (2.1)
- *RA, GCA, SSc-ILD, PJIA and SJIA* – It is recommended that ACTEMRA not be initiated in patients with an absolute neutrophil count (ANC) below 2000 per mm^3, platelet count below 100,000 per mm^3, or ALT or AST above 1.5 times the upper limit of normal (ULN)*(5.3, 5.4)*.
- *COVID-19* – It is recommended that ACTEMRA not be initiated in patients with an absolute neutrophil count (ANC) below 1000 per mm^3, platelet count below 50,000 mm^3, or ALT or AST above 10 times ULN *(5.3, 5.4)*.
- In *RA, CRS or COVID-19* patients, ACTEMRA doses exceeding 800 mg per infusion are not recommended. (2.2, 2.7, 12.3)
- In *GCA* patients, ACTEMRA doses exceeding 600 mg per infusion are not recommended. (2.3, 12.3)

Rheumatoid Arthritis (2.2)
Recommended Adult Intravenous Dosage:
When used in combination with non-biologic DMARDs or as monotherapy the recommended starting dose is 4 mg per kg every 4 weeks followed by an increase to 8 mg per kg every 4 weeks based on clinical response.

Recommended Adult Subcutaneous Dosage:

Patients less than 100 kg weight	162 mg administered subcutaneously every other week, followed by an increase to every week based on clinical response
Patients at or above 100 kg weight	162 mg administered subcutaneously every week

Giant Cell Arteritis (2.3)
Recommended Adult Intravenous Dosage:
The recommended dose is 6 mg per kg every 4 weeks in combination with a tapering course of glucocorticoids. ACTEMRA can be used alone following discontinuation of glucocorticoids.

Recommended Adult Subcutaneous Dosage:
The recommended dose is 162 mg given once every week as a subcutaneous injection, in combination with a tapering course of glucocorticoids.

A dose of 162 mg given once every other week as a subcutaneous injection, in combination with a tapering course of glucocorticoids, may be prescribed based on clinical considerations.

ACTEMRA can be used alone following discontinuation of glucocorticoids.

Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease (SSc-ILD) (2.4)
Recommended Adult Subcutaneous Dosage:
The recommended dose of ACTEMRA for adult patients with SSc-ILD is 162 mg given once every week as a subcutaneous injection.

Polyarticular Juvenile Idiopathic Arthritis (2.5)

Recommended Intravenous PJIA Dosage Every 4 Weeks	
Patients less than 30 kg weight	10 mg per kg
Patients at or above 30 kg weight	8 mg per kg

Recommended Subcutaneous PJIA Dosage	
Patients less than 30 kg weight	162 mg once every three weeks
Patients at or above 30 kg weight	162 mg once every two weeks

Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis (2.6)

Recommended Intravenous SJIA Dosage Every 2 Weeks	
Patients less than 30 kg weight	12 mg per kg
Patients at or above 30 kg weight	8 mg per kg

Recommended Subcutaneous SJIA Dosage	
Patients less than 30 kg weight	162 mg every two weeks
Patients at or above 30 kg weight	162 mg every week

Cytokine Release Syndrome (2.7)

Recommended Intravenous CRS Dosage	
Patients less than 30 kg weight	12 mg per kg
Patients at or above 30 kg weight	8 mg per kg
Alone or in combination with corticosteroids.	

Coronavirus Disease 2019 (2.8)
The recommended dosage of ACTEMRA for adult patients with COVID-19 is 8 mg per kg administered by a 60-minute intravenous infusion.

Administration of Intravenous formulation (2.9)
- For patients with RA, GCA, COVID-19, CRS, PJIA, and SJIA patients at or above 30 kg, dilute to 100 mL in 0.9% or 0.45% Sodium Chloride Injection, USP for intravenous infusion using aseptic technique.
- For PJIA, SJIA and CRS patients less than 30 kg, dilute to 50 mL in 0.9% or 0.45% Sodium Chloride Injection, USP for intravenous infusion using aseptic technique.

- Administer as a single intravenous drip infusion over 1 hour; do not administer as bolus or push.

Administration of Subcutaneous formulation (2.10)
- Follow the Instructions for Use for prefilled syringe and prefilled ACTPen® autoinjector

Dose Modifications (2.11)
- Recommended for management of certain dose-related laboratory changes including elevated liver enzymes, neutropenia, and thrombocytopenia.

----------DOSAGE FORMS AND STRENGTHS----------

Intravenous Infusion
Injection: 80 mg/4 mL (20 mg/mL), 200 mg/10 mL (20 mg/mL), 400 mg/20 mL (20 mg/mL) in single-dose vials for further dilution prior to intravenous infusion (3)

Subcutaneous Injection
Injection: 162 mg/0.9 mL in a single-dose prefilled syringe or single-dose prefilled ACTPen® autoinjector (3)

----------CONTRAINDICATIONS----------

Known hypersensitivity to ACTEMRA. (4)

----------WARNINGS AND PRECAUTIONS----------
- Serious Infections – do not administer ACTEMRA during an active infection, including localized infections. If a serious infection develops, interrupt ACTEMRA until the infection is controlled. (5.1)
- Gastrointestinal (GI) perforation—use with caution in patients who may be at increased risk. (5.2)
- Hepatotoxicity- Monitor patients for signs and symptoms of hepatic injury. Modify or discontinue ACTEMRA if abnormal liver tests persist or worsen or if clinical signs and symptoms of liver disease develop. (2.10, 5.3)
- Laboratory monitoring—recommended due to potential consequences of treatment-related changes in neutrophils, platelets, lipids, and liver function tests. (2.10, 5.4)
- Hypersensitivity reactions, including anaphylaxis and death, and serious cutaneous reactions including Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) – discontinue ACTEMRA, treat promptly, and monitor until reaction resolves. (5.6)
- Live vaccines—Avoid use with ACTEMRA. (5.9, 7.3)

----------ADVERSE REACTIONS----------

Most common adverse reactions (incidence of at least 5%): upper respiratory tract infections, nasopharyngitis, headache, hypertension, increased ALT, injection site reactions. (6)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Genentech at 1-888-835-2555 or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch

----------USE IN SPECIFIC POPULATIONS----------
- **Pregnancy:** Based on animal data, may cause fetal harm. (8.1)
- **Lactation:** Discontinue drug or nursing taking into consideration importance of drug to mother. (8.2)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and Medication Guide

Revised: 09/2024

FULL PRESCRIBING INFORMATION
WARNING: RISK OF SERIOUS INFECTIONS
1 INDICATIONS AND USAGE
1.1 Rheumatoid Arthritis (RA)
1.2 Giant Cell Arteritis (GCA)
1.3 Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease (SSc-ILD)
1.4 Polyarticular Juvenile Idiopathic Arthritis (PJIA)
1.5 Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis (SJIA)
1.6 Cytokine Release Syndrome (CRS)
1.7 Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)
2 DOSAGE AND ADMINISTRATION
2.1 General Considerations for Administration
2.2 Recommended Dosage for Rheumatoid Arthritis
2.3 Recommended Dosage for Giant Cell Arteritis
2.4 Recommended Dosage for Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease
2.5 Recommended Dosage for Polyarticular Juvenile Idiopathic Arthritis
2.6 Recommended Dosage for Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis
2.7 Recommended Dosage for Cytokine Release Syndrome (CRS)
2.8 Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)
2.9 Preparation and Administration Instructions for Intravenous Infusion
2.10 Preparation and Administration Instructions for Subcutaneous Injection
2.11 Dosage Modifications due to Serious Infections or Laboratory Abnormalities
3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS
4 CONTRAINDICATIONS
5 WARNINGS AND PRECAUTIONS
5.1 Serious Infections
5.2 Gastrointestinal Perforations
5.3 Hepatotoxicity
5.4 Changes in Laboratory Parameters
5.5 Immunosuppression
5.6 Hypersensitivity Reactions, Including Anaphylaxis
5.7 Demyelinating Disorders
5.8 Active Hepatic Disease and Hepatic Impairment
5.9 Vaccinations
6 ADVERSE REACTIONS
6.1 Clinical Trials Experience in Rheumatoid Arthritis Patients Treated with Intravenous ACTEMRA (ACTEMRA-IV)
6.2 Clinical Trials Experience in Rheumatoid Arthritis Patients Treated with Subcutaneous ACTEMRA (ACTEMRA-SC)
6.3 Clinical Trials Experience in Giant Cell Arteritis Patients Treated with Subcutaneous ACTEMRA (ACTEMRA-SC)
6.4 Clinical Trials Experience in Giant Cell Arteritis Patients Treated With Intravenous ACTEMRA (ACTEMRA-IV)
6.5 Clinical Trials Experience in Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease Patients Treated with Subcutaneous ACTEMRA (ACTEMRA-SC)
6.6 Clinical Trials Experience in Polyarticular Juvenile Idiopathic Arthritis Patients Treated With Intravenous ACTEMRA (ACTEMRA-IV)
6.7 Clinical Trials Experience in Polyarticular Juvenile Idiopathic Arthritis Patients Treated With Subcutaneous ACTEMRA (ACTEMRA-SC)
6.8 Clinical Trials Experience in Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis Patients Treated with Intravenous ACTEMRA (ACTEMRA-IV)
6.9 Clinical Trials Experience in Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis Patients Treated with Subcutaneous ACTEMRA (ACTEMRA-SC)
6.10 Clinical Trials Experience in Patients with Cytokine Release Syndrome Treated with Intravenous ACTEMRA (ACTEMRA-IV)
6.11 Clinical Trials Experience in COVID-19 Patients Treated with Intravenous ACTEMRA (ACTEMRA-IV)
6.12 Postmarketing Experience
7 DRUG INTERACTIONS
7.1 Concomitant Drugs for Treatment of Adult Indications
7.2 Interactions with CYP450 Substrates
7.3 Live Vaccines
8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS
8.1 Pregnancy
8.2 Lactation
8.4 Pediatric Use
8.5 Geriatric Use
8.6 Hepatic Impairment
8.7 Renal Impairment
9 DRUG ABUSE AND DEPENDENCE
10 OVERDOSAGE
11 DESCRIPTION
12 CLINICAL PHARMACOLOGY
12.1 Mechanism of Action
12.2 Pharmacodynamics
12.3 Pharmacokinetics
13 NONCLINICAL TOXICOLOGY
13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
14 CLINICAL STUDIES
14.1 Rheumatoid Arthritis – Intravenous Administration
14.2 Rheumatoid Arthritis – Subcutaneous Administration
14.3 Giant Cell Arteritis – Subcutaneous Administration
14.4 Giant Cell Arteritis – Intravenous Administration
14.5 Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease – Subcutaneous Administration
14.6 Polyarticular Juvenile Idiopathic Arthritis – Intravenous Administration
14.7 Polyarticular Juvenile Idiopathic Arthritis – Subcutaneous Administration
14.8 Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis – Intravenous Administration
14.9 Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis – Subcutaneous Administration
14.10 Cytokine Release Syndrome – Intravenous Administration
14.11 COVID-19 – Intravenous Administration
16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING
17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

* Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

FULL PRESCRIBING INFORMATION

WARNING: RISK OF SERIOUS INFECTIONS

Patients treated with ACTEMRA are at increased risk for developing serious infections that may lead to hospitalization or death *[see Warnings and Precautions (5.1), Adverse Reactions (6.1)]*. Most patients who developed these infections were taking concomitant immunosuppressants such as methotrexate or corticosteroids.

If a serious infection develops, interrupt ACTEMRA until the infection is controlled.

Reported infections include:

- **Active tuberculosis, which may present with pulmonary or extrapulmonary disease. Patients, except those with COVID-19, should be tested for latent tuberculosis before ACTEMRA use and during therapy. Treatment for latent infection should be initiated prior to ACTEMRA use.**
- **Invasive fungal infections, including candidiasis, aspergillosis, and pneumocystis. Patients with invasive fungal infections may present with disseminated, rather than localized, disease.**
- **Bacterial, viral and other infections due to opportunistic pathogens.**

The risks and benefits of treatment with ACTEMRA should be carefully considered prior to initiating therapy in patients with chronic or recurrent infection.

Patients should be closely monitored for the development of signs and symptoms of infection during and after treatment with ACTEMRA, including the possible development of tuberculosis in patients who tested negative for latent tuberculosis infection prior to initiating therapy *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.

1 INDICATIONS AND USAGE

1.1 Rheumatoid Arthritis (RA)

ACTEMRA® (tocilizumab) is indicated for the treatment of adult patients with moderately to severely active rheumatoid arthritis who have had an inadequate response to one or more Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs (DMARDs).

1.2 Giant Cell Arteritis (GCA)

ACTEMRA® (tocilizumab) is indicated for the treatment of giant cell arteritis (GCA) in adult patients.

1.3 Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease (SSc-ILD)

ACTEMRA® (tocilizumab) is indicated for slowing the rate of decline in pulmonary function in adult patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease.

1.4 Polyarticular Juvenile Idiopathic Arthritis (PJIA)

ACTEMRA® (tocilizumab) is indicated for the treatment of active polyarticular juvenile idiopathic arthritis in patients 2 years of age and older.

1.5 Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis (SJIA)

ACTEMRA® (tocilizumab) is indicated for the treatment of active systemic juvenile idiopathic arthritis in patients 2 years of age and older.

1.6 Cytokine Release Syndrome (CRS)

ACTEMRA® (tocilizumab) is indicated for the treatment of chimeric antigen receptor (CAR) T cell-induced severe or life-threatening cytokine release syndrome in adults and pediatric patients 2 years of age and older.

1.7 Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)

ACTEMRA® (tocilizumab) is indicated for the treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in hospitalized adult patients who are receiving systemic corticosteroids and require supplemental oxygen, non-invasive or invasive mechanical ventilation, or extracorporeal membrane oxygenation (ECMO).

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 General Considerations for Administration

Not Recommended for Concomitant Use with Biological DMARDs

ACTEMRA has not been studied in combination with biological DMARDs such as TNF antagonists, IL-1R antagonists, anti-CD20 monoclonal antibodies and selective co-stimulation modulators because of the possibility of increased immunosuppression and increased risk of infection. Avoid using ACTEMRA with biological DMARDs.

Baseline Laboratory Evaluation Prior to Treatment

Obtain and assess baseline complete blood count (CBC) and liver function tests prior to treatment.

- *RA, GCA, SSc-ILD, PJIA and SJIA* – It is recommended that ACTEMRA not be initiated in patients with an absolute neutrophil count (ANC) below 2000 per mm^3, platelet count below 100,000 per mm^3, or ALT or AST above 1.5 times the upper limit of normal (ULN) *[see Warnings and Precautions (5.3, 5.4)]*.
- *CRS* – Patients with severe or life-threatening CRS frequently have cytopenias or elevated ALT or AST due to the lymphodepleting chemotherapy or the CRS. The decision to administer ACTEMRA should take into account the potential benefit of treating the CRS versus the risks of short-term treatment with ACTEMRA.
- *COVID-19* – It is recommended that ACTEMRA not be initiated in patients with an absolute neutrophil count (ANC) below 1000 per mm^3, platelet count below 50,000 mm^3, or ALT or AST above 10 times ULN *[see Warnings and Precautions (5.3, 5.4)]*.

2.2 Recommended Dosage for Rheumatoid Arthritis

ACTEMRA may be used as monotherapy or concomitantly with methotrexate or other non-biologic DMARDs as an intravenous infusion or as a subcutaneous injection.

Recommended Intravenous Dosage Regimen:

The recommended dosage of ACTEMRA for adult patients given as a 60-minute single intravenous drip infusion is 4 mg per kg every 4 weeks followed by an increase to 8 mg per kg every 4 weeks based on clinical response.

- Reduction of dose from 8 mg per kg to 4 mg per kg is recommended for management of certain dose-related laboratory changes including elevated liver enzymes, neutropenia, and thrombocytopenia *[see Dosage and Administration (2.11), Warnings and Precautions (5.3, 5.4), and Adverse Reactions (6.1)]*.
- Doses exceeding 800 mg per infusion are not recommended in RA patients *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*.

Recommended Subcutaneous Dosage Regimen:

Patients less than 100 kg weight	162 mg administered subcutaneously every other week, followed by an increase to every week based on clinical response
Patients at or above 100 kg weight	162 mg administered subcutaneously every week

When transitioning from ACTEMRA intravenous therapy to subcutaneous administration administer the first subcutaneous dose instead of the next scheduled intravenous dose.

Interruption of dose or reduction in frequency of administration of subcutaneous dose from every week to every other week dosing is recommended for management of certain dose-related laboratory changes including elevated liver enzymes, neutropenia, and thrombocytopenia *[see Dosage and Administration (2.11), Warnings and Precautions (5.3, 5.4), and Adverse Reactions (6.2)]*.

2.3 Recommended Dosage for Giant Cell Arteritis

Recommended Intravenous Dosage Regimen:

The recommended dosage of ACTEMRA for adult patients given as a 60-minute single intravenous drip infusion is 6 mg per kg every 4 weeks in combination with tapering course of glucocorticoids.

ACTEMRA can be used alone following discontinuation of glucocorticoids.

- Interruption of dosing may be needed for management of dose-related laboratory abnormalities including elevated liver enzymes, neutropenia, and thrombocytopenia *[see Dosage and Administration (2.11)]*.
- Doses exceeding 600 mg per infusion are not recommended in GCA patients *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*.

Recommended Subcutaneous Dosage Regimen:

The recommended dose of ACTEMRA for adult patients with GCA is 162 mg given once every week as a subcutaneous injection in combination with a tapering course of glucocorticoids.

A dose of 162 mg given once every other week as a subcutaneous injection in combination with a tapering course of glucocorticoids may be prescribed based on clinical considerations.

ACTEMRA can be used alone following discontinuation of glucocorticoids.

When transitioning from ACTEMRA intravenous therapy to subcutaneous administration, administer the first subcutaneous dose instead of the next scheduled intravenous dose.

Interruption of dose or reduction in frequency of administration of subcutaneous dose from every week to every other week dosing may be needed for management of dose-related laboratory abnormalities including elevated liver enzymes, neutropenia, and thrombocytopenia *[see Dosage and Administration (2.11)]*.

2.4 Recommended Dosage for Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease

The recommended dose of ACTEMRA for adult patients with SSc-ILD is 162 mg given once every week as a subcutaneous injection.

- Interruption of dosing may be needed for management of dose-related laboratory abnormalities including elevated liver enzymes, neutropenia, and thrombocytopenia *[see Dosage and Administration (2.11)]*.
- Subcutaneous administration with the prefilled ACTPen® autoinjector has not been studied in SSc-ILD.
- Intravenous administration is not approved for SSc-ILD.

2.5 Recommended Dosage for Polyarticular Juvenile Idiopathic Arthritis

ACTEMRA may be used as an intravenous infusion or as a subcutaneous injection alone or in combination with methotrexate. Do not change dose based solely on a single visit body weight measurement, as weight may fluctuate.

Recommended Intravenous Dosage Regimen:

The recommended dosage of ACTEMRA for PJIA patients given once every 4 weeks as a 60-minute single intravenous drip infusion is:

Recommended Intravenous PJIA Dosage Every 4 Weeks	
Patients less than 30 kg weight	10 mg per kg
Patients at or above 30 kg weight	8 mg per kg

Recommended Subcutaneous Dosage Regimen:

Recommended Subcutaneous PJIA Dosage	
Patients less than 30 kg weight	162 mg once every 3 weeks
Patients at or above 30 kg weight	162 mg once every 2 weeks

When transitioning from ACTEMRA intravenous therapy to subcutaneous administration, administer the first subcutaneous dose instead of the next scheduled intravenous dose.

Interruption of dosing may be needed for management of dose-related laboratory abnormalities including elevated liver enzymes, neutropenia, and thrombocytopenia *[see Dosage and Administration (2.11)]*.

2.6 Recommended Dosage for Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis

ACTEMRA may be used as an intravenous infusion or as a subcutaneous injection alone or in combination with methotrexate. Do not change a dose based solely on a single visit body weight measurement, as weight may fluctuate.

Recommended Intravenous Dosage Regimen:

The recommended dose of ACTEMRA for SJIA patients given once every 2 weeks as a 60-minute single intravenous drip infusion is:

Recommended Intravenous SJIA Dosage Every 2 Weeks	
Patients less than 30 kg weight	12 mg per kg
Patients at or above 30 kg weight	8 mg per kg

Recommended Subcutaneous Dosage Regimen:

Recommended Subcutaneous SJIA Dosage	
Patients less than 30 kg weight	162 mg once every two weeks
Patients at or above 30 kg weight	162 mg once every week

When transitioning from ACTEMRA intravenous therapy to subcutaneous administration, administer the first subcutaneous dose when the next scheduled intravenous dose is due.

Interruption of dosing may be needed for management of dose-related laboratory abnormalities including elevated liver enzymes, neutropenia, and thrombocytopenia *[see Dosage and Administration (2.11)]*.

2.7 Recommended Dosage for Cytokine Release Syndrome (CRS)

Use only the intravenous route for treatment of CRS. The recommended dose of ACTEMRA for treatment of CRS given as a 60-minute intravenous infusion is:

Recommended Intravenous CRS Dosage	
Patients less than 30 kg weight	12 mg per kg
Patients at or above 30 kg weight	8 mg per kg
Alone or in combination with corticosteroids	

- If no clinical improvement in the signs and symptoms of CRS occurs after the first dose, up to 3 additional doses of ACTEMRA may be administered. The interval between consecutive doses should be at least 8 hours.
- Doses exceeding 800 mg per infusion are not recommended in CRS patients.
- Subcutaneous administration is not approved for CRS.

2.8 Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)

Administer ACTEMRA by intravenous infusion only.

The recommended dosage of ACTEMRA for treatment of adult patients with COVID-19 is 8 mg per kg administered as a single 60-minute intravenous infusion. If clinical signs or symptoms worsen or do not improve after the first dose, one additional infusion of ACTEMRA may be administered at least 8 hours after the initial infusion.

- Doses exceeding 800 mg per infusion are not recommended in patients with COVID-19.
- Subcutaneous administration is not approved for COVID-19.

2.9 Preparation and Administration Instructions for Intravenous Infusion

ACTEMRA for intravenous infusion should be diluted by a healthcare professional using aseptic technique as follows:

- Use a sterile needle and syringe to prepare ACTEMRA.
- Patients **less than 30 kg**: use a **50 mL** infusion bag or bottle of 0.9% or 0.45% Sodium Chloride Injection, USP, and then follow steps 1 and 2 below.
- Patients **at or above 30 kg weight**: use a **100 mL** infusion bag or bottle, and then follow steps 1 and 2 below.
- Step 1. Withdraw a volume of 0.9% or 0.45% Sodium Chloride Injection, USP, equal to the volume of the ACTEMRA injection required for the patient's dose from the infusion bag or bottle *[see Dosage and Administration (2.2, 2.5, 2.6, 2.7)]*.

For Intravenous Use: Volume of ACTEMRA Injection per kg of Body Weight		
Dosage	**Indication**	**Volume of ACTEMRA injection per kg of body weight**
4 mg/kg	Adult RA	0.2 mL/kg
6 mg/kg	Adult GCA	0.3 mL/kg
8 mg/kg	Adult RA Adult COVID-19 SJIA, PJIA and CRS (greater than or equal to 30 kg of body weight)	0.4 mL/kg
10 mg/kg	PJIA (less than 30 kg of body weight)	0.5 mL/kg
12 mg/kg	SJIA and CRS (less than 30 kg of body weight)	0.6 mL/kg

- Step 2. Withdraw the amount of ACTEMRA for intravenous infusion from the vial(s) and add slowly into the 0.9% or 0.45% Sodium Chloride Injection, USP infusion bag or bottle. To mix the solution, gently invert the bag to avoid foaming.
- The fully diluted ACTEMRA solutions for infusion using 0.9% Sodium Chloride Injection, USP may be stored at 36°F to 46°F (2°C to 8°C) or room temperature for up to 24 hours and should be protected from light.
- The fully diluted ACTEMRA solutions for infusion using 0.45% Sodium Chloride Injection, USP may be stored at 36°F to 46°F (2°C to 8°C) for up to 24 hours or room temperature for up to 4 hours and should be protected from light.
- ACTEMRA solutions do not contain preservatives; therefore, unused product remaining in the vials should not be used.
- Allow the fully diluted ACTEMRA solution to reach room temperature prior to infusion.
- The infusion should be administered over 60 minutes, and must be administered with an infusion set. Do not administer as an intravenous push or bolus.
- ACTEMRA should not be infused concomitantly in the same intravenous line with other drugs. No physical or biochemical compatibility studies have been conducted to evaluate the co-administration of ACTEMRA with other drugs.
- Parenteral drug products should be inspected visually for particulate matter and discoloration prior to administration, whenever solution and container permit. If particulates and discolorations are noted, the product should not be used.
- Fully diluted ACTEMRA solutions are compatible with polypropylene, polyethylene and polyvinyl chloride infusion bags and polypropylene, polyethylene and glass infusion bottles.

2.10 Preparation and Administration Instructions for Subcutaneous Injection

- ACTEMRA for subcutaneous injection is not intended for intravenous drip infusion.
- Assess suitability of patient for subcutaneous home use and instruct patients to inform a healthcare professional before administering the next dose if they experience any symptoms of allergic reaction. Patients should seek immediate medical attention if they develop symptoms of serious allergic reactions. ACTEMRA subcutaneous injection is intended for use under the guidance of a healthcare practitioner. After proper training in subcutaneous injection technique, a patient may self-inject ACTEMRA or the patient's caregiver may administer ACTEMRA if a healthcare practitioner determines that it is appropriate. PJIA and SJIA patients may self-inject with the ACTEMRA prefilled syringe or ACTPen® autoinjector, or the patient's caregiver may administer ACTEMRA if both the healthcare practitioner and the parent/legal guardian determines it is appropriate *[see Use in Specific Populations (8.4)]*. Patients, or patient caregivers,

should be instructed to follow the directions provided in the Instructions for Use (IFU) for additional details on medication administration.

- Parenteral drug products should be inspected visually for particulate matter and discoloration prior to administration. Do not use ACTEMRA prefilled syringes (PFS) or prefilled ACTPen® autoinjectors exhibiting particulate matter, cloudiness, or discoloration. ACTEMRA for subcutaneous administration should be clear and colorless to pale yellow. Do not use if any part of the PFS or ACTPen® autoinjector appears to be damaged.
- Patients using ACTEMRA for subcutaneous administration should be instructed to inject the full amount in the syringe (0.9 mL) or full amount in the ACTPen® autoinjector (0.9 mL), which provides 162 mg of ACTEMRA, according to the directions provided in the IFU.
- Injection sites should be rotated with each injection and should never be given into moles, scars, or areas where the skin is tender, bruised, red, hard, or not intact.

2.11 Dosage Modifications due to Serious Infections or Laboratory Abnormalities

Serious Infections

Hold ACTEMRA treatment if a patient develops a serious infection until the infection is controlled.

Laboratory Abnormalities

Rheumatoid Arthritis, Giant Cell Arteritis and Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease

Liver Enzyme Abnormalities *[see Warnings and Precautions (5.3,5.4)]*		
Lab Value	**Recommendation for RA and SSc-ILD**	**Recommendation for GCA**
Greater than 1 to 3x ULN	Dose modify concomitant DMARDs if appropriate For persistent increases in this range: • For patients receiving intravenous ACTEMRA, reduce dose to 4 mg per kg or hold ACTEMRA until ALT or AST have normalized • For patients receiving subcutaneous ACTEMRA, reduce injection frequency to every other week or hold dosing until ALT or AST have normalized. Resume ACTEMRA at every other week and increase frequency to every week as clinically appropriate.	Dose modify immunomodulatory agents if appropriate For persistent increases in this range: • For patients receiving intravenous ACTEMRA, hold ACTEMRA until ALT or AST have normalized • For patients receiving subcutaneous ACTEMRA, reduce injection frequency to every other week or hold dosing until ALT or AST have normalized. Resume ACTEMRA at every other week and increase frequency to every week as clinically appropriate
Greater than 3 to 5x ULN (confirmed by repeat testing)	Hold ACTEMRA dosing until less than 3x ULN and follow recommendations above for greater than 1 to 3x ULN For persistent increases greater than 3x ULN, discontinue ACTEMRA	Hold ACTEMRA dosing until less than 3x ULN and follow recommendations above for greater than 1 to 3x ULN For persistent increases greater than 3x ULN, discontinue ACTEMRA
Greater than 5x ULN	Discontinue ACTEMRA	Discontinue ACTEMRA

Low Absolute Neutrophil Count (ANC) ***[see Warnings and Precautions (5.4)]***		
Lab Value (cells per mm^3)	**Recommendation for RA and SSc-ILD**	**Recommendation for GCA**
ANC greater than 1000	Maintain dose	Maintain dose
ANC 500 to 1000	Hold ACTEMRA dosing When ANC greater than 1000 cells per mm^3: • For patients receiving intravenous ACTEMRA, resume ACTEMRA at 4 mg per kg and increase to 8 mg per kg as clinically appropriate • For patients receiving subcutaneous ACTEMRA, resume ACTEMRA at every other week and increase frequency to every week as clinically appropriate	Hold ACTEMRA dosing When ANC greater than 1000 cells per mm^3: • For patients receiving intravenous ACTEMRA, resume ACTEMRA at 6 mg per kg • For patients receiving subcutaneous ACTEMRA, resume ACTEMRA at every other week and increase frequency to every week as clinically appropriate
ANC less than 500	Discontinue ACTEMRA	Discontinue ACTEMRA

Low Platelet Count ***[see Warnings and Precautions (5.4)]***		
Lab Value (cells per mm^3)	**Recommendation for RA and SSc-ILD**	**Recommendation for GCA**
50,000 to 100,000	Hold ACTEMRA dosing When platelet count is greater than 100,000 cells per mm^3: • For patients receiving intravenous ACTEMRA, resume ACTEMRA at 4 mg per kg and increase to 8 mg per kg as clinically appropriate • For patients receiving subcutaneous ACTEMRA, resume ACTEMRA at every other week and increase frequency to every week as clinically appropriate	Hold ACTEMRA dosing When platelet count is greater than 100,000 cells per mm^3: • For patients receiving intravenous ACTEMRA, resume ACTEMRA at 6 mg per kg • For patients receiving subcutaneous ACTEMRA, resume ACTEMRA at every other week and increase frequency to every week as clinically appropriate
Less than 50,000	Discontinue ACTEMRA	Discontinue ACTEMRA

Polyarticular and Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis

Dose reduction of ACTEMRA has not been studied in the PJIA and SJIA populations. Dose interruptions of ACTEMRA are recommended for liver enzyme abnormalities, low neutrophil counts, and low platelet counts in patients with PJIA and SJIA at levels similar to what is outlined above for patients with RA and GCA. If appropriate, dose modify or stop concomitant methotrexate and/or other medications and hold ACTEMRA dosing until the clinical situation has been evaluated. In PJIA and SJIA the decision to discontinue ACTEMRA for a laboratory abnormality should be based upon the medical assessment of the individual patient.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Intravenous Infusion
Injection: 80 mg/4 mL, 200 mg/10 mL, 400 mg/20 mL as a clear, colorless to pale yellow solution in 20 mg/mL single-dose vials for further dilution prior to intravenous infusion.

Subcutaneous Injection
Injection: 162 mg/0.9 mL clear, colorless to slightly yellowish solution in a single-dose prefilled syringe or single-dose prefilled ACTPen® autoinjector.

4 CONTRAINDICATIONS

ACTEMRA is contraindicated in patients with known hypersensitivity to ACTEMRA *[see Warnings and Precautions (5.6)]*.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Serious Infections

Serious and sometimes fatal infections due to bacterial, mycobacterial, invasive fungal, viral, protozoal, or other opportunistic pathogens have been reported in patients receiving immunosuppressive agents including ACTEMRA. The most common serious infections included pneumonia, urinary tract infection, cellulitis, herpes zoster, gastroenteritis, diverticulitis, sepsis and bacterial arthritis *[see Adverse Reactions (6.1)]*. Among opportunistic infections, tuberculosis, cryptococcus, aspergillosis, candidiasis, and pneumocystosis were reported with ACTEMRA. Other serious infections, not reported in clinical studies, may also occur (e.g., histoplasmosis, coccidioidomycosis, listeriosis). Patients have presented with disseminated rather than localized disease, and were often taking concomitant immunosuppressants such as methotrexate or corticosteroids which in addition to rheumatoid arthritis may predispose them to infections.

Do not administer ACTEMRA in patients with an active infection, including localized infections. The risks and benefits of treatment should be considered prior to initiating ACTEMRA in patients:

- with chronic or recurrent infection;
- who have been exposed to tuberculosis;
- with a history of serious or an opportunistic infection;
- who have resided or traveled in areas of endemic tuberculosis or endemic mycoses; or
- with underlying conditions that may predispose them to infection.

Closely monitor patients for the development of signs and symptoms of infection during and after treatment with ACTEMRA, as signs and symptoms of acute inflammation may be lessened due to suppression of the acute phase reactants *[see Dosage and Administration (2.8), Adverse Reactions (6.1), and Patient Counseling Information (17)]*.

Hold ACTEMRA if a patient develops a serious infection, an opportunistic infection, or sepsis. A patient who develops a new infection during treatment with ACTEMRA should undergo a prompt and complete diagnostic workup appropriate for an immunocompromised patient, initiate appropriate antimicrobial therapy, and closely monitor the patient.

COVID-19

In patients with COVID-19, monitor for signs and symptoms of new infections during and after treatment with ACTEMRA. There is limited information regarding the use of ACTEMRA in patients with COVID-19 and concomitant active serious infections. The risks and benefits of treatment with ACTEMRA in COVID-19 patients with other concurrent infections should be considered.

Tuberculosis

Evaluate patients for tuberculosis risk factors and test for latent infection prior to initiating ACTEMRA. In patients with COVID-19, testing for latent infection is not necessary prior to initiating treatment with ACTEMRA.

Consider anti-tuberculosis therapy prior to initiation of ACTEMRA in patients with a past history of latent or active tuberculosis in whom an adequate course of treatment cannot be confirmed, and for patients with a negative test for latent tuberculosis but having risk factors for tuberculosis infection. Consultation with a physician with expertise in the treatment of tuberculosis is recommended to aid in the decision whether initiating anti-tuberculosis therapy is appropriate for an individual patient.

Closely monitor patients for the development of signs and symptoms of tuberculosis including patients who tested negative for latent tuberculosis infection prior to initiating therapy.

The incidence of tuberculosis in worldwide clinical development programs is 0.1%. Patients with latent tuberculosis should be treated with standard antimycobacterial therapy before initiating ACTEMRA.

Viral Reactivation

Viral reactivation has been reported with immunosuppressive biologic therapies and cases of herpes zoster exacerbation were observed in clinical studies with ACTEMRA. No cases of Hepatitis B reactivation were observed in the trials; however patients who screened positive for hepatitis were excluded.

5.2 Gastrointestinal Perforations

Events of gastrointestinal perforation have been reported in clinical trials, primarily as complications of diverticulitis in patients treated with ACTEMRA. Use ACTEMRA with caution in patients who may be at increased risk for gastrointestinal perforation. Promptly evaluate patients presenting with fever, new onset abdominal symptoms, and a change in bowel habits for early identification of gastrointestinal perforation *[see Adverse Reactions (6.1)]*.

5.3 Hepatotoxicity

Serious cases of hepatic injury have been observed in patients taking intravenous or subcutaneous ACTEMRA. Some of these cases have resulted in liver transplant or death. Time to onset for cases ranged from months to years after treatment initiation with tocilizumab. While most cases presented with marked elevations of transaminases (> 5 times ULN), some cases presented with signs or symptoms of liver dysfunction and only mildly elevated transaminases.

During randomized controlled studies, treatment with ACTEMRA was associated with a higher incidence of transaminase elevations *[see Adverse Reactions (6.1, 6.2, 6.6, 6.8)]*. Increased frequency and magnitude of these elevations was observed when potentially hepatotoxic drugs (e.g., MTX) were used in combination with ACTEMRA.

For RA, GCA and SSc-ILD patients, obtain a liver test panel (serum alanine aminotransferase [ALT], aspartate aminotransferase [AST], alkaline phosphatase, and total bilirubin) before initiating ACTEMRA, every 4 to 8 weeks after start of therapy for the first 6 months of treatment and every 3 months thereafter. It is not recommended to initiate ACTEMRA treatment in RA, GCA or SSc-ILD patients with elevated transaminases ALT or AST greater than 1.5x ULN. In patients who develop elevated ALT or AST greater than 5x ULN, discontinue ACTEMRA. For recommended modifications based upon increase in transaminases *see Dosage and Administration (2.11)*.

Patients hospitalized with COVID-19 may have elevated ALT or AST levels. Multi-organ failure with involvement of the liver is recognized as a complication of severe COVID-19. The decision to administer ACTEMRA should balance the potential benefit of treating COVID-19 against the potential risks of acute treatment with ACTEMRA. It is not recommended to initiate ACTEMRA treatment in COVID-19 patients with elevated ALT or AST above 10 x ULN. Monitor ALT and AST during treatment.

Measure liver tests promptly in patients who report symptoms that may indicate liver injury, such as fatigue, anorexia, right upper abdominal discomfort, dark urine or jaundice. In this clinical context, if the patient is found to have abnormal liver tests (e.g., ALT greater than three times the upper limit of the reference range, serum total bilirubin greater than two times the upper limit of the reference range), ACTEMRA treatment should be interrupted and investigation done to establish the probable cause. ACTEMRA should only be restarted in patients with another explanation for the liver test abnormalities after normalization of the liver tests.

A similar pattern of liver enzyme elevation is noted with ACTEMRA treatment in the PJIA and SJIA populations. Monitor liver test panel at the time of the second administration and thereafter every 4 to 8 weeks for PJIA and every 2 to 4 weeks for SJIA.

5.4 Changes in Laboratory Parameters

Patients with Rheumatoid Arthritis, Giant Cell Arteritis, Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease and Coronavirus Disease 2019

Neutropenia

Treatment with ACTEMRA was associated with a higher incidence of neutropenia. Infections have been uncommonly reported in association with treatment-related neutropenia in long-term extension studies and postmarketing clinical experience.

- It is not recommended to initiate ACTEMRA treatment in RA, GCA and SSc-ILD patients with a low neutrophil count, i.e., absolute neutrophil count (ANC) less than 2000 per mm^3. In patients who develop an absolute neutrophil count less than 500 per mm^3 treatment is not recommended.
- Monitor neutrophils 4 to 8 weeks after start of therapy and every 3 months thereafter *[see Clinical Pharmacology (12.2)]*. For recommended modifications based on ANC results *see Dosage and Administration (2.11)*.
- It is not recommended to initiate ACTEMRA treatment in COVID-19 patients with an ANC less than 1000 per mm^3. Neutrophils should be monitored.

Thrombocytopenia

Treatment with ACTEMRA was associated with a reduction in platelet counts. Treatment-related reduction in platelets was not associated with serious bleeding events in clinical trials *[see Adverse Reactions (6.1, 6.2)]*.

- It is not recommended to initiate ACTEMRA treatment in RA, GCA and SSc-ILD patients with a platelet count below 100,000 per mm^3. In patients who develop a platelet count less than 50,000 per mm^3 treatment is not recommended.
- Monitor platelets 4 to 8 weeks after start of therapy and every 3 months thereafter. For recommended modifications based on platelet counts *see Dosage and Administration (2.11)*.
- In COVID-19 patients with a platelet count less than 50,000 per mm^3, treatment is not recommended. Platelets should be monitored.

Elevated Liver Enzymes

Refer to 5.3 Hepatotoxicity. For recommended modifications *[see Dosage and Administration (2.11)]*

Lipid Abnormalities

Treatment with ACTEMRA was associated with increases in lipid parameters such as total cholesterol, triglycerides, LDL cholesterol, and/or HDL cholesterol *[see Adverse Reactions (6.1, 6.2)]*.

- Assess lipid parameters approximately 4 to 8 weeks following initiation of ACTEMRA therapy.
- Subsequently, manage patients according to clinical guidelines [e.g., National Cholesterol Educational Program (NCEP)] for the management of hyperlipidemia.

Patients with Polyarticular and Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis

A similar pattern of liver enzyme elevation, low neutrophil count, low platelet count and lipid elevations is noted with ACTEMRA treatment in the PJIA and SJIA populations. Monitor neutrophils, platelets, ALT and AST at the time of the second administration and thereafter every 4 to 8 weeks for PJIA and every 2 to 4 weeks for SJIA. Monitor lipids as above for approved adult indications *[see Dosage and Administration (2.11)]*.

5.5 Immunosuppression

The impact of treatment with ACTEMRA on the development of malignancies is not known but malignancies were observed in clinical studies *[see Adverse Reactions (6.1)]*. ACTEMRA is an immunosuppressant, and treatment with immunosuppressants may result in an increased risk of malignancies.

5.6 Hypersensitivity Reactions, Including Anaphylaxis

Hypersensitivity reactions, including anaphylaxis, have been reported in association with ACTEMRA and anaphylactic events with a fatal outcome have been reported with intravenous infusion of ACTEMRA. Anaphylaxis and other hypersensitivity reactions that required treatment discontinuation were reported in 0.1% (3 out of 2644) of patients in the 6-month controlled trials of intravenous ACTEMRA, 0.2% (8 out of 4009) of patients in the intravenous all-exposure RA population, 0.7% (8 out of 1068) in the subcutaneous 6-month controlled RA trials, and in 0.7% (10 out of 1465) of patients in the subcutaneous all-exposure population. In the SJIA controlled trial with intravenous ACTEMRA, 1 out of 112 patients (0.9%) experienced hypersensitivity reactions that required treatment discontinuation. In the PJIA controlled trial with intravenous ACTEMRA, 0 out of 188 patients (0%) in the ACTEMRA all-exposure population experienced hypersensitivity reactions that required treatment discontinuation. Reactions that required treatment discontinuation included generalized erythema, rash, and urticaria. Injection site reactions were categorized separately *[see Adverse Reactions (6)]*.

In the postmarketing setting, events of hypersensitivity reactions, including anaphylaxis and death have occurred in patients treated with a range of doses of intravenous ACTEMRA, with or without concomitant therapies. Events have occurred in patients who received premedication. Hypersensitivity, including anaphylaxis events, have occurred both with and without previous hypersensitivity reactions and as early as the first infusion of ACTEMRA *[see Adverse Reactions (6.12)]*. In addition, serious cutaneous reactions, including

Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS), have been reported in patients with autoinflammatory conditions treated with ACTEMRA.

ACTEMRA for intravenous use should only be infused by a healthcare professional with appropriate medical support to manage anaphylaxis. For ACTEMRA subcutaneous injection, advise patients to seek immediate medical attention if they experience any symptoms of a hypersensitivity reaction. If a hypersensitivity reaction occurs, immediately discontinue ACTEMRA, treat promptly and monitor until signs and symptoms resolve.

5.7 Demyelinating Disorders

The impact of treatment with ACTEMRA on demyelinating disorders is not known, but multiple sclerosis and chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy were reported rarely in RA clinical studies. Monitor patients for signs and symptoms potentially indicative of demyelinating disorders. Prescribers should exercise caution in considering the use of ACTEMRA in patients with preexisting or recent onset demyelinating disorders.

5.8 Active Hepatic Disease and Hepatic Impairment

Treatment with ACTEMRA is not recommended in patients with active hepatic disease or hepatic impairment *[see Adverse Reactions (6.1), Use in Specific Populations (8.6)]*.

5.9 Vaccinations

Avoid use of live vaccines concurrently with ACTEMRA as clinical safety has not been established. No data are available on the secondary transmission of infection from persons receiving live vaccines to patients receiving ACTEMRA.

No data are available on the effectiveness of vaccination in patients receiving ACTEMRA. Because IL-6 inhibition may interfere with the normal immune response to new antigens, it is recommended that all patients, particularly pediatric or elderly patients, if possible, be brought up to date with all immunizations in agreement with current immunization guidelines prior to initiating ACTEMRA therapy. The interval between live vaccinations and initiation of ACTEMRA therapy should be in accordance with current vaccination guidelines regarding immunosuppressive agents.

6 ADVERSE REACTIONS

The following serious adverse reactions are described elsewhere in labeling:

- Serious Infections *[see Warnings and Precautions (5.1)]*
- Gastrointestinal Perforations *[see Warnings and Precautions (5.2)]*
- Laboratory Parameters *[see Warnings and Precautions (5.4)]*
- Immunosuppression *[see Warnings and Precautions (5.5)]*
- Hypersensitivity Reactions, Including Anaphylaxis *[see Warnings and Precautions (5.6)]*
- Demyelinating Disorders *[see Warnings and Precautions (5.7)]*
- Active Hepatic Disease and Hepatic Impairment *[see Warnings and Precautions (5.8)]*

Because clinical studies are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical studies of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical studies of another drug and may not predict the rates observed in a broader patient population in clinical practice.

6.1 Clinical Trials Experience in Rheumatoid Arthritis Patients Treated with Intravenous ACTEMRA (ACTEMRA-IV)

The ACTEMRA-IV data in rheumatoid arthritis (RA) includes 5 double-blind, controlled, multicenter studies. In these studies, patients received doses of ACTEMRA-IV 8 mg per kg monotherapy (288 patients), ACTEMRA-IV 8 mg per kg in combination with DMARDs (including methotrexate) (1582 patients), or ACTEMRA-IV 4 mg per kg in combination with methotrexate (774 patients).

The all exposure population includes all patients in registration studies who received at least one dose of ACTEMRA-IV. Of the 4009 patients in this population, 3577 received treatment for at least 6 months, 3309 for at least one year; 2954 received treatment for at least 2 years and 2189 for 3 years.

All patients in these studies had moderately to severely active rheumatoid arthritis. The study population had a mean age of 52 years, 82% were female and 74% were Caucasian.

The most common serious adverse reactions were serious infections *[see Warnings and Precautions (5.1)]*. The most commonly reported adverse reactions in controlled studies up to 24 weeks (occurring in at least 5% of patients treated with ACTEMRA-IV monotherapy or in combination with DMARDs) were upper respiratory tract infections, nasopharyngitis, headache, hypertension and increased ALT.

The proportion of patients who discontinued treatment due to any adverse reactions during the double-blind, placebo-controlled studies was 5% for patients taking ACTEMRA-IV and 3% for placebo-treated patients. The most common adverse reactions that required discontinuation of ACTEMRA-IV were increased hepatic transaminase values (per protocol requirement) and serious infections.

Overall Infections

In the 24 week, controlled clinical studies, the rate of infections in the ACTEMRA-IV monotherapy group was 119 events per 100 patient-years and was similar in the methotrexate monotherapy group. The rate of infections in the 4 mg per kg and 8 mg per kg ACTEMRA-IV plus DMARD group was 133 and 127 events per 100 patient-years, respectively, compared to 112 events per 100 patient-years in the placebo plus DMARD group. The most commonly reported infections (5% to 8% of patients) were upper respiratory tract infections and nasopharyngitis.

The overall rate of infections with ACTEMRA-IV in the all exposure population remained consistent with rates in the controlled periods of the studies.

Serious Infections

In the 24 week, controlled clinical studies, the rate of serious infections in the ACTEMRA-IV monotherapy group was 3.6 per 100 patient-years compared to 1.5 per 100 patient-years in the methotrexate group. The rate of serious infections in the 4 mg per kg and 8 mg per kg ACTEMRA-IV plus DMARD group was 4.4 and 5.3 events per 100 patient-years, respectively, compared to 3.9 events per 100 patient-years in the placebo plus DMARD group.

In the all-exposure population, the overall rate of serious infections remained consistent with rates in the controlled periods of the studies. The most common serious infections included pneumonia, urinary tract infection, cellulitis, herpes zoster, gastroenteritis, diverticulitis, sepsis and bacterial arthritis. Cases of opportunistic infections have been reported *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.

In the cardiovascular outcomes Study WA25204, the rate of serious infections in the ACTEMRA 8 mg/kg IV every 4 weeks group, with or without DMARD, was 4.5 per 100 patient-years, and the rate in the etanercept 50 mg weekly SC group, with or without DMARD, was 3.2 per 100 patient-years *[see Clinical Studies (14.1)]*.

Gastrointestinal Perforations

During the 24 week, controlled clinical trials, the overall rate of gastrointestinal perforation was 0.26 events per 100 patient-years with ACTEMRA-IV therapy.

In the all-exposure population, the overall rate of gastrointestinal perforation remained consistent with rates in the controlled periods of the studies. Reports of gastrointestinal perforation were primarily reported as complications of diverticulitis including generalized purulent peritonitis, lower GI perforation, fistula and abscess. Most patients who developed gastrointestinal perforations were taking concomitant nonsteroidal anti-inflammatory medications (NSAIDs), corticosteroids, or methotrexate *[see Warnings and Precautions (5.2)]*. The relative contribution of these concomitant medications versus ACTEMRA-IV to the development of GI perforations is not known.

Infusion Reactions

In the 24 week, controlled clinical studies, adverse events associated with the infusion (occurring during or within 24 hours of the start of infusion) were reported in 8% and 7% of patients in the 4 mg per kg and 8 mg per kg ACTEMRA-IV plus DMARD group, respectively, compared to 5% of patients in the placebo plus DMARD group. The most frequently reported event on the 4 mg per kg and 8 mg per kg dose during the infusion was hypertension (1% for both doses), while the most frequently reported event occurring within 24 hours of finishing an infusion were headache (1% for both doses) and skin reactions (1% for both doses), including rash, pruritus and urticaria. These events were not treatment limiting.

Anaphylaxis

Hypersensitivity reactions requiring treatment discontinuation, including anaphylaxis, associated with ACTEMRA-IV were reported in 0.1% (3 out of 2644) in the 24 week, controlled trials and in 0.2% (8 out of 4009) in the all-exposure population. These reactions were generally observed during the second to fourth infusion of ACTEMRA-IV. Appropriate medical treatment should be available for immediate use in the event of a serious hypersensitivity reaction *[see Warnings and Precautions (5.6)]*.

Laboratory Abnormalities

Neutropenia

In the 24 week, controlled clinical studies, decreases in neutrophil counts below 1000 per mm^3 occurred in 1.8% and 3.4% of patients in the 4 mg per kg and 8 mg per kg ACTEMRA-IV plus DMARD group, respectively, compared to 0.1% of patients in the placebo plus DMARD group. Approximately half of the instances of ANC below 1000 per mm^3 occurred within 8 weeks of starting therapy. Decreases in neutrophil counts below 500 per mm^3 occurred in 0.4% and 0.3% of patients in the 4 mg per kg and 8 mg per kg ACTEMRA-IV plus DMARD, respectively, compared to 0.1% of patients in the placebo plus DMARD group. There was no clear relationship between decreases in neutrophils below 1000 per mm^3 and the occurrence of serious infections.

In the all-exposure population, the pattern and incidence of decreases in neutrophil counts remained consistent with what was seen in the 24 week controlled clinical studies *[see Warnings and Precautions (5.4)]*.

Thrombocytopenia

In the 24 week, controlled clinical studies, decreases in platelet counts below 100,000 per mm^3 occurred in 1.3% and 1.7% of patients on 4 mg per kg and 8 mg per kg ACTEMRA-IV plus DMARD, respectively, compared to 0.5% of patients on placebo plus DMARD, without associated bleeding events.

In the all-exposure population, the pattern and incidence of decreases in platelet counts remained consistent with what was seen in the 24 week controlled clinical studies *[see Warnings and Precautions (5.4)]*.

Elevated Liver Enzymes

Liver enzyme abnormalities are summarized in **Table 1**. In patients experiencing liver enzyme elevation, modification of treatment regimen, such as reduction in the dose of concomitant DMARD, interruption of ACTEMRA-IV, or reduction in ACTEMRA-IV dose, resulted in decrease or normalization of liver enzymes *[see Dosage and Administration (2.11)]*. These elevations were not associated with clinically relevant increases in direct bilirubin, nor were they associated with clinical evidence of hepatitis or hepatic insufficiency *[see Warnings and Precautions (5.3, 5.4)]*.

Table 1 Incidence of Liver Enzyme Abnormalities in the 24 Week Controlled Period of Studies I to V*

	ACTEMRA 8 mg per kg MONOTHERAPY N = 288 (%)	**Methotrexate N = 284 (%)**	**ACTEMRA 4 mg per kg + DMARDs N = 774 (%)**	**ACTEMRA 8 mg per kg + DMARDs N = 1582 (%)**	**Placebo + DMARDs N = 1170 (%)**
AST (U/L)					
> ULN to 3x ULN	22	26	34	41	17
> 3x ULN to 5x ULN	0.3	2	1	2	0.3
> 5x ULN	0.7	0.4	0.1	0.2	< 0.1
ALT (U/L)					
> ULN to 3x ULN	36	33	45	48	23
> 3x ULN to 5x ULN	1	4	5	5	1
> 5x ULN	0.7	1	1.3	1.5	0.3

ULN = Upper Limit of Normal
*For a description of these studies, see Section 14, Clinical Studies.

In the all-exposure population, the elevations in ALT and AST remained consistent with what was seen in the 24 week, controlled clinical trials.

In Study WA25204, of the 1538 patients with moderate to severe RA *[see Clinical Studies (14.1)]* and treated with tocilizumab, elevations in ALT or AST >3 x ULN occurred in 5.3% and 2.2% patients, respectively. One serious event of drug induced hepatitis with hyperbilirubinemia was reported in association with tocilizumab.

Lipids

Elevations in lipid parameters (total cholesterol, LDL, HDL, triglycerides) were first assessed at 6 weeks following initiation of ACTEMRA-IV in the controlled 24 week clinical trials. Increases were observed at this time point and remained stable thereafter. Increases in triglycerides to levels above 500 mg per dL were rarely observed. Changes in other lipid parameters from baseline to week 24 were evaluated and are summarized below:

- Mean LDL increased by 13 mg per dL in the ACTEMRA 4 mg per kg+DMARD arm, 20 mg per dL in the ACTEMRA 8 mg per kg+DMARD, and 25 mg per dL in ACTEMRA 8 mg per kg monotherapy.
- Mean HDL increased by 3 mg per dL in the ACTEMRA 4 mg per kg+DMARD arm, 5 mg per dL in the ACTEMRA 8 mg per kg+DMARD, and 4 mg per dL in ACTEMRA 8 mg per kg monotherapy.
- Mean LDL/HDL ratio increased by an average of 0.14 in the ACTEMRA 4 mg per kg+DMARD arm, 0.15 in the ACTEMRA 8 mg per kg+DMARD, and 0.26 in ACTEMRA 8 mg per kg monotherapy.
- ApoB/ApoA1 ratios were essentially unchanged in ACTEMRA-treated patients.

Elevated lipids responded to lipid lowering agents.

In the all-exposure population, the elevations in lipid parameters remained consistent with what was seen in the 24 week, controlled clinical trials.

Immunogenicity

As with all therapeutic proteins, there is potential for immunogenicity. The detection of antibody formation is highly dependent on the sensitivity and specificity of the assay. Additionally, the observed incidence of antibody (including neutralizing antibody) positivity in an assay may be influenced by several factors including assay methodology, sample handling, timing of sample collection, concomitant medications, and underlying disease. For these reasons, comparison of the incidence of antibodies to tocilizumab in the studies described below with the incidence of antibodies in other studies or to other products may be misleading.

In the 24 week, controlled clinical studies, a total of 2876 patients have been tested for anti-tocilizumab antibodies. Forty-six patients (2%) developed positive anti-tocilizumab antibodies, of whom 5 had an associated, medically significant, hypersensitivity reaction leading to withdrawal. Thirty patients (1%) developed neutralizing antibodies.

Malignancies

During the 24 week, controlled period of the studies, 15 malignancies were diagnosed in patients receiving ACTEMRA-IV, compared to 8 malignancies in patients in the control groups. Exposure-adjusted incidence was similar in the ACTEMRA-IV groups (1.32 events per 100 patient-years) and in the placebo plus DMARD group (1.37 events per 100 patient-years).

In the all-exposure population, the rate of malignancies remained consistent with the rate observed in the 24 week, controlled period *[see Warnings and Precautions (5.5)]*.

Other Adverse Reactions

Adverse reactions occurring in 2% or more of patients on 4 or 8 mg per kg ACTEMRA-IV plus DMARD and at least 1% greater than that observed in patients on placebo plus DMARD are summarized in **Table 2.**

Table 2 Adverse Reactions Occurring in at Least 2% or More of Patients on 4 or 8 mg per kg ACTEMRA plus DMARD and at Least 1% Greater Than That Observed in Patients on Placebo plus DMARD

24 Week Phase 3 Controlled Study Population					
Preferred Term	**ACTEMRA 8 mg per kg MONOTHERAPY N = 288 (%)**	**Methotrexate N = 284 (%)**	**ACTEMRA 4 mg per kg + DMARDs N = 774 (%)**	**ACTEMRA 8 mg per kg + DMARDs N = 1582 (%)**	**Placebo + DMARDs N = 1170 (%)**
Upper Respiratory Tract Infection	7	5	6	8	6
Nasopharyngitis	7	6	4	6	4
Headache	7	2	6	5	3
Hypertension	6	2	4	4	3
ALT increased	6	4	3	3	1
Dizziness	3	1	2	3	2
Bronchitis	3	2	4	3	3
Rash	2	1	4	3	1
Mouth Ulceration	2	2	1	2	1
Abdominal Pain Upper	2	2	3	3	2

Gastritis	1	2	1	2	1
Transaminase increased	1	5	2	2	1

Other infrequent and medically relevant adverse reactions occurring at an incidence less than 2% in rheumatoid arthritis patients treated with ACTEMRA-IV in controlled trials were:

Infections and Infestations: oral herpes simplex
Gastrointestinal disorders: stomatitis, gastric ulcer
Investigations: weight increased, total bilirubin increased
Blood and lymphatic system disorders: leukopenia
General disorders and administration site conditions: edema peripheral
Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders: dyspnea, cough
Eye disorders: conjunctivitis
Renal disorders: nephrolithiasis
Endocrine disorders: hypothyroidism

6.2 Clinical Trials Experience in Rheumatoid Arthritis Patients Treated with Subcutaneous ACTEMRA (ACTEMRA-SC)

The ACTEMRA-SC data in rheumatoid arthritis (RA) includes 2 double-blind, controlled, multicenter studies. Study SC-I was a non-inferiority study that compared the efficacy and safety of tocilizumab 162 mg administered every week subcutaneously and 8 mg/kg intravenously every four weeks in 1262 adult subjects with rheumatoid arthritis. Study SC-II was a placebo controlled superiority study that evaluated the safety and efficacy of tocilizumab 162 mg administered every other week subcutaneously or placebo in 656 patients. All patients in both studies received background non-biologic DMARDs.

The safety observed for ACTEMRA-SC administered subcutaneously was consistent with the known safety profile of intravenous ACTEMRA, with the exception of injection site reactions (ISRs), which were more common with ACTEMRA-SC compared with placebo SC injections (IV arm).

Injection Site Reactions

In the 6-month control period, in SC-I, the frequency of ISRs was 10.1% (64/631) and 2.4% (15/631) for the weekly ACTEMRA-SC and placebo SC (IV-arm) groups, respectively. In SC-II, the frequency of ISRs was 7.1% (31/437) and 4.1% (9/218) for the every other week ACTEMRA-SC and placebo groups, respectively. These ISRs (including erythema, pruritus, pain and hematoma) were mild to moderate in severity. The majority resolved without any treatment and none necessitated drug discontinuation.

Immunogenicity

In the 6-month control period in SC-I, 0.8% (5/625) in the ACTEMRA-SC arm and 0.8% (5/627) in the IV arm developed anti-tocilizumab antibodies; of these, all developed neutralizing antibodies. In SC-II, 1.6% (7/434) in the ACTEMRA-SC arm compared with 1.4 % (3/217) in the placebo arm developed anti- tocilizumab antibodies; of these, 1.4% (6/434) in the ACTEMRA-SC arm and 0.5% (1/217) in the placebo arm also developed neutralizing antibodies.

A total of 1454 (>99%) patients who received ACTEMRA-SC in the all exposure group have been tested for anti-tocilizumab antibodies. Thirteen patients (0.9%) developed anti-tocilizumab antibodies, and, of these, 12 patients (0.8%) developed neutralizing antibodies.

The rate is consistent with previous intravenous experience. No correlation of antibody development to adverse events or loss of clinical response was observed.

Laboratory Abnormalities
Neutropenia

During routine laboratory monitoring in the 6-month controlled clinical trials, a decrease in neutrophil count below 1×10^9/L occurred in 2.9% and 3.7% of patients receiving ACTEMRA-SC weekly and every other week, respectively.

There was no clear relationship between decreases in neutrophils below 1 x 10^9/L and the occurrence of serious infections.

Thrombocytopenia

During routine laboratory monitoring in the ACTEMRA-SC 6-month controlled clinical trials, none of the patients had a decrease in platelet count to ≤50,000/mm^3.

Elevated Liver Enzymes

During routine laboratory monitoring in the 6-month controlled clinical trials, elevation in ALT or AST ≥3 x ULN occurred in 6.5% and 1.4% of patients, respectively, receiving ACTEMRA-SC weekly and 3.4% and 0.7% receiving ACTEMRA-SC every other week.

Lipid Parameters Elevations

During routine laboratory monitoring in the ACTEMRA-SC 6-month clinical trials, 19% of patients dosed weekly and 19.6% of patients dosed every other week and 10.2% of patients on placebo experienced sustained elevations in total cholesterol > 6.2 mmol/l (240 mg/dL), with 9%, 10.4% and 5.1% experiencing a sustained increase in LDL to 4.1 mmol/l (160 mg/dL) receiving ACTEMRA-SC weekly, every other week and placebo, respectively.

6.3 Clinical Trials Experience in Giant Cell Arteritis Patients Treated with Subcutaneous ACTEMRA (ACTEMRA-SC)

The safety of subcutaneous ACTEMRA (tocilizumab) has been studied in one Phase III study (WA28119) with 251 GCA patients. The total patient years duration in the ACTEMRA-SC GCA all exposure population was 138.5 patient years during the 12-month double blind, placebo-controlled phase of the study. The overall safety profile observed in the ACTEMRA-SC treatment groups was generally consistent with the known safety profile of ACTEMRA. There was an overall higher incidence of infections in GCA patients relative to RA patients. The rate of infection/serious infection events was 200.2/9.7 events per 100 patient years in the ACTEMRA-SC weekly group and 160.2/4.4 events per 100 patient years in the ACTEMRA-SC every other week group as compared to 156.0/4.2 events per 100 patient years in the placebo + 26 week prednisone taper and 210.2/12.5 events per 100 patient years in the placebo + 52 week taper groups.

6.4 Clinical Trials Experience in Giant Cell Arteritis Patients Treated With Intravenous ACTEMRA (ACTEMRA-IV)

The safety of ACTEMRA-IV was studied in an open label PK-PD and safety study in 24 patients with GCA who were in remission on ACTEMRA-IV at time of enrollment. Patients received ACTEMRA 7 mg/kg every 4 weeks for 20 weeks, followed by 6 mg/kg every 4 weeks for 20 weeks. The total patient years exposure to treatment was 17.5 years. The overall safety profile observed for ACTEMRA administered intravenously in GCA patients was consistent with the known safety profile of ACTEMRA.

6.5 Clinical Trials Experience in Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease Patients Treated with Subcutaneous ACTEMRA (ACTEMRA-SC)

The safety of subcutaneous ACTEMRA was evaluated in two double-blind, placebo-controlled, multicenter studies (WA29767 and WA27788). In the Phase 3 Study WA29767, 212 patients with SSc were randomized to

tocilizumab 162 mg administered every week subcutaneously or placebo for 48 weeks, followed by open-label tocilizumab 162 mg administered subcutaneously every week for another 48 weeks. In the Phase 2/3 Study WA27788, 87 patients were randomized to tocilizumab 162 mg administered every week subcutaneously or placebo for 48 weeks, followed by open-label tocilizumab 162 mg administered subcutaneously every week for another 48 weeks.

The safety profile for ACTEMRA through week 48 in WA29767 was comparable for SSc-ILD and SSc patients overall, and in both studies was consistent with the known safety profile of ACTEMRA.

Immunogenicity

In the two clinical studies, WA29767 and WA27788, the incidence of treatment-induced anti-TCZ antibodies at week 96 was low (3 out of 169 patients, 1.8%). These anti-drug antibodies were of neutralizing potential, and none of the patients experienced hypersensitivity reactions.

6.6 Clinical Trials Experience in Polyarticular Juvenile Idiopathic Arthritis Patients Treated With Intravenous ACTEMRA (ACTEMRA-IV)

The safety of ACTEMRA-IV was studied in 188 pediatric patients 2 to 17 years of age with PJIA who had an inadequate clinical response or were intolerant to methotrexate. The total patient exposure in the ACTEMRA-IV all exposure population (defined as patients who received at least one dose of ACTEMRA-IV) was 184.4 patient years. At baseline, approximately half of the patients were taking oral corticosteroids and almost 80% were taking methotrexate. In general, the types of adverse drug reactions in patients with PJIA were consistent with those seen in RA and SJIA patients *[see Adverse Reactions (6.1 and 6.8)]*.

Infections

The rate of infections in the ACTEMRA-IV all exposure population was 163.7 per 100 patient years. The most common events observed were nasopharyngitis and upper respiratory tract infections. The rate of serious infections was numerically higher in patients weighing less than 30 kg treated with 10 mg/kg tocilizumab (12.2 per 100 patient years) compared to patients weighing at or above 30 kg, treated with 8 mg/kg tocilizumab (4.0 per 100 patient years). The incidence of infections leading to dose interruptions was also numerically higher in patients weighing less than 30 kg treated with 10 mg/kg tocilizumab (21%) compared to patients weighing at or above 30 kg, treated with 8 mg/kg tocilizumab (8%).

Infusion Reactions

In PJIA patients, infusion-related reactions are defined as all events occurring during or within 24 hours of an infusion. In the ACTEMRA-IV all exposure population, 11 patients (6%) experienced an event during the infusion, and 38 patients (20.2%) experienced an event within 24 hours of an infusion. The most common events occurring during infusion were headache, nausea and hypotension, and occurring within 24 hours of infusion were dizziness and hypotension. In general, the adverse drug reactions observed during or within 24 hours of an infusion were similar in nature to those seen in RA and SJIA patients *[see Adverse Reactions (6.1 and 6.8)]*.

No clinically significant hypersensitivity reactions associated with tocilizumab and requiring treatment discontinuation were reported.

Immunogenicity

One patient, in the 10 mg/kg less than 30 kg group, developed positive anti-tocilizumab antibodies without developing a hypersensitivity reaction and subsequently withdrew from the study.

Laboratory Abnormalities

Neutropenia

During routine laboratory monitoring in the ACTEMRA-IV all exposure population, a decrease in neutrophil counts below 1×10^9 per L occurred in 3.7% of patients.

There was no clear relationship between decreases in neutrophils below 1 x 10^9 per L and the occurrence of serious infections.

Thrombocytopenia

During routine laboratory monitoring in the ACTEMRA-IV all exposure population, 1% of patients had a decrease in platelet count at or less than 50,000 per mm^3 without associated bleeding events.

Elevated Liver Enzymes

During routine laboratory monitoring in the ACTEMRA-IV all exposure population, elevation in ALT or AST at or greater than 3 x ULN occurred in 4% and less than 1% of patients, respectively.

Lipids

During routine laboratory monitoring in the tocilizumab all exposure population, elevation in total cholesterol greater than 1.5-2 x ULN occurred in one patient (0.5%) and elevation in LDL greater than 1.5-2 x ULN occurred in one patient (0.5%).

6.7 Clinical Trials Experience in Polyarticular Juvenile Idiopathic Arthritis Patients Treated With Subcutaneous ACTEMRA (ACTEMRA-SC)

The safety of ACTEMRA-SC was studied in 52 pediatric patients 1 to 17 years of age with PJIA who had an inadequate clinical response or were intolerant to methotrexate. The total patient exposure in the PJIA ACTEMRA-SC population (defined as patients who received at least one dose of ACTEMRA-SC and accounting for treatment discontinuation) was 49.5 patient years. In general, the safety observed for ACTEMRA administered subcutaneously was consistent with the known safety profile of intravenous ACTEMRA, with the exception of injection site reactions (ISRs), and neutropenia.

Injection Site Reactions

During the 1-year study, a frequency of 28.8% (15/52) ISRs was observed in ACTEMRA-SC treated PJIA patients. These ISRs occurred in a greater proportion of patients at or above 30 kg (44.0%) compared with patients below 30 kg (14.8%). All ISRs were mild in severity and none of the ISRs required patient withdrawal from treatment or dose interruption. A higher frequency of ISRs was observed in ACTEMRA-SC treated PJIA patients compared to what was seen in adult RA or GCA patients *[see Adverse Reactions (6.2 and 6.3)]*.

Immunogenicity

Three patients, 1 patient below 30 kg and 2 patients at or above 30 kg, developed positive anti-tocilizumab antibodies with neutralizing potential without developing a serious or clinically significant hypersensitivity reaction. One patient subsequently withdrew from the study.

Neutropenia

During routine laboratory monitoring in the ACTEMRA-SC all exposure population, a decrease in neutrophil counts below 1×10^9 per L occurred in 15.4% of patients, and was more frequently observed in the patients less than 30 kg (25.9%) compared to patients at or above 30 kg (4.0%). There was no clear relationship between decreases in neutrophils below 1 x 10^9 per L and the occurrence of serious infections.

6.8 Clinical Trials Experience in Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis Patients Treated with Intravenous ACTEMRA (ACTEMRA-IV)

The data described below reflect exposure to ACTEMRA-IV in one randomized, double-blind, placebo-controlled trial of 112 pediatric patients with SJIA 2 to 17 years of age who had an inadequate clinical response to nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) or corticosteroids due to toxicity or lack of efficacy. At baseline, approximately half of the patients were taking 0.3 mg/kg/day corticosteroids or more, and almost 70% were taking methotrexate. The trial included a 12 week controlled phase followed by an open-label extension. In the 12 week double-blind, controlled portion of the clinical study 75 patients received treatment with ACTEMRA-IV (8 or 12 mg per kg based upon body weight). After 12 weeks or at the time of escape, due to disease worsening, patients were treated with ACTEMRA-IV in the open-label extension phase.

The most common adverse events (at least 5%) seen in ACTEMRA-IV treated patients in the 12 week controlled portion of the study were: upper respiratory tract infection, headache, nasopharyngitis and diarrhea.

Infections

In the 12 week controlled phase, the rate of all infections in the ACTEMRA-IV group was 345 per 100 patient-years and 287 per 100 patient-years in the placebo group. In the open label extension over an average duration of 73 weeks of treatment, the overall rate of infections was 304 per 100 patient-years.

In the 12 week controlled phase, the rate of serious infections in the ACTEMRA-IV group was 11.5 per 100 patient years. In the open label extension over an average duration of 73 weeks of treatment, the overall rate of serious infections was 11.4 per 100 patient years. The most commonly reported serious infections included pneumonia, gastroenteritis, varicella, and otitis media.

Macrophage Activation Syndrome

In the 12 week controlled study, no patient in any treatment group experienced macrophage activation syndrome (MAS) while on assigned treatment; 3 per 112 (3%) developed MAS during open-label treatment with ACTEMRA-IV. One patient in the placebo group escaped to ACTEMRA-IV 12 mg per kg at Week 2 due to severe disease activity, and ultimately developed MAS at Day 70. Two additional patients developed MAS during the long-term extension. All 3 patients had ACTEMRA-IV dose interrupted (2 patients) or discontinued (1 patient) for the MAS event, received treatment, and the MAS resolved without sequelae. Based on a limited number of cases, the incidence of MAS does not appear to be elevated in the ACTEMRA-IV SJIA clinical development experience; however no definitive conclusions can be made.

Infusion Reactions

Patients were not premedicated, however most patients were on concomitant corticosteroids as part of their background treatment for SJIA. Infusion related reactions were defined as all events occurring during or within 24 hours after an infusion. In the 12 week controlled phase, 4% of ACTEMRA-IV and 0% of placebo treated patients experienced events occurring during infusion. One event (angioedema) was considered serious and life-threatening, and the patient was discontinued from study treatment.

Within 24 hours after infusion, 16% of patients in the ACTEMRA-IV treatment group and 5% of patients in the placebo group experienced an event. In the ACTEMRA-IV group the events included rash, urticaria, diarrhea, epigastric discomfort, arthralgia and headache. One of these events, urticaria, was considered serious.

Anaphylaxis

Anaphylaxis was reported in 1 out of 112 patients (less than 1%) treated with ACTEMRA-IV during the controlled and open label extension study *[see Warnings and Precautions (5.6)]*.

Immunogenicity

All 112 patients were tested for anti-tocilizumab antibodies at baseline. Two patients developed positive anti-tocilizumab antibodies: one of these patients experienced serious adverse events of urticaria and angioedema consistent with an anaphylactic reaction which led to withdrawal; the other patient developed macrophage activation syndrome while on escape therapy and was discontinued from the study.

Laboratory Abnormalities

Neutropenia

During routine monitoring in the 12 week controlled phase, a decrease in neutrophil below 1×10^9 per L occurred in 7% of patients in the ACTEMRA-IV group, and in no patients in the placebo group. In the open label extension over an average duration of 73 weeks of treatment, a decreased neutrophil count occurred in 17% of the ACTEMRA-IV group. There was no clear relationship between decrease in neutrophils below 1 x 10^9 per L and the occurrence of serious infections.

Thrombocytopenia

During routine monitoring in the 12 week controlled phase, 1% of patients in the ACTEMRA-IV group and 3% in the placebo group had a decrease in platelet count to no more than 100,000 per mm^3.

In the open label extension over an average duration of 73 weeks of treatment, decreased platelet count occurred in 4% of patients in the ACTEMRA-IV group, with no associated bleeding.

Elevated Liver Enzymes

During routine laboratory monitoring in the 12 week controlled phase, elevation in ALT or AST at or above 3x ULN occurred in 5% and 3% of patients, respectively in the ACTEMRA-IV group and in 0% of placebo patients.

In the open label extension over an average duration of 73 weeks of treatment, the elevation in ALT or AST at or above 3x ULN occurred in 13% and 5% of ACTEMRA-IV treated patients, respectively.

Lipids

During routine laboratory monitoring in the 12 week controlled phase, elevation in total cholesterol greater than 1.5x ULN – 2x ULN occurred in 1.5% of the ACTEMRA-IV group and in 0% of placebo patients. Elevation in LDL greater than 1.5x ULN – 2x ULN occurred in 1.9% of patients in the ACTEMRA-IV group and 0% of the placebo group.

In the open label extension study over an average duration of 73 weeks of treatment, the pattern and incidence of elevations in lipid parameters remained consistent with the 12 week controlled study data.

6.9 Clinical Trials Experience in Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis Patients Treated with Subcutaneous ACTEMRA (ACTEMRA-SC)

The safety profile of ACTEMRA-SC was studied in 51 pediatric patients 1 to 17 years of age with SJIA who had an inadequate clinical response to NSAIDs and corticosteroids. In general, the safety observed for ACTEMRA administered subcutaneously was consistent with the known safety profile of intravenous ACTEMRA, with the exception of ISRs where a higher frequency was observed in ACTEMRA-SC treated SJIA patients compared to PJIA patients and adult RA or GCA patients *[see Adverse Reactions (6.2, 6.3 and 6.7)]*.

Injection Site Reactions (ISRs)

A total of 41.2% (21/51) SJIA patients experienced ISRs to ACTEMRA-SC. The most common ISRs were erythema, pruritus, pain, and swelling at the injection site. The majority of ISRs reported were Grade 1 events and all ISRs reported were non-serious and none required patient withdrawal from treatment or dose interruption.

Immunogenicity

Forty-six of the 51 (90.2%) patients who were tested for anti-tocilizumab antibodies at baseline had at least one post-baseline screening assay result. No patient developed positive anti-tocilizumab antibodies post-baseline.

6.10 Clinical Trials Experience in Patients with Cytokine Release Syndrome Treated with Intravenous ACTEMRA (ACTEMRA-IV)

In a retrospective analysis of pooled outcome data from multiple clinical trials 45 patients were treated with tocilizumab 8 mg/kg (12 mg/kg for patients less than 30 kg) with or without additional high-dose corticosteroids for severe or life-threatening CAR T-cell-induced CRS. A median of 1 dose of tocilizumab (range, 1-4 doses) was administered. No adverse reactions related to tocilizumab were reported *[see Clinical Studies (14.10)]*.

6.11 Clinical Trials Experience in COVID-19 Patients Treated with Intravenous ACTEMRA (ACTEMRA-IV)

The safety of ACTEMRA in hospitalized COVID-19 patients was evaluated in a pooled safety population that includes patients enrolled in EMPACTA, COVACTA, AND REMDACTA. The analysis of adverse reactions included a total of 974 patients exposed to ACTEMRA. Patients received a single, 60-minute infusion of intravenous ACTEMRA 8 mg/kg (maximum dose of 800 mg). If clinical signs or symptoms worsened or did not improve, one additional dose of ACTEMRA 8 mg/kg could be administered between 8- 24 hours after the initial dose.

Adverse reactions summarized in **Table 3** occurred in at least 3% of ACTEMRA-treated patients and more commonly than in patients on placebo in the pooled safety population.

Table 3 Adverse Reactions[1] Identified From the Pooled COVID-19 Safety Population

Adverse Reaction	**ACTEMRA 8 mg per kg N = 974 (%)**	**Placebo N = 483 (%)**
Hepatic Transaminases increased	10%	8%
Constipation	9 %	8%
Urinary tract infection	5%	4%
Hypertension	4%	1%
Hypokalaemia	4%	3%
Anxiety	4%	2%
Diarrhea	4%	2%
Insomnia	4%	3%
Nausea	3%	2%

[1] Patients are counted once for each category regardless of the number of reactions

In the pooled safety population, the rates of infection/serious infection events were 30%/19% in patients receiving ACTEMRA versus 32%/23% receiving placebo.

Laboratory Abnormalities

In the pooled safety population of EMPACTA, COVACTA, and REMDACTA, neutrophil counts <1000 cells/mcl occurred in 3.4% of patients who received ACTEMRA and 0.5% of patients who received placebo. Platelet counts <50,000 cells/mcl occurred in 3.2% of patients who received ACTEMRA and 1.5% of patients who received placebo. ALT or AST at or above 5x ULN occurred in 11.7% of patients who received ACTEMRA and 9.9% of patients who received placebo.

6.12 Postmarketing Experience

The following adverse reactions have been identified during post-approval use of ACTEMRA. Because these reactions are reported voluntarily from a population of uncertain size, it is not always possible to reliably estimate their frequency or establish a causal relationship to drug exposure.

- Hypersensitivity Reactions: Fatal anaphylaxis, Stevens-Johnson Syndrome, Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) [*see Warnings and Precautions (5.6)*]
- Pancreatitis
- Drug-induced liver injury, Hepatitis, Hepatic failure, Jaundice *[see Warnings and* Precautions *(5.3)]*

7 DRUG INTERACTIONS

7.1 Concomitant Drugs for Treatment of Adult Indications

In RA patients, population pharmacokinetic analyses did not detect any effect of methotrexate (MTX), non-steroidal anti-inflammatory drugs or corticosteroids on tocilizumab clearance. Concomitant administration of a single intravenous dose of 10 mg/kg ACTEMRA with 10-25 mg MTX once weekly had no clinically significant effect on MTX exposure. ACTEMRA has not been studied in combination with biological DMARDs such as TNF antagonists *[see Dosage and Administration (2.2)]*.

In GCA patients, no effect of concomitant corticosteroid on tocilizumab exposure was observed.

7.2 Interactions with CYP450 Substrates

Cytochrome P450s in the liver are down-regulated by infection and inflammation stimuli including cytokines such as IL-6. Inhibition of IL-6 signaling in RA patients treated with tocilizumab may restore CYP450 activities to higher levels than those in the absence of tocilizumab leading to increased metabolism of drugs that are CYP450 substrates. In vitro studies showed that tocilizumab has the potential to affect expression of multiple CYP enzymes including CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 and CYP3A4. Its effect on CYP2C8 or transporters is unknown. In vivo studies with omeprazole, metabolized by CYP2C19 and CYP3A4, and simvastatin, metabolized by CYP3A4, showed up to a 28% and 57% decrease in exposure one week following a single dose of ACTEMRA, respectively. The effect of tocilizumab on CYP enzymes may be clinically relevant for CYP450 substrates with narrow therapeutic index, where the dose is individually adjusted. Upon initiation or discontinuation of ACTEMRA, in patients being treated with these types of medicinal products, perform therapeutic monitoring of effect (e.g., warfarin) or drug concentration (e.g., cyclosporine or theophylline) and the individual dose of the medicinal product adjusted as needed. Exercise caution when coadministering ACTEMRA with CYP3A4 substrate drugs where decrease in effectiveness is

undesirable, e.g., oral contraceptives, lovastatin, atorvastatin, etc. The effect of tocilizumab on CYP450 enzyme activity may persist for several weeks after stopping therapy *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*.

7.3 Live Vaccines

Avoid use of live vaccines concurrently with ACTEMRA *[see Warnings and Precautions (5.9)]*.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Risk Summary

The available data with ACTEMRA from a pregnancy exposure registry, retrospective cohort study, pharmacovigilance, and published literature are insufficient to draw conclusions about a drug-associated risk of major birth defects, miscarriage, or other adverse maternal or fetal outcomes. These studies had methodological limitations, including small sample size of tocilizumab exposed groups, missing exposure and outcomes information, and lack of adjustment for confounders. Monoclonal antibodies, such as tocilizumab, are actively transported across the placenta during the third trimester of pregnancy and may affect immune response in the *in utero* exposed infant *[see Clinical Considerations]*. In animal reproduction studies, intravenous administration of tocilizumab to Cynomolgus monkeys during organogenesis caused abortion/embryo-fetal death at doses 1.25 times and higher than the maximum recommended human dose by the intravenous route of 8 mg per kg every 2 to 4 weeks. The literature in animals suggests that inhibition of IL-6 signaling may interfere with cervical ripening and dilatation and myometrial contractile activity leading to potential delays of parturition *[see Data]*. Based on the animal data, there may be a potential risk to the fetus.

The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. All pregnancies have a background risk of birth defect, loss or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2 to 4% and 15 to 20%, respectively.

Clinical Considerations

Fetal/Neonatal adverse reactions

Monoclonal antibodies are increasingly transported across the placenta as pregnancy progresses, with the largest amount transferred during the third trimester. Risks and benefits should be considered prior to administering live or live-attenuated vaccines to infants exposed to ACTEMRA *in utero [see Warnings and Precautions 5.9)]*.

Disease-associated Maternal Risk

Published data suggest that the risk of adverse pregnancy outcomes in women with rheumatoid arthritis is associated with increased disease activity. Adverse pregnancy outcomes include preterm delivery (before 37 weeks of gestation), low birth weight (less than 2500 g) infants, and small for gestational age at birth.

Data

Animal Data

An embryo-fetal developmental toxicity study was performed in which pregnant Cynomolgus monkeys were treated intravenously with tocilizumab at daily doses of 2, 10, or 50 mg/ kg during organogenesis from gestation day (GD) 20-50. Although there was no evidence for a teratogenic/dysmorphogenic effect at any dose, tocilizumab produced an increase in the incidence of abortion/embryo-fetal death at doses 1.25 times and higher the MRHD by the intravenous route at maternal intravenous doses of 10 and 50 mg/ kg. Testing of a murine analogue of tocilizumab in mice did not yield any evidence of harm to offspring during the pre- and postnatal development phase when dosed at 50 mg/kg intravenously with treatment every three days from implantation

(GD 6) until post-partum day 21 (weaning). There was no evidence for any functional impairment of the development and behavior, learning ability, immune competence and fertility of the offspring.

Parturition is associated with significant increases of IL-6 in the cervix and myometrium. The literature suggests that inhibition of IL-6 signaling may interfere with cervical ripening and dilatation and myometrial contractile activity leading to potential delays of parturition. For mice deficient in IL-6 ($Il6^{-/-}$ null mice), parturition was delayed relative to wild-type ($Il6^{+/+}$) mice. Administration of recombinant IL-6 to $Il6^{-/-}$ null mice restored the normal timing of delivery.

8.2 Lactation

Risk Summary

No information is available on the presence of tocilizumab in human milk, the effects of the drug on the breastfed infant, or the effects of the drug on milk production. Maternal immunoglobulin G (IgG) is present in human milk. If tocilizumab is transferred into human milk, the effects of local exposure in the gastrointestinal tract and potential limited systemic exposure in the infant to tocilizumab are unknown. The lack of clinical data during lactation precludes clear determination of the risk of ACTEMRA to an infant during lactation; therefore the developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for ACTEMRA and the potential adverse effects on the breastfed child from tocilizumab or from the underlying maternal condition.

8.4 Pediatric Use

ACTEMRA by intravenous use is indicated for the treatment of pediatric patients with:

- Active systemic juvenile idiopathic arthritis in patients 2 years of age and older
- Active polyarticular juvenile idiopathic arthritis in patients 2 years of age and older
- Severe or life-threatening CAR T cell-induced cytokine release syndrome (CRS) in patients 2 years of age and older.

ACTEMRA by subcutaneous use is indicated for the treatment of pediatric patients with:

- Active polyarticular juvenile idiopathic arthritis in patients 2 years of age and older
- Active systemic juvenile idiopathic arthritis in patients 2 years of age and older

The safety and effectiveness of ACTEMRA in pediatric patients with conditions other than PJIA, SJIA or CRS have not been established. The safety and effectiveness in pediatric patients below the age of 2 have not been established in PJIA, SJIA, or CRS.

Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis – Intravenous Use

A multicenter, open-label, single arm study to evaluate the PK, safety and exploratory PD and efficacy of ACTEMRA over 12-weeks in SJIA patients (N=11) under 2 years of age was conducted. Patients received intravenous ACTEMRA 12 mg/kg every two weeks. Concurrent use of stable background treatment with corticosteroids, MTX, and/or non-steroidal anti-inflammatory drugs was permitted. Patients who completed the 12-week period could continue to the optional extension period (a total of 52-weeks or until the age of 2 years, whichever was longer).

The primary PK endpoints (C_{max}, C_{trough} and AUC_{2weeks}) of ACTEMRA at steady-state in this study were within the ranges of these parameters observed in patients with SJIA aged 2 to 17 years.

The safety and immunogenicity of ACTEMRA for patients with SJIA under 2 years of age was assessed descriptively. SAEs, AEs leading to discontinuation, and infectious AEs were reported by 27.3%, 36.4%, and 81.8% of patients. Six patients (54.5%) experienced hypersensitivity reactions, defined as all adverse events

occurring during or within 24 hours after an infusion considered related to ACTEMRA. Three of these patients experienced serious hypersensitivity reactions and were withdrawn from the study. Three patients with hypersensitivity reactions (two with serious hypersensitivity reactions) developed treatment induced anti-tocilizumab antibodies after the event. There were no cases of MAS based on the protocol-specified criteria, but 2 cases of suspected MAS based on Ravelli criteria[1].

Cytokine Release Syndrome – Intravenous Use

In the retrospective analysis of pooled outcome data for patients treated with ACTEMRA for CAR T cell-induced CRS, 25 patients were children (2 years up to 12 years of age), and 17 patients were adolescents (12 years up to 18 years of age). There were no differences between the pediatric patients and the adults for safety or efficacy.

8.5 Geriatric Use

Of the 2644 patients who received ACTEMRA in Studies I to V *[see Clinical Studies (14)]*, a total of 435 rheumatoid arthritis patients were 65 years of age and older, including 50 patients 75 years and older. Of the 1069 patients who received ACTEMRA-SC in studies SC-I and SC-II there were 295 patients 65 years of age and older, including 41 patients 75 years and older. The frequency of serious infection among ACTEMRA treated subjects 65 years of age and older was higher than those under the age of 65. As there is a higher incidence of infections in the elderly population in general, caution should be used when treating the elderly.

Clinical studies that included ACTEMRA for CRS did not include sufficient numbers of patients aged 65 and over to determine whether they respond differently from younger patients.

In the EMPACTA, COVACTA, and REMDACTA studies, of the 974 COVID-19 patients in the ACTEMRA arm, 375 (39%) were 65 years of age or older. No overall differences in safety or effectiveness of ACTEMRA were observed between patients 65 years of age and older and those under the age of 65 years of age in these studies *[see Adverse Reactions (6.1) and Clinical Studies (14.11)]*.

In the RECOVERY study, of the 2022 COVID-19 patients in the ACTEMRA arm, 930 (46%) were 65 years of age or older. No overall differences in effectiveness of ACTEMRA were observed between patients 65 years of age and older and those under the age 65 years of age in this study *[see Clinical Studies (14.11)]*.

8.6 Hepatic Impairment

The safety and efficacy of ACTEMRA have not been studied in patients with hepatic impairment, including patients with positive HBV and HCV serology *[see Warnings and Precautions (5.8)]*.

8.7 Renal Impairment

No dose adjustment is required in patients with mild or moderate renal impairment. ACTEMRA has not been studied in patients with severe renal impairment *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*.

9 DRUG ABUSE AND DEPENDENCE

No studies on the potential for ACTEMRA to cause dependence have been performed. However, there is no evidence from the available data that ACTEMRA treatment results in dependence.

[1] Ravelli A, Minoia F, Davì S on behalf of the Paediatric Rheumatology International Trials Organisation, the Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance, the Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group, and the Histiocyte Society, *et al.* 2016 Classification Criteria for Macrophage Activation Syndrome Complicating Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. Annals of the Rheumatic Diseases 2016;75:481-489.

10 OVERDOSAGE

There are limited data available on overdoses with ACTEMRA. One case of accidental overdose was reported with intravenous ACTEMRA in which a patient with multiple myeloma received a dose of 40 mg per kg. No adverse drug reactions were observed. No serious adverse drug reactions were observed in healthy volunteers who received single doses of up to 28 mg per kg, although all 5 patients at the highest dose of 28 mg per kg developed dose-limiting neutropenia.

In case of an overdose, it is recommended that the patient be monitored for signs and symptoms of adverse reactions. Patients who develop adverse reactions should receive appropriate symptomatic treatment.

11 DESCRIPTION

Tocilizumab is a recombinant humanized anti-human interleukin 6 (IL-6) receptor monoclonal antibody of the immunoglobulin IgG1κ (gamma 1, kappa) subclass with a typical H_2L_2 polypeptide structure. Each light chain and heavy chain consists of 214 and 448 amino acids, respectively. The four polypeptide chains are linked intra- and inter-molecularly by disulfide bonds. ACTEMRA has a molecular weight of approximately 148 kDa. The antibody is produced in mammalian (Chinese hamster ovary) cells.

Intravenous Infusion

ACTEMRA (tocilizumab) injection is a sterile, clear, colorless to pale yellow, preservative-free solution for further dilution prior to intravenous infusion with a pH of approximately 6.5. Each single-dose vial, formulated with a disodium phosphate dodecahydrate/sodium dihydrogen phosphate dihydrate buffered solution, is available at a concentration of 20 mg/mL containing 80 mg/4 mL, 200 mg/10 mL, or 400 mg/20 mL of ACTEMRA. Each mL of solution contains polysorbate 80 (0.5 mg), sucrose (50 mg), and Water for Injection, USP.

Subcutaneous Injection

ACTEMRA (tocilizumab) injection is a sterile, clear, colorless to slightly yellowish, preservative-free, histidine buffered solution for subcutaneous use with a pH of approximately 6.0.

It is supplied in a ready-to-use, single-dose 0.9 mL prefilled syringe (PFS) with a needle safety device or a ready-to-use, single-dose 0.9 mL autoinjector that delivers 162 mg tocilizumab, L-arginine hydrochloride (19 mg), L-histidine (1.52 mg), L-histidine hydrochloride monohydrate (1.74 mg), L-methionine (4.03 mg), polysorbate 80 (0.18 mg), and Water for Injection, USP.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Tocilizumab binds to both soluble and membrane-bound IL-6 receptors (sIL-6R and mIL-6R), and has been shown to inhibit IL-6-mediated signaling through these receptors. IL-6 is a pleiotropic pro-inflammatory cytokine produced by a variety of cell types including T- and B-cells, lymphocytes, monocytes and fibroblasts. IL-6 has been shown to be involved in diverse physiological processes such as T-cell activation, induction of immunoglobulin secretion, initiation of hepatic acute phase protein synthesis, and stimulation of hematopoietic precursor cell proliferation and differentiation. IL-6 is also produced by synovial and endothelial cells leading to local production of IL-6 in joints affected by inflammatory processes such as rheumatoid arthritis.

12.2 Pharmacodynamics

In clinical studies in RA patients with the 4 mg per kg and 8 mg per kg intravenous doses or the 162 mg weekly and every other weekly subcutaneous doses of ACTEMRA, decreases in levels of C-reactive protein (CRP) to within normal ranges were seen as early as week 2. Changes in pharmacodynamic parameters were observed (i.e., decreases in rheumatoid factor, erythrocyte sedimentation rate (ESR), serum amyloid A, fibrinogen and increases in hemoglobin) with doses, however the greatest improvements were observed with 8 mg per kg ACTEMRA. Pharmacodynamic changes were also observed to occur after ACTEMRA administration in GCA,

SSc-ILD, PJIA, and SJIA patients (decreases in CRP, ESR, and increases in hemoglobin). The relationship between these pharmacodynamic findings and clinical efficacy is not known.

In healthy subjects administered ACTEMRA in doses from 2 to 28 mg per kg intravenously and 81 to 162 mg subcutaneously, absolute neutrophil counts decreased to the nadir 3 to 5 days following ACTEMRA administration. Thereafter, neutrophils recovered towards baseline in a dose dependent manner. Rheumatoid arthritis and GCA patients demonstrated a similar pattern of absolute neutrophil counts following ACTEMRA administration *[see Warnings and Precautions (5.4)]*.

12.3 Pharmacokinetics

PK of tocilizumab is characterized by nonlinear elimination which is a combination of linear clearance and Michaelis-Menten elimination. The nonlinear part of tocilizumab elimination leads to an increase in exposure that is more than dose-proportional. The pharmacokinetic parameters of tocilizumab do not change with time. Due to the dependence of total clearance on tocilizumab serum concentrations, the half-life of tocilizumab is also concentration-dependent and varies depending on the serum concentration level. Population pharmacokinetic analyses in any patient population tested so far indicate no relationship between apparent clearance and the presence of anti-drug antibodies.

Rheumatoid Arthritis - Intravenous and Subcutaneous Administration

The pharmacokinetics in healthy subjects and RA patients suggest that PK is similar between the two populations.

The population PK model was developed from an analysis dataset composed of an IV dataset of 1793 patients from Study I, Study III, Study IV, and Study V, and from an IV and SC dataset of 1759 patients from Studies SC-I and SC-II. C_{mean} is included in place of AUC_{tau}, since for dosing regimens with different inter-dose intervals, the mean concentration over the dosing period characterizes the comparative exposure better than $AUC_{tau.}$

At high serum concentrations, when total clearance of tocilizumab is dominated by linear clearance, a terminal half-life of approximately 21.5 days was derived from the population parameter estimates.

For doses of 4 mg/kg tocilizumab given every 4 weeks intravenously, the estimated median (range) C_{max}, C_{trough}, and C_{mean} of tocilizumab at steady state were 86.1 (44.8–202) mcg/mL, 0.1 (0.0–14.6) mcg/mL, and 18.0 (8.9–50.7) mcg/mL, respectively. For doses of 8 mg/kg tocilizumab given every 4 weeks intravenously, the estimated median (range) C_{max}, $C_{trough,}$ and C_{mean} of tocilizumab were 176 (75.4–557) mcg/mL, 13.4 (0.1–154) mcg/mL, and 54.0 (17–260) mcg/mL, respectively. C_{max} increased dose-proportionally between doses of 4 and 8 mg/kg IV every 4 weeks, while a greater than dose-proportional increase was observed in C_{mean} and C_{trough}. At steady-state, C_{mean} and C_{trough} were 3.0 and 134 fold higher at 8 mg/kg as compared to 4 mg/kg, respectively.

The accumulation ratios for AUC and C_{max} after multiple doses of 4 and 8 mg/kg IV Q4W are low, while the accumulation ratios for C_{trough} are higher (2.62 and 2.47, respectively). For C_{max}, greater than 90% of the steady-state value was reached after the 1st IV infusion. For AUC_{tau} and C_{mean}, 90% of the steady-state value was reached after the 1st and 3rd infusion for 4 mg/kg and 8 mg/kg IV, while for C_{trough}, approximately 90% of the steady-state value was reached after the 4th IV infusion after both doses.

For doses of 162 mg given every other week subcutaneously, the estimated median (range) steady-state C_{max}, C_{trough}, and C_{mean} of tocilizumab were 12.1 (0.4–49.3) mcg/mL, 4.1 (0.0–34.2) mcg/mL, and 9.2 (0.2–43.6) mcg/mL, respectively.

For doses of 162 mg given every week subcutaneously, the estimated median (range) steady-state C_{max}, C_{trough}, and C_{mean} of tocilizumab were 49.8 (3–150) mcg/mL, 42.9 (1.3–144) mcg/mL, and 47.3 (2.4–147) mcg/mL,

respectively. Exposures after the 162 mg SC QW regimen were greater by 5.1 (C_{mean}) to 10.5 fold (C_{trough}) compared to the 162 mg SC Q2W regimen.

Accumulation ratios after multiple doses of either SC regimen were higher than after IV regimen with the highest ratios for C_{trough} (6.02 and 6.30, for 162 mg SC Q2W and 162 mg SC QW, respectively). The higher accumulation for C_{trough} was expected based on the nonlinear clearance contribution at lower concentrations. For C_{max}, greater than 90% of the steady-state value was reached after the 5th SC and the 12th SC injection with the Q2W and QW regimens, respectively. For AUC_{tau} and C_{mean}, 90% of the steady-state value was reached after the 6th and 12th injections for the 162 mg SC Q2W and QW regimens, respectively. For C_{trough}, approximately 90% of the steady-state value was reached after the 6th and 12th injections for the 162 mg SC Q2W and QW regimens, respectively.

Population PK analysis identified body weight as a significant covariate impacting the pharmacokinetics of tocilizumab. When given IV on a mg/kg basis, individuals with body weight ≥ 100 kg are predicted to have mean steady-state exposures higher than mean values for the patient population. Therefore, tocilizumab doses exceeding 800 mg per infusion are not recommended in patients with RA *[see Dosage and Administration (2.2)]*. Due to the flat dosing employed for SC administration of tocilizumab, no modifications are necessary by this dosing route.

Giant Cell Arteritis – Subcutaneous and Intravenous Administration

The pharmacokinetics of tocilizumab SC in GCA patients was determined using a population pharmacokinetic analysis on a dataset composed of 149 GCA patients treated with 162 mg subcutaneously every week or with 162 mg subcutaneously every other week.

For the 162 mg every week dose, the estimated median (range) steady-state C_{max}, C_{trough} and C_{mean} of tocilizumab SC were 72.1 (12.2–151) mcg/mL, 67.2 (10.7–145) mcg/mL, and 70.6 (11.7–149) mcg/mL, respectively. The accumulation ratios for C_{mean} or AUC_{tau}, C_{trough}, and C_{max} were 10.9, 9.6, and 8.9, respectively. Steady state was reached after 17 weeks. For the 162 mg every other week dose, the estimated median (range) steady-state C_{max}, C_{trough}, and C_{mean} of tocilizumab were 17.2 (1.1–56.2) mcg/mL, 7.7 (0.1–37.3) mcg/mL, and 13.7 (0.5–49) mcg/mL, respectively. The accumulation ratios for C_{mean} or AUC_{tau}, C_{trough}, and C_{max} were 2.8, 5.6, and 2.3 respectively. Steady-state was reached after 14 weeks.

The pharmacokinetics of tocilizumab IV in GCA patients was characterized by a non-compartmental pharmacokinetic analysis which included 22 patients treated with 6 mg/kg intravenously every 4 weeks for 20 weeks. The median (range) C_{max}, C_{trough} and C_{mean} of tocilizumab at steady state were 178 (115-320) mcg/mL, 22.7 (3.38-54.5) mcg/mL and 57.5 (32.9-110) mcg/mL, respectively. Steady state trough concentrations were within the range observed in GCA patients treated with 162 mg TCZ SC administered every week or every other week.

Based on pharmacokinetic exposure and extrapolation between RA and GCA patients, when given IV on a mg/kg basis, tocilizumab doses exceeding 600 mg per infusion are not recommended in patients with GCA *[see Dosage and Administration (2.3)]*.

Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease – Subcutaneous Administration

The pharmacokinetics of tocilizumab in SSc-ILD patients was determined using a population pharmacokinetic analysis on a dataset composed of 66 SSc-ILD patients treated with 162 mg tocilizumab SC every week.

The estimated median (range) steady-state C_{max}, C_{trough} and C_{mean} of tocilizumab were 52.5 (14.8-121) mcg/mL, 47.2 (10.8-114) mcg/mL, and 50.4 (13.4-119) mcg/mL, respectively. The accumulation ratios for C_{mean} or AUC_{tau}, C_{trough}, and C_{max} were 7.11, 6.56, and 5.89, respectively. Steady-state was reached after 13 weeks.

Polyarticular Juvenile Idiopathic Arthritis – Intravenous and Subcutaneous Administration

The pharmacokinetics of tocilizumab (TCZ) in PJIA patients was characterized by a population pharmacokinetic analysis which included 188 patients who were treated with TCZ IV or 52 patients treated with TCZ SC.

For doses of 8 mg/kg tocilizumab (patients with a body weight at or above 30 kg) given every 4 weeks intravenously, the estimated median (range) C_{max}, C_{trough}, and C_{mean} of tocilizumab at steady state were 181 (114–331) mcg/mL, 3.28 (0.02–35.4) mcg/mL, and 38.6 (22.2–83.8) mcg/mL, respectively. For doses of 10 mg/kg tocilizumab (patients with a body weight less than 30 kg) given every 4 weeks intravenously, the estimated median (range) C_{max}, C_{trough}, and C_{mean} of tocilizumab were 167 (125–220) mcg/mL, 0.35 (0–11.8) mcg/mL, and 30.8 (16.0–48.0) mcg/mL, respectively.

The accumulation ratios were 1.05 and 1.16 for AUC_{4weeks}, and 1.43 and 2.22 for C_{trough} for 10 mg/kg (BW less than 30 kg) and 8 mg/kg (BW at or above 30 kg) intravenous doses, respectively. No accumulation for C_{max} was observed. Following 10 mg/kg and 8 mg/kg TCZ IV every 4 weeks doses in PJIA patients (aged 2 to 17 years), steady state concentrations (trough and average) were within the range of exposures in adult RA patients following 4 mg/kg and 8 mg/kg every 4 weeks, and steady state peak concentrations in PJIA patients were comparable to those following 8 mg/kg every 4 weeks in adult RA patients.

For doses of 162 mg tocilizumab (patients with a body weight at or above 30 kg) given every 2 weeks subcutaneously, the estimated median (range) C_{max}, C_{trough}, and C_{mean} of tocilizumab were 29.7 (7.56–50.3) mcg/mL, 12.7 (0.19–23.8) mcg/mL, and 23.0 (3.86–36.9) mcg/mL, respectively. For doses of 162 mg tocilizumab (patients with a body weight less than 30 kg) given every 3 weeks subcutaneously, the estimated median (range) C_{max}, C_{trough}, and C_{mean} of tocilizumab were 62.4 (39.4–121) mcg/mL, 13.4 (0.21–52.3) mcg/mL, and 35.7 (17.4–91.8) mcg/mL, respectively.

The accumulation ratios were 1.46 and 2.04 for AUC_{4weeks}, 2.08 and 3.58 for C_{trough}, and 1.32 and 1.72 for C_{max}, for 162 mg given every 3 weeks (BW less than 30 kg) and 162 mg given every 2 weeks (BW at or above 30 kg) subcutaneous doses, respectively. Following subcutaneous dosing, steady state C_{trough} was comparable for patients in the two body weight groups, while steady-state C_{max} and C_{mean} were higher for patients in the less than 30 kg group compared to the group at or above 30 kg. All patients treated with TCZ SC had steady-state C_{trough} at or higher than that achieved with TCZ IV across the spectrum of body weights. The average and trough concentrations in patients after subcutaneous dosing were within the range of those achieved in adult patients with RA following the subcutaneous administration of the recommended regimens.

Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis – Intravenous and Subcutaneous Administration

The pharmacokinetics of tocilizumab (TCZ) in SJIA patients was characterized by a population pharmacokinetic analysis which included 89 patients who were treated with TCZ IV or 51 patients treated with TCZ SC.

For doses of 8 mg/kg tocilizumab (patients with a body weight at or above 30 kg) given every 2 weeks intravenously, the estimated median (range) C_{max}, C_{trough}, and C_{mean} of tocilizumab were 253 (120–404) mcg/mL, 70.7 (5.26–127) mcg/mL, and 117 (37.6–199) mcg/mL, respectively. For doses of 12 mg/kg tocilizumab (patients with a body weight less than 30 kg) given every 2 weeks intravenously, the estimated median (range) C_{max}, C_{trough}, and C_{mean} of tocilizumab were 274 (149–444) mcg/mL, 65.9 (19.0–135) mcg/mL, and 124 (60–194) mcg/mL, respectively.

The accumulation ratios were 1.95 and 2.01 for AUC_{4weeks}, and 3.41 and 3.20 for C_{trough} for 12 mg/kg (BW less than 30 kg) and 8 mg/kg (BW at or above 30 kg) intravenous doses, respectively. Accumulation data for C_{max} were 1.37 and 1.42 for 12 mg/kg (BW less than 30 kg) and 8 mg/kg (BW at or above 30 kg) intravenous doses, respectively. Following every other week dosing with tocilizumab IV, steady state was reached by 8 weeks for

both body weight groups. Mean estimated tocilizumab exposure parameters were similar between the two dose groups defined by body weight.

For doses of 162 mg tocilizumab (patients with a body weight at or above 30 kg) given every week subcutaneously, the estimated median (range) C_{max}, C_{trough}, and C_{mean} of tocilizumab were 89.8 (26.4–190) mcg/mL, 72.4 (19.5–158) mcg/mL, and 82.4 (23.9–169) mcg/mL, respectively. For doses of 162 mg tocilizumab (patients with a body weight less than 30 kg) given every 2 weeks subcutaneously, the estimated median (range) C_{max}, C_{trough}, and C_{mean} of tocilizumab were 127 (51.7–266) mcg/mL, 64.2 (16.6–136) mcg/mL, and 92.7 (38.5–199) mcg/mL, respectively.

The accumulation ratios were 2.27 and 4.28 for AUC_{4weeks}, 3.21 and 4.39 for C_{trough}, and 1.88 and 3.66 for C_{max}, for 162 mg given every 2 weeks (BW less than 30 kg) and 162 mg given every week (BW at or above 30 kg) subcutaneous doses, respectively. Following subcutaneous dosing, steady state was reached by 12 weeks for both body weight groups. All patients treated with tocilizumab SC had steady-state C_{max} lower than that achieved with tocilizumab IV across the spectrum of body weights. Trough and mean concentrations in patients after SC dosing were similar to those achieved with tocilizumab IV across body weights.

COVID-19 -Intravenous Administration

The pharmacokinetics of tocilizumab in COVID-19 patients was characterized by a population pharmacokinetic analysis of a dataset composed of 380 adult patients treated with tocilizumab 8mg/kg intravenously (IV) in the COVACTA study *[see Clinical Studies (14.11)]* and another clinical study.

For one dose of 8 mg/kg tocilizumab IV, the estimated median (range) C_{max} and C_{day28} of tocilizumab were 151 (77.5-319) mcg/mL and 0.229 (0.00119-19.4) mcg/mL, respectively. For two doses of 8 mg/kg tocilizumab IV separated by at least 8 hours, the estimated median (range) C_{max} and C_{day28} of tocilizumab was 290 (152-604) mcg/mL and 7.04 (0.00474-54.8) mcg/mL, respectively. The weight-tiered dosing used in RECOVERY study, 800 mg for patients >90 kg, 600 mg for patients >65 and ≤90 kg, 400 mg for patients >40 and ≤65 kg, and 8mg/kg for patients ≤40 kg, is comparable to 8 mg/kg dosing and is expected to have similar exposure.

Absorption

Following subcutaneous dosing, the absorption half-life was around 4 days in RA and GCA patients and 3 days in SSc-ILD patients. The bioavailability for the subcutaneous formulation was 80%.

Following subcutaneous dosing in PJIA patients, the absorption half-life was around 2 days, and the bioavailability for the subcutaneous formulation in PJIA patients was 96%.

Following subcutaneous dosing in SJIA patients, the absorption half-life was around 2 days, and the bioavailability for the SC formulation in SJIA patients was 95%.

In RA patients the median values of T_{max} were 2.8 days after the tocilizumab every week dose and 4.7 days after the tocilizumab every other week dose.

In GCA patients, the median values of T_{max} were 3 days after the tocilizumab every week dose and 4.5 days after the tocilizumab every other week dose.

In SSc-ILD patients, the median value of T_{max} was 2.8 days after the tocilizumab every week dose.

Distribution

Following intravenous dosing, tocilizumab undergoes biphasic elimination from the circulation. In rheumatoid arthritis patients the central volume of distribution was 3.5 L and the peripheral volume of distribution was 2.9 L, resulting in a volume of distribution at steady state of 6.4 L.

In GCA patients, the central volume of distribution was 4.09 L, the peripheral volume of distribution was 3.37 L resulting in a volume of distribution at steady state of 7.46 L.

In SSc-ILD patients, the central volume of distribution was 4.16 L, the peripheral volume of distribution was 2.58 L resulting in a volume of distribution at steady state of 6.74 L.

In pediatric patients with PJIA, the central volume of distribution was 1.98 L, the peripheral volume of distribution was 2.1 L, resulting in a volume of distribution at steady state of 4.08 L.

In pediatric patients with SJIA, the central volume of distribution was 1.87 L, the peripheral volume of distribution was 2.14 L resulting in a volume of distribution at steady state of 4.01 L.

In COVID-19 patients treated with one or two infusions of tocilizumab 8 mg/kg intravenously separated by 8 hours, the estimated central volume of distribution was 4.52 L, and the estimated peripheral volume of distribution was 4.23 L, resulting in a volume of distribution of 8.75 L.

Elimination

ACTEMRA is eliminated by a combination of linear clearance and nonlinear elimination. The concentration-dependent nonlinear elimination plays a major role at low tocilizumab concentrations. Once the nonlinear pathway is saturated, at higher tocilizumab concentrations, clearance is mainly determined by the linear clearance. The saturation of the nonlinear elimination leads to an increase in exposure that is more than dose-proportional. The pharmacokinetic parameters of ACTEMRA do not change with time.

Population pharmacokinetic analyses in any patient population tested so far indicate no relationship between apparent clearance and the presence of anti-drug antibodies.

The linear clearance in the population pharmacokinetic analysis was estimated to be 12.5 mL per h in RA patients, 6.7 mL per h in GCA patients, 8.8 mL per h in SSc-ILD patients, 5.8 mL per h in pediatric patients with PJIA, and 5.7 mL per h in pediatric patients with SJIA. In COVID-19 patients, serum concentrations were below the limit of quantification after 35 days on average following one infusion of tocilizumab 8 mg/kg intravenously. The average linear clearance in the population pharmacokinetic analysis was estimated to be 17.6 mL per hour in patients with baseline ordinal scale category 3 (OS 3, patients requiring supplemental oxygen), 22.5 mL per hour in patients with baseline OS 4 (patients requiring high-flow oxygen or non-invasive ventilation), 29 mL per hour in patients with baseline OS 5 (patients requiring mechanical ventilation), and 35.4 mL per hour in patients with baseline OS 6 (patients requiring extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) or mechanical ventilation and additional organ support).

Due to the dependence of total clearance on ACTEMRA serum concentrations, the half-life of ACTEMRA is also concentration-dependent and varies depending on the serum concentration level.

For intravenous administration in RA patients, the concentration-dependent apparent $t_{1/2}$ is up to 11 days for 4 mg per kg and up to 13 days for 8 mg per kg every 4 weeks in patients with RA at steady-state. For subcutaneous administration in RA patients, the concentration-dependent apparent $t_{1/2}$ is up to 13 days for 162 mg every week and 5 days for 162 mg every other week in patients with RA at steady-state.

In GCA patients at steady state, the effective $t_{1/2}$ of tocilizumab varied between 18.3 and 18.9 days for 162 mg subcutaneously every week dosing regimen and between 4.2 and 7.9 days for 162 mg subcutaneously every other week dosing regimen. For intravenous administration in GCA patients, the TCZ concentration-dependent apparent $t_{1/2}$ was 13.2 days following 6 mg/kg every 4 weeks.

In SSc-ILD patients at steady state, the effective $t_{1/2}$ of tocilizumab varied between 12.1 and 13.0 days for the 162 mg subcutaneous every week dosing regimen.

The $t_{1/2}$ of tocilizumab in children with PJIA is up to 17 days for the two body weight categories (8 mg/kg for body weight at or above 30 kg or 10 mg/kg for body weight below 30 kg) during a dosing interval at steady state. For subcutaneous administration, the $t_{1/2}$ of tocilizumab in PJIA patients is up to 10 days for the two body weight categories (every other week regimen for body weight at or above 30 kg or every 3 week regimen for body weight less than 30 kg) during a dosing interval at steady state.

The $t_{1/2}$ of tocilizumab intravenous in pediatric patients with SJIA is up to 16 days for the two body weight categories (8 mg/kg for body weight at or above 30 kg and 12 mg/kg for body weight below 30 kg every other week) during a dosing interval at steady-state. Following subcutaneous administration, the effective $t_{1/2}$ of tocilizumab subcutaneous in SJIA patients is up to 14 days for both the body weight categories (162 mg every week for body weight at or above 30 kg and 162 mg every two weeks for body weight below 30 kg) during a dosing interval at steady state.

Specific Populations

Population pharmacokinetic analyses in adult rheumatoid arthritis patients and GCA patients showed that age, gender and race did not affect the pharmacokinetics of tocilizumab. Linear clearance was found to increase with body size. In RA patients, the body weight-based dose (8 mg per kg) resulted in approximately 86% higher exposure in patients who are greater than 100 kg in comparison to patients who are less than 60 kg. There was an inverse relationship between tocilizumab exposure and body weight for flat dose subcutaneous regimens.

In GCA patients treated with ACTEMRA-SC, higher exposure was observed in patients with lower body weight. For the 162 mg every week subcutaneous dosing regimen, the steady-state C_{mean} was 51% higher in patients with body weight less than 60 kg compared to patients weighing between 60 to 100 kg. For the 162 mg every other week subcutaneous regimen, the steady-state C_{mean} was 129% higher in patients with body weight less than 60 kg compared to patients weighing between 60 to 100 kg. There is limited data for patients above 100 kg (n=7).

In COVID-19 patients, exposure following body-weight-based intravenous dosing (8 mg per kg tocilizumab up to 100 kg body weight with a maximum dose of 800 mg) was dependent on body weight and disease severity assessed by an ordinal scale (OS). Within an OS category, compared to patients with a mean body weight of 80 kg, exposure was 20% lower in patients weighing less than 60 kg. Exposure in patients weighing more than 100 kg was in the same range as exposure in patients with a mean body weight of 80 kg. For an 80 kg patient, exposure decreases as OS category increases; for each category increase, exposure decreases by 13%.

Patients with Hepatic Impairment

No formal study of the effect of hepatic impairment on the pharmacokinetics of tocilizumab was conducted.

Patients with Renal Impairment

No formal study of the effect of renal impairment on the pharmacokinetics of tocilizumab was conducted.

Most of the RA, GCA, and SSc-ILD patients in the population pharmacokinetic analysis had normal renal function or mild renal impairment. Mild renal impairment (estimated creatinine clearance less than 80 mL per min and at or above 50 mL per min based on Cockcroft-Gault formula) did not impact the pharmacokinetics of tocilizumab.

Approximately one-third of the patients in the ACTEMRA-SC GCA clinical trial had moderate renal impairment at baseline (estimated creatinine clearance of 30-59 mL/min). No impact on tocilizumab exposure was noted in these patients.

No dose adjustment is required in patients with mild or moderate renal impairment.

Drug Interaction Studies

In vitro data suggested that IL-6 reduced mRNA expression for several CYP450 isoenzymes including CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 and CYP3A4, and this reduced expression was reversed by co-incubation with tocilizumab at clinically relevant concentrations. Accordingly, inhibition of IL-6 signaling in RA patients treated with tocilizumab may restore CYP450 activities to higher levels than those in the absence of tocilizumab leading to increased metabolism of drugs that are CYP450 substrates. Its effect on CYP2C8 or transporters (e.g., P-gp) is unknown. This is clinically relevant for CYP450 substrates with a narrow therapeutic index, where the dose is individually adjusted. Upon initiation of ACTEMRA, in patients being treated with these types of medicinal products, therapeutic monitoring of the effect (e.g., warfarin) or drug concentration (e.g., cyclosporine or theophylline) should be performed and the individual dose of the medicinal product adjusted as needed. Caution should be exercised when ACTEMRA is coadministered with drugs where decrease in effectiveness is undesirable, e.g., oral contraceptives (CYP3A4 substrates) *[see Drug Interactions (7.2)]*.

Simvastatin

Simvastatin is a CYP3A4 and OATP1B1 substrate. In 12 RA patients not treated with ACTEMRA, receiving 40 mg simvastatin, exposures of simvastatin and its metabolite, simvastatin acid, was 4- to 10-fold and 2-fold higher, respectively, than the exposures observed in healthy subjects. One week following administration of a single infusion of ACTEMRA (10 mg per kg), exposure of simvastatin and simvastatin acid decreased by 57% and 39%, respectively, to exposures that were similar or slightly higher than those observed in healthy subjects. Exposures of simvastatin and simvastatin acid increased upon withdrawal of ACTEMRA in RA patients. Selection of a particular dose of simvastatin in RA patients should take into account the potentially lower exposures that may result after initiation of ACTEMRA (due to normalization of CYP3A4) or higher exposures after discontinuation of ACTEMRA.

Omeprazole

Omeprazole is a CYP2C19 and CYP3A4 substrate. In RA patients receiving 10 mg omeprazole, exposure to omeprazole was approximately 2 fold higher than that observed in healthy subjects. In RA patients receiving 10 mg omeprazole, before and one week after ACTEMRA infusion (8 mg per kg), the omeprazole AUC_{inf} decreased by 12% for poor (N=5) and intermediate metabolizers (N=5) and by 28% for extensive metabolizers (N=8) and were slightly higher than those observed in healthy subjects.

Dextromethorphan

Dextromethorphan is a CYP2D6 and CYP3A4 substrate. In 13 RA patients receiving 30 mg dextromethorphan, exposure to dextromethorphan was comparable to that in healthy subjects. However, exposure to its metabolite, dextrorphan (a CYP3A4 substrate), was a fraction of that observed in healthy subjects. One week following administration of a single infusion of ACTEMRA (8 mg per kg), dextromethorphan exposure was decreased by approximately 5%. However, a larger decrease (29%) in dextrorphan levels was noted after ACTEMRA infusion.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

No long-term animal studies have been performed to establish the carcinogenicity potential of tocilizumab. Literature indicates that the IL-6 pathway can mediate anti-tumor responses by promoting increased immune cell surveillance of the tumor microenvironment. However, available published evidence also supports that IL-6 signaling through the IL-6 receptor may be involved in pathways that lead to tumorigenesis. The malignancy risk in humans from an antibody that disrupts signaling through the IL-6 receptor, such as tocilizumab, is presently unknown.

Fertility and reproductive performance were unaffected in male and female mice that received a murine analogue of tocilizumab administered by the intravenous route at a dose of 50 mg/kg every three days.

14 CLINICAL STUDIES

14.1 Rheumatoid Arthritis – Intravenous Administration

The efficacy and safety of intravenously administered ACTEMRA was assessed in five randomized, double-blind, multicenter studies in patients greater than 18 years with active rheumatoid arthritis diagnosed according to American College of Rheumatology (ACR) criteria. Patients had at least 8 tender and 6 swollen joints at baseline. ACTEMRA was given intravenously every 4 weeks as monotherapy (Study I), in combination with methotrexate (MTX) (Studies II and III) or other disease-modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs) (Study IV) in patients with an inadequate response to those drugs, or in combination with MTX in patients with an inadequate response to TNF antagonists (Study V).

Study I (NCT00109408) evaluated patients with moderate to severe active rheumatoid arthritis who had not been treated with MTX within 24 weeks prior to randomization, or who had not discontinued previous methotrexate treatment as a result of clinically important toxic effects or lack of response. In this study, 67% of patients were MTX-naïve, and over 40% of patients had rheumatoid arthritis less than 2 years. Patients received ACTEMRA 8 mg per kg monotherapy or MTX alone (dose titrated over 8 weeks from 7.5 mg to a maximum of 20 mg weekly). The primary endpoint was the proportion of ACTEMRA patients who achieved an ACR 20 response at Week 24.

Study II (NCT00106535) was a 104-week study with an optional 156-week extension phase that evaluated patients with moderate to severe active rheumatoid arthritis who had an inadequate clinical response to MTX. Patients received ACTEMRA 8 mg per kg, ACTEMRA 4 mg per kg, or placebo every four weeks, in combination with MTX (10 to 25 mg weekly). Upon completion of 52-weeks, patients received open-label treatment with ACTEMRA 8 mg per kg through 104 weeks or they had the option to continue their double-blind treatment if they maintained a greater than 70% improvement in swollen/tender joint count. Two pre-specified interim analyses at week 24 and week 52 were conducted. The primary endpoint at week 24 was the proportion of patients who achieved an ACR 20 response. At weeks 52 and 104, the primary endpoints were change from baseline in modified total Sharp-Genant score and the area under the curve (AUC) of the change from baseline in HAQ-DI score.

Study III (NCT00106548) evaluated patients with moderate to severe active rheumatoid arthritis who had an inadequate clinical response to MTX. Patients received ACTEMRA 8 mg per kg, ACTEMRA 4 mg per kg, or placebo every four weeks, in combination with MTX (10 to 25 mg weekly). The primary endpoint was the proportion of patients who achieved an ACR 20 response at week 24.

Study IV (NCT00106574) evaluated patients who had an inadequate response to their existing therapy, including one or more DMARDs. Patients received ACTEMRA 8 mg per kg or placebo every four weeks, in combination with the stable DMARDs. The primary endpoint was the proportion of patients who achieved an ACR 20 response at week 24.

Study V (NCT00106522) evaluated patients with moderate to severe active rheumatoid arthritis who had an inadequate clinical response or were intolerant to one or more TNF antagonist therapies. The TNF antagonist therapy was discontinued prior to randomization. Patients received ACTEMRA 8 mg per kg, ACTEMRA 4 mg per kg, or placebo every four weeks, in combination with MTX (10 to 25 mg weekly). The primary endpoint was the proportion of patients who achieved an ACR 20 response at week 24.

Clinical Response

The percentages of intravenous ACTEMRA-treated patients achieving ACR 20, 50 and 70 responses are shown in **Table 4.** In all intravenous studies, patients treated with 8 mg per kg ACTEMRA had higher ACR 20, ACR 50, and ACR 70 response rates versus MTX- or placebo-treated patients at week 24.

During the 24 week controlled portions of Studies I to V, patients treated with ACTEMRA at a dose of 4 mg per kg in patients with inadequate response to DMARDs or TNF antagonist therapy had lower response rates compared to patients treated with ACTEMRA 8 mg per kg.

Table 4 Clinical Response at Weeks 24 and 52 in Active and Placebo Controlled Trials of Intravenous ACTEMRA (Percent of Patients)

Percent of Patients												
	Study I		Study II			Study III			Study IV		Study V		
Response Rate	MTX N=284	ACTEMRA 8 mg per kg N=286 (95% CI)[a]	Placebo + MTX N=393	ACTEMRA 4 mg per kg + MTX N=399 (95% CI)[a]	ACTEMRA 8 mg per kg + MTX N=398 (95% CI)[a]	Placebo + MTX N=204	ACTEMRA 4 mg per kg + MTX N=213 (95% CI)[a]	ACTEMRA 8 mg per kg + MTX N=205 (95% CI)[a]	Placebo + DMARDs N=413	ACTEMRA 8 mg per kg + DMARDs N=803 (95% CI)[a]	Placebo + MTX N=158	ACTEMRA 4 mg per kg + MTX N=161 (95% CI)[a]	ACTEMRA 8 mg per kg + MTX N=170 (95% CI)[a]
ACR 20													
Week 24	53%	70% (0.11, 0.27)	27%	51% (0.17, 0.29)	56% (0.23, 0.35)	27%	48% (0.15, 0.32)	59% (0.23, 0.41)	24%	61% (0.30, 0.40)	10%	30% (0.15, 0.36)	50% (0.36, 0.56)
Week 52	N/A	N/A	25%	47% (0.15, 0.28)	56% (0.25, 0.38)	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
ACR 50													
Week 24	34%	44% (0.04, 0.20)	10%	25% (0.09, 0.20)	32% (0.16, 0.28)	11%	32% (0.13, 0.29)	44% (0.25, 0.41)	9%	38% (0.23, 0.33)	4%	17% (0.05, 0.25)	29% (0.21, 0.41)
Week 52	N/A	N/A	10%	29% (0.14, 0.25)	36% (0.21, 0.32)	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
ACR 70													
Week 24	15%	28% (0.07, 0.22)	2%	11% (0.03, 0.13)	13% (0.05, 0.15)	2%	12% (0.04, 0.18)	22% (0.12, 0.27)	3%	21% (0.13, 0.21)	1%	5% (-0.06, 0.14)	12% (0.03, 0.22)
Week 52	N/A	N/A	4%	16% (0.08, 0.17)	20% (0.12, 0.21)	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Major Clinical Responses[b]													
Week 52	N/A	N/A	1%	4% (0.01, 0.06)	7% (0.03, 0.09)	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A

[a] CI: 95% confidence interval of the weighted difference to placebo adjusted for site (and disease duration for Study I only)

[b] Major clinical response is defined as achieving an ACR 70 response for a continuous 24 week period

In study II, a greater proportion of patients treated with 4 mg per kg and 8 mg per kg ACTEMRA + MTX achieved a low level of disease activity as measured by a DAS 28-ESR less than 2.6 compared with placebo +MTX treated patients at week 52. The proportion of ACTEMRA-treated patients achieving DAS 28-ESR less than 2.6, and the number of residual active joints in these responders in Study II are shown in **5**.

Table 5 Proportion of Patients with DAS28-ESR Less Than 2.6 with Number of Residual Active Joints in Trials of Intravenous ACTEMRA

Study II			
	Placebo + MTX N = 393	**ACTEMRA 4 mg per kg + MTX N = 399**	**ACTEMRA 8 mg per kg + MTX N = 398**
DAS28-ESR less than 2.6			
Proportion of responders at week 52 (n) 95% confidence interval	3% (12)	18% (70) 0.10, 0.19	32% (127) 0.24, 0.34
Of responders, proportion with 0 active joints (n)	33% (4)	27% (19)	21% (27)
Of responders, proportion with 1 active joint (n)	8% (1)	19% (13)	13% (16)
Of responders, proportion with 2 active joints (n)	25% (3)	13% (9)	20% (25)
Of responders, proportion with 3 or more active joints (n)	33% (4)	41% (29)	47% (59)

*n denotes numerator of all the percentage. Denominator is the intent-to-treat population. Not all patients received DAS28 assessments at Week 52.

The results of the components of the ACR response criteria for Studies III and V are shown in **Table 6**. Similar results to Study III were observed in Studies I, II and IV.

Table 6 Components of ACR Response at Week 24 in Trials of Intravenous ACTEMRA

	Study III						**Study V**					
	ACTEMRA 4 mg per kg + MTX N=213		**ACTEMRA 8 mg per kg + MTX N=205**		**Placebo + MTX N=204**		**ACTEMRA 4 mg per kg + MTX N=161**		**ACTEMRA 8 mg per kg + MTX N=170**		**Placebo + MTX N=158**	
Component (mean)	**Baseline**	**Week 24[a]**	**Baseline**	**Week 24[a]**	**Baseline**	**Week 24**	**Baseline**	**Week 24[a]**	**Baseline**	**Week 24[a]**	**Baseline**	**Week 24**
Number of tender joints (0-68)	33	19 -7.0 (-10.0, -4.1)	32	14.5 -9.6 (-12.6, -6.7)	33	25	31	21 -10.8 (-14.6, -7.1)	32	17 -15.1 (-18.8, -11.4)	30	30
Number of swollen joints (0-66)	20	10 -4.2 (-6.1, -2.3)	19.5	8 -6.2 (-8.1, -4.2)	21	15	19.5	13 -6.2 (-9.0, -3.5)	19	11 -7.2 (-9.9, -4.5)	19	18
Pain[b]	61	33 -11.0 (-17.0, -5.0)	60	30 -15.8 (-21.7, -9.9)	57	43	63.5	43 -12.4 (-22.1, -2.1)	65	33 -23.9 (-33.7, -14.1)	64	48
Patient global assessment[b]	66	34 -10.9 (-17.1, -4.8)	65	31 -14.9 (-20.9, -8.9)	64	45	70	46 -10.0 (-20.3, 0.3)	70	36 -17.4 (-27.8, -7.0)	71	51
Physician global assessment[b]	64	26 -5.6 (-10.5, -0.8)	64	23 -9.0 (-13.8, -4.2)	64	32	66.5	39 -10.5 (-18.6, -2.5)	66	28 -18.2 (-26.3, -10.0)	67.5	43
Disability index (HAQ)[c]	1.64	1.01 -0.18 (-0.34, -0.02)	1.55	0.96 -0.21 (-0.37, -0.05)	1.55	1.21	1.67	1.39 -0.25 (-0.42, -0.09)	1.75	1.34 -0.34 (-0.51, -0.17)	1.70	1.58
CRP (mg per dL)	2.79	1.17 -1.30 (-2.0, -0.59)	2.61	0.25 -2.156 (-2.86, -1.46)	2.36	1.89	3.11	1.77 -1.34 (-2.5, -0.15)	2.80	0.28 -2.52 (-3.72, -1.32)	3.705	3.06

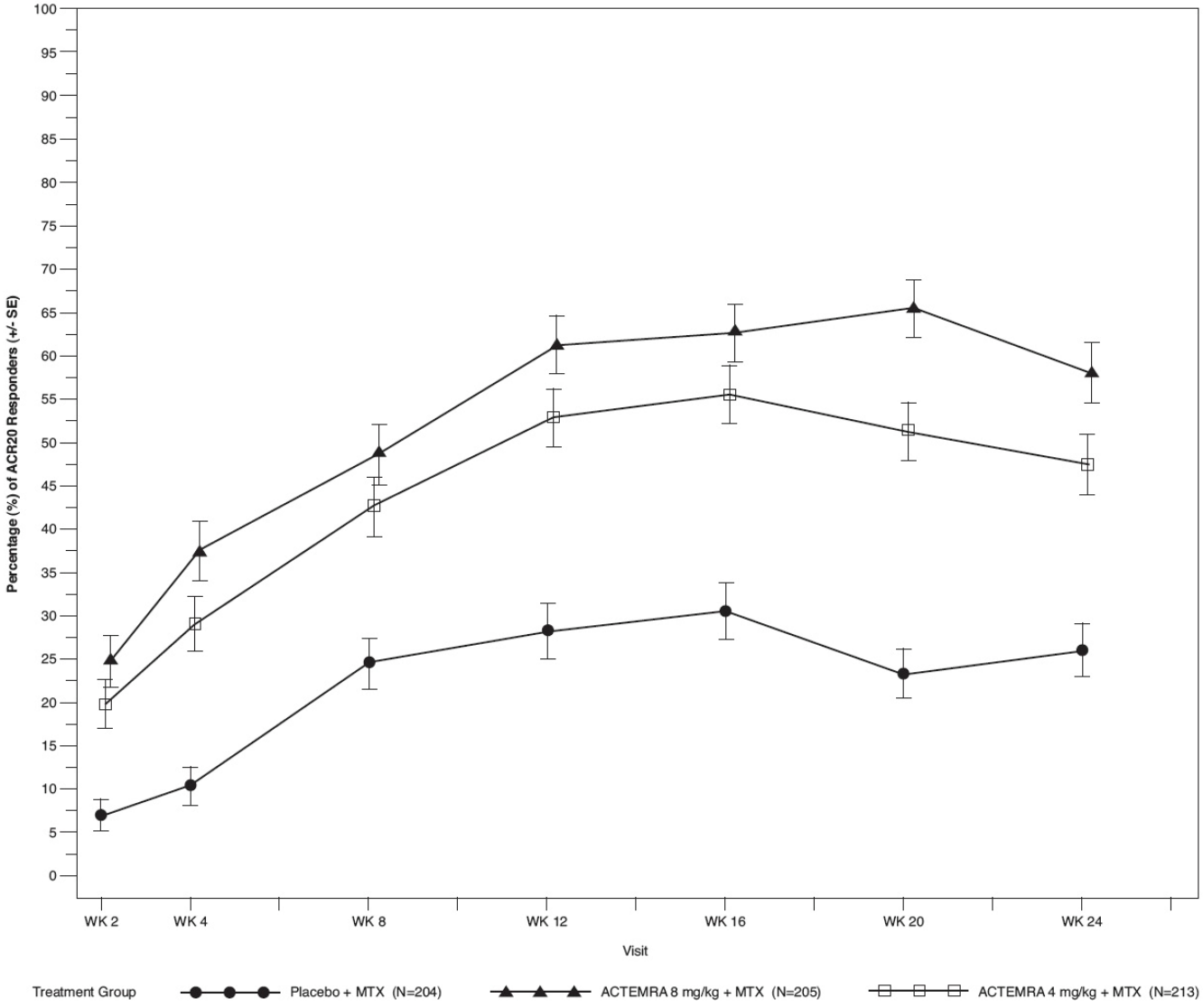
[a] Data shown is mean at week 24, difference in adjusted mean change from baseline compared with placebo + MTX at week 24 and 95% confidence interval for that difference

[b] Visual analog scale: 0 = best, 100 = worst

[c] Health Assessment Questionnaire: 0 = best, 3 = worst; 20 questions; 8 categories: dressing and grooming, arising, eating, walking, hygiene, reach, grip, and activities

The percent of ACR 20 responders by visit for Study III is shown in **Figure 1**. Similar response curves were observed in studies I, II, IV, and V.

Figure 1 Percent of ACR 20 Responders by Visit for Study III (Inadequate Response to MTX)*



*The same patients may not have responded at each timepoint.

Radiographic Response

In Study II, structural joint damage was assessed radiographically and expressed as change in total Sharp-Genant score and its components, the erosion score and joint space narrowing score. Radiographs of hands/wrists and forefeet were obtained at baseline, 24 weeks, 52 weeks, and 104 weeks and scored by readers unaware of treatments group and visit number. The results from baseline to week 52 are shown in **Table 7**. ACTEMRA 4 mg per kg slowed (less than 75% inhibition compared to the control group) and ACTEMRA 8 mg per kg inhibited (at least 75% inhibition compared to the control group) the progression of structural damage compared to placebo plus MTX at week 52.

Table 7 Mean Radiographic Change from Baseline to Week 52 in Study II

	Placebo + MTX N=294	**ACTEMRA 4 mg per kg + MTX N=343**	**ACTEMRA 8 mg per kg + MTX N=353**
Week 52*			
Total Sharp-Genant Score, Mean (SD)	1.17 (3.14)	0.33 (1.30)	0.25 (0.98)
Adjusted Mean difference (95%CI)**		-0.83 (-1.13, -0.52)	-0.90 (-1.20, -0.59)
Erosion Score, Mean (SD)	0.76 (2.14)	0.20 (0.83)	0.15 (0.77)
Adjusted Mean difference (95%CI)**		-0.55 (-0.76, -0.34)	-0.60 (-0.80, -0.39)
Joint Space Narrowing Score, Mean (SD)	0.41 (1.71)	0.13 (0.72)	0.10 (0.49)
Adjusted Mean difference (95%CI)**		-0.28 (-0.44, -0.11)	-0.30 (-0.46, -0.14)

* Week 52 analysis employs linearly extrapolated data for patients after escape, withdrawal, or loss to follow up.
** Difference between the adjusted means (ACTEMRA + MTX - Placebo + MTX)
SD = standard deviation

The mean change from baseline to week 104 in Total Sharp-Genant Score for the ACTEMRA 4 mg per kg groups was 0.47 (SD = 1.47) and for the 8 mg per kg groups was 0.34 (SD = 1.24). By the week 104, most patients in the control (placebo + MTX) group had crossed over to active treatment, and results are therefore not included for comparison. Patients in the active groups may have crossed over to the alternate active dose group, and results are reported per original randomized dose group.

In the placebo group, 66% of patients experienced no radiographic progression (Total Sharp-Genant Score change ≤ 0) at week 52 compared to 78% and 83% in the ACTEMRA 4 mg per kg and 8 mg per kg, respectively. Following 104 weeks of treatment, 75% and 83% of patients initially randomized to ACTEMRA 4 mg per kg and 8 mg per kg, respectively, experienced no progression of structural damage compared to 66% of placebo treated patients.

Health Related Outcomes

In Study II, physical function and disability were assessed using the Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI). Both dosing groups of ACTEMRA demonstrated a greater improvement compared to the placebo group in the AUC of change from baseline in the HAQ-DI through week 52. The mean change from baseline to week 52 in HAQ-DI was 0.6, 0.5, and 0.4 for ACTEMRA 8 mg per kg, ACTEMRA 4 mg per kg, and placebo treatment groups, respectively. Sixty-three percent (63%) and sixty percent (60%) of patients in the ACTEMRA 8 mg per kg and ACTEMRA 4 mg per kg treatment groups, respectively, achieved a clinically relevant improvement in HAQ-DI (change from baseline of ≥ 0.3 units) at week 52 compared to 53% in the placebo treatment group.

Other Health-Related Outcomes

General health status was assessed by the Short Form Health Survey (SF-36) in Studies I – V. Patients receiving ACTEMRA demonstrated greater improvement from baseline compared to placebo in the Physical Component Summary (PCS), Mental Component Summary (MCS), and in all 8 domains of the SF-36.

Cardiovascular Outcomes

Study WA25204 (NCT01331837) was a randomized, open-label (sponsor-blinded), 2-arm parallel-group, multicenter, non-inferiority, cardiovascular (CV) outcomes trial in patients with a diagnosis of moderate to severe RA. This CV safety study was designed to exclude a moderate increase in CV risk in patients treated with ACTEMRA compared with a TNF inhibitor standard of care (etanercept).

The study included 3,080 seropositive RA patients with active disease and an inadequate response to non-biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs, who were aged ≥50 years with at least one additional CV risk factor beyond RA. Patients were randomized 1:1 to IV ACTEMRA 8 mg/kg Q4W or SC etanercept 50 mg QW and followed for an average of 3.2 years. The primary endpoint was the comparison of the time-to-first occurrence of any component of a composite of major adverse CV events (MACE; non-fatal myocardial infarction, non-fatal stroke, or CV death), with the final intent-to-treat analysis based on a total of 161 confirmed CV events (83/1538 [5.4%] for ACTEMRA; 78/1542 [5.1%] for etanercept) reviewed by an independent and blinded adjudication committee.

Non-inferiority of ACTEMRA to etanercept for cardiovascular risk was determined by excluding >80% relative increase in the risk of MACE. The estimated hazard ratio (HR) for the risk of MACE comparing ACTEMRA to etanercept was 1.05; 95% CI (0.77, 1.43).

14.2 Rheumatoid Arthritis – Subcutaneous Administration

The efficacy and safety of subcutaneously administered ACTEMRA was assessed in two double-blind, controlled, multicenter studies in patients with active RA. One study, SC-I (NCT01194414), was a non-inferiority study that compared the efficacy and safety of ACTEMRA 162 mg administered every week subcutaneously to 8 mg per kg intravenously every four weeks. The second study, SC-II (NCT01232569), was a placebo controlled superiority study that evaluated the safety and efficacy of ACTEMRA 162 mg administered every other week subcutaneously to placebo. Both SC-I and SC-II required patients to be >18 years of age with moderate to severe active rheumatoid arthritis diagnosed according to ACR criteria who had at least 4 tender and 4 swollen joints at baseline (SC-I) or at least 8 tender and 6 swollen joints at baseline (SC-II), and an inadequate response to their existing DMARD therapy, where approximately 20% also had a history of inadequate response to at least one TNF inhibitor. All patients in both SC studies received background non-biologic DMARD(s).

In SC-I, 1262 patients were randomized 1:1 to receive ACTEMRA-SC 162 mg every week or intravenous ACTEMRA 8 mg/kg every four weeks in combination with DMARD(s). In SC-II, 656 patients were randomized 2:1 to ACTEMRA-SC 162 mg every other week or placebo, in combination with DMARD(s). The primary endpoint in both studies was the proportion of patients who achieved an ACR20 response at Week 24.

The clinical response to 24 weeks of ACTEMRA-SC therapy is shown in **Table 8**. In SC-I, the primary outcome measure was ACR20 at Week 24. The pre-specified non-inferiority margin was a treatment difference of 12%. The study demonstrated non-inferiority of ACTEMRA with respect to ACR20 at Week 24; ACR50, ACR70, and DAS28 responses are also shown in **Table 8**. In SC-II, a greater portion of patients treated with ACTEMRA 162 mg subcutaneously every other week achieved ACR20, ACR50, and ACR70 responses compared to placebo-treated patients (Table 8). Further, a greater proportion of patients treated with ACTEMRA 162 mg subcutaneously every other week achieved a low level of disease activity as measured by a DAS28-ESR less than 2.6 at Week 24 compared to those treated with placebo (Table 8).

Table 8 Clinical Response at Week 24 in Trials of Subcutaneous ACTEMRA (Percent of Patients)

	SC-I[a]		SC-II[b]	
	TCZ SC 162 mg every week + DMARD N=558	TCZ IV 8mg/kg + DMARD N=537	TCZ SC 162 mg every other week + DMARD N=437	Placebo + DMARD N=219
ACR20				
Week 24	69%	73.4%	61%	32%
Weighted difference (95% CI)	-4% (-9.2, 1.2)		30% (22.0, 37.0)	
ACR50				
Week 24	47%	49%	40%	12%
Weighted difference (95% CI)	-2% (-7.5, 4.0)		28% (21.5, 34.4)	
ACR70				
Week 24	24%	28%	20%	5%
Weighted difference (95% CI)	-4% (-9.0, 1.3)		15% (9.8, 19.9)	
Change in DAS28 [Adjusted mean]				
Week 24	-3.5	-3.5	-3.1	-1.7
Adjusted mean difference (95% CI)	0 (-0.2, 0.1)		-1.4 (-1.7; -1.1)	
DAS28 < 2.6				
Week 24	38.4%	36.9%	32.0%	4.0%
Weighted difference (95% CI)	0.9 (-5.0, 6.8)		28.6 (22.0, 35.2)	

TCZ = tocilizumab

[a] Per Protocol Population

[b] Intent To Treat Population

The results of the components of the ACR response criteria and the percent of ACR20 responders by visit for ACTEMRA-SC in Studies SC-I and SC-II were consistent with those observed for ACTEMRA-IV.

Radiographic Response

In study SC-II, the progression of structural joint damage was assessed radiographically and expressed as a change from baseline in the van der Heijde modified total Sharp score (mTSS). At week 24, significantly less radiographic progression was observed in patients receiving ACTEMRA-SC every other week plus DMARD(s) compared to placebo plus DMARD(s); mean change from baseline in mTSS of 0.62 vs. 1.23, respectively, with an adjusted mean difference of -0.60 (-1.1, -0.1). These results are consistent with those observed in patients treated with intravenous ACTEMRA.

Health Related Outcomes

In studies SC-I and SC-II, the mean decrease from baseline to week 24 in HAQ-DI was 0.6, 0.6, 0.4 and 0.3, and the proportion of patients who achieved a clinically relevant improvement in HAQ-DI (change from baseline of $\geq$ 0.3 units) was 65%, 67%, 58% and 47%, for the subcutaneous every week, intravenous 8 mg/kg, subcutaneous every other week, and placebo treatment groups, respectively.

Other Health-Related Outcomes

General health status was assessed by the SF-36 in Studies SC-I and SC-II. In Study SC-II, patients receiving ACTEMRA every other week demonstrated greater improvement from baseline compared to placebo in the PCS, MCS, and in all 8 domains of the SF-36. In Study SC-I, improvements in these scores were similar between ACTEMRA-SC every week and ACTEMRA-IV 8 mg/kg.

14.3 Giant Cell Arteritis – Subcutaneous Administration

The efficacy and safety of subcutaneously administered ACTEMRA was assessed in a single, randomized, double-blind, multicenter study in patients with active GCA. In Study WA28119 (NCT01791153), 251 screened patients with new-onset or relapsing GCA were randomized to one of four treatment arms. Two subcutaneous doses of ACTEMRA (162 mg every week and 162 mg every other week) were compared to two different placebo control groups (pre-specified prednisone-taper regimen over 26 weeks and 52 weeks) randomized 2:1:1:1. The study consisted of a 52-week blinded period, followed by a 104-week open-label extension.

All patients received background glucocorticoid (prednisone) therapy. Each of the ACTEMRA-treated groups and one of the placebo-treated groups followed a pre-specified prednisone-taper regimen with the aim to reach 0 mg by 26 weeks, while the second placebo-treated group followed a pre-specified prednisone-taper regimen with the aim to reach 0 mg by 52 weeks designed to be more in keeping with standard practice.

The primary efficacy endpoint was the proportion of patients achieving sustained remission from Week 12 through Week 52. Sustained remission was defined by a patient attaining a sustained (1) absence of GCA signs and symptoms from Week 12 through Week 52, (2) normalization of erythrocyte sedimentation rate (ESR) (to < 30 mm/hr without an elevation to ≥ 30 mm/hr attributable to GCA) from Week 12 through Week 52, (3) normalization of C-reactive protein (CRP) (to < 1 mg/dL, with an absence of successive elevations to ≥ 1mg/dL) from Week 12 through Week 52, and (4) successful adherence to the prednisone taper defined by not more than 100 mg of excess prednisone from Week 12 through Week 52. ACTEMRA 162 mg weekly and 162 mg every other week + 26 weeks prednisone taper both showed superiority in achieving sustained remission from Week 12 through Week 52 compared with placebo + 26 weeks prednisone taper (Table 9). Both ACTEMRA treatment arms also showed superiority compared to the placebo + 52 weeks prednisone taper (Table 9).

Table 9 Efficacy Results from Study WA28119

	PBO + 26 weeks prednisone taper N=50	**PBO + 52 weeks prednisone taper N=51**	**TCZ 162mg SC QW + 26 weeks prednisone taper N=100**	**TCZ 162 mg SC Q2W + 26 weeks prednisone taper N=49**
Sustained remission [a]				
Responders, n (%)	7 (14.0%)	9 (17.6%)	56 (56.0%)	26 (53.1%)
Unadjusted difference in proportions vs PBO + 26 weeks taper (99.5% CI)	N/A	N/A	42.0% (18.0, 66.0)	39.1% (12.5 , 65.7)
Unadjusted difference in proportions vs PBO + 52 weeks taper (99.5% CI)	N/A	N/A	38.4% (14.4, 62.3)	35.4% (8.6, 62.2)
Components of Sustained Remission				
Sustained absence of GCA signs and symptoms[b], n (%)	20 (40.0%)	23 (45.1%)	69 (69.0%)	28 (57.1%)
Sustained ESR<30 mm/hr[c], n (%)	20 (40.0%)	22 (43.1%)	83 (83.0%)	37 (75.5%)
Sustained CRP normalization[d], n (%)	17 (34.0%)	13 (25.5%)	72 (72.0%)	34 (69.4%)
Successful prednisone tapering[e], n (%)	10 (20.0%)	20 (39.2%)	60 (60.0%)	28 (57.1%)

[a] Sustained remission was achieved by a patient meeting all of the following components: absence of GCA signs and symptoms[b], normalization of ESR[c], normalization of CRP[d] and adherence to the prednisone taper regimen[e].
[b] Patients who did not have any signs or symptoms of GCA recorded from Week 12 up to Week 52.

[c] Patients who did not have an elevated ESR ≥30 mm/hr which was classified as attributed to GCA from Week 12 up to Week 52.
[d] Patients who did not have two or more consecutive CRP records of ≥ 1mg/dL from Week 12 up to Week 52.
[e] Patients who did not enter escape therapy and received ≤ 100mg of additional concomitant prednisone from Week 12 up to Week 52.
Patients not completing the study to week 52 were classified as non-responders in the primary and key secondary analysis: PBO+26: 6 (12.0%), PBO+52: 5 (9.8%), TCZ QW: 15 (15.0%), TCZ Q2W: 9 (18.4%).
CRP = C-reactive protein
ESR = erythrocyte sedimentation rate
PBO = placebo
Q2W = every other week dose
QW = every week dose
TCZ = tocilizumab

The estimated annual cumulative prednisone dose was lower in the two ACTEMRA dose groups (medians of 1887 mg and 2207 mg on ACTEMRA QW and Q2W, respectively) relative to the placebo arms (medians of 3804 mg and 3902 mg on placebo + 26 weeks prednisone and placebo + 52 weeks prednisone taper, respectively).

14.4 Giant Cell Arteritis – Intravenous Administration

Intravenously administered ACTEMRA in patients with GCA was assessed in WP41152 (NCT03923738), an open-label PK-PD and safety study to determine the appropriate intravenous dose of ACTEMRA that achieved comparable PK-PD profiles to the ACTEMRA-SC regimen.

At enrollment, all patients (n=24) were in remission on ACTEMRA-IV. In Period 1, all patients received open-label ACTEMRA-IV 7 mg/kg every 4 weeks for 20 weeks. Patients who completed Period 1 and remained in remission (n=22) were eligible to enter Period 2, and received open-label ACTEMRA-IV 6 mg/kg every 4 weeks for 20 weeks.

The efficacy of intravenous ACTEMRA 6 mg/kg in adult patients with GCA is based on pharmacokinetic exposure and extrapolation to the efficacy established for subcutaneous ACTEMRA in patients with GCA *[see Clinical Pharmacology (12.3) and Clinical Studies (14.3)]*.

14.5 Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease – Subcutaneous Administration

The clinical efficacy of ACTEMRA was assessed in a phase 3 multicenter, randomized, double-blind, placebo controlled study in patients with SSc (Study WA29767). A phase 2/3 multicenter, randomized, double-blind, placebo controlled study in patients with SSc (Study WA27788) provided supportive information. Study WA29767 (NCT02453256) enrolled adult patients with SSc defined by the 2013 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for SSc, with onset of disease (first non-Raynaud symptom) of ≤ 5 years, modified Rodnan Skin Score (mRSS) of ≥ 10 and ≤ 35 at screening, elevated inflammatory markers (or platelets), and active disease based on at least one of the following: disease duration ≤ 18 months, increase in mRSS ≥ 3 units over 6 months, involvement of one new body area and an increase in mRSS of ≥ 2 over 6 months, or involvement of two new body areas within the previous 6 months, or presence of at least one tendon friction rub. Study WA27788 (NCT01532869) enrolled adult patients with SSc with onset of disease ≤ 5 years, mRSS of ≥ 15 and ≤ 40 at screening, active disease, and elevated inflammatory markers or platelets. Patients in both studies were not permitted to use biologic agents (such as TNF antagonists), alkylating agents, or cyclophosphamide.

In Study WA29767, 212 patients were randomized in a 1:1 ratio to receive weekly SC injections of 162 mg of ACTEMRA or placebo during the 48-week, double-blinded, placebo controlled period. Rescue treatment was allowed during the treatment period after 16 weeks for >10% percent predicted FVC (ppFVC) decline or after 24 weeks for worsening skin fibrosis. The primary efficacy endpoint was change from baseline at Week 48 in mRSS. Change from baseline in FVC at Week 48 was a key secondary endpoint.

In the overall population of Study WA29767, there was not a statistically significant difference in the mean change from baseline to Week 48 in mRSS (primary endpoint) in patients receiving ACTEMRA compared to placebo (difference: -1.73; 95% CI: -3.78, 0.32). There also was not a statistically significant effect on the primary endpoint of mRSS in Study WA27788.

In the overall population of Study WA29767, patients treated with ACTEMRA, as compared to placebo treated patients, were observed to have less decline from baseline in ppFVC and observed FVC at 48 weeks. FVC results from Study WA27788 were similar.

Of the 212 patients who were randomized in Study WA29767, 68 patients (65%) in the ACTEMRA arm and 68 patients (64%) in the placebo arm had SSc-ILD at baseline, as confirmed by a visual read of high resolution computed tomograph (HRCT) by blinded thoracic radiologists. The mean ppFVC at baseline for patients with SSc-ILD identified by HRCT was 79.6% (median 80.5%). Post-hoc analyses were performed to evaluate results within the subgroups of patients with and without SSc-ILD.

Table 10 shows results from Study WA29767 for the changes from baseline to Week 48 in ppFVC, observed FVC, and mRSS both in the overall population and within subgroups based on SSc-ILD status at baseline. The ppFVC and observed FVC results in the overall population were primarily driven by results in the SSc-ILD subgroup. In the SSc-ILD subgroup, the differences in mean changes from baseline to Week 48 for ACTEMRA, as compared to placebo, were 6.47% and 241 mL for ppFVC and observed FVC, respectively. Figure 2 illustrates the mean change from baseline through Week 48 in observed FVC in patients with SSc-ILD.

The results of the key FVC secondary endpoints from Study WA29767 support a conclusion of effectiveness of ACTEMRA in reducing the rate of progressive loss of lung function in the study population. However, in settings where a trial does not provide evidence of an effect on the primary endpoint, the estimated magnitude of effect on other endpoints should be interpreted with caution, and comparisons to results of other products and studies may be misleading.

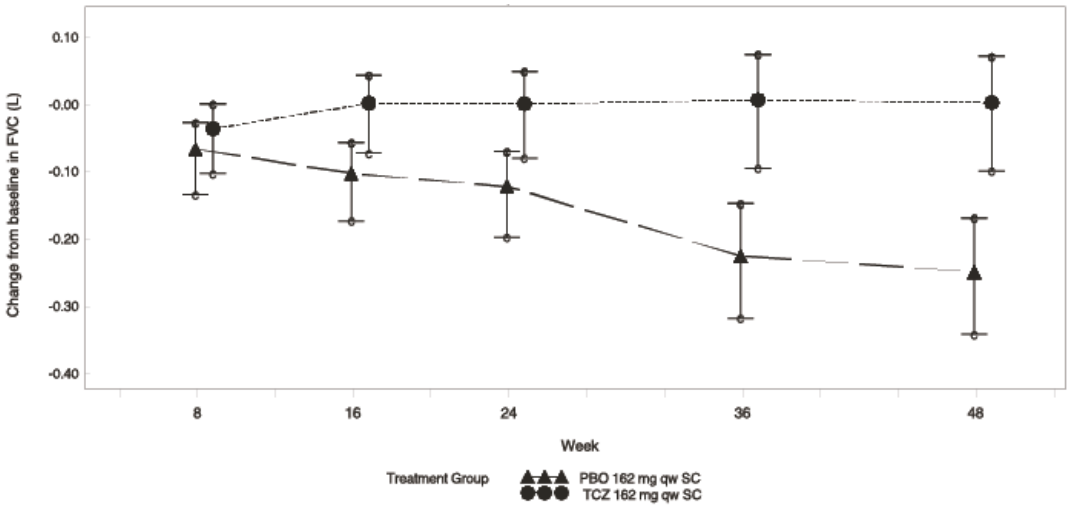
Table 10 Efficacy Results from Study WA29767

	Overall Population		**Subgroup Without SSc-ILD***		**SSc-ILD Subgroup***	
	PBO QW	**TCZ 162 mg QW**	**PBO QW**	**TCZ 162 mg QW**	**PBO QW**	**TCZ 162 mg QW**
Number of patients	**106**	**104**	**36**	**34**	**68**	**68**
Change from Baseline in mRSS at Week 48						
LSM	-4.41	-6.14	-6.16	-8.56	-3.77	-5.88
Difference in LSM, TCZ-placebo (95% CI)	-1.73 (-3.78, 0.32)		-2.40 (-5.59, 0.79)		-2.11 (-4.89, 0.67)	
Change from Baseline in ppFVC at Week 48						
LSM	-4.58	-0.38	-0.82	-0.32	-6.40	0.07
Difference in LSM, TCZ-placebo (95% CI)	4.20 (2.00, 6.40)		0.50 (-2.27, 3.27)		6.47 (3.43, 9.50)	
Change from Baseline in Observed FVC (mL) at Week 48						
LSM	-190	-24	-53	-11	-255	-14
Difference in LSM, TCZ-placebo (95% CI)	167 (83, 250)		43 (-60, 145)		241 (124, 358)	

PBO=placebo; TCZ=tocilizumab; ppFVC = percent predicted forced vital capacity; LSM=least squares mean; mRSS = modified Rodnan skin score; CI=confidence interval

*Post-hoc results are shown for these subgroups. Four patients had ILD status missing at baseline.

Figure 2 Mean Change from Baseline to Week 48 in Observed Forced Vital Capacity in SSc-ILD Patients from Study WA29767



PBO = placebo; TCZ = tocilizumab; QW = every week dose

14.6 Polyarticular Juvenile Idiopathic Arthritis – Intravenous Administration

The efficacy of ACTEMRA was assessed in a three-part study, WA19977 (NCT00988221), including an open-label extension in children 2 to 17 years of age with active polyarticular juvenile idiopathic arthritis (PJIA), who had an inadequate response to methotrexate or inability to tolerate methotrexate. Patients had at least 6 months of active disease (mean disease duration of 4.2 ± 3.7 years), with at least five joints with active arthritis (swollen or limitation of movement accompanied by pain and/or tenderness) and/or at least 3 active joints having limitation of motion (mean, 20 ± 14 active joints). The patients treated had subtypes of JIA that at disease onset included Rheumatoid Factor Positive or Negative Polyarticular JIA, or Extended Oligoarticular JIA. Treatment with a stable dose of methotrexate was permitted but was not required during the study. Concurrent use of disease modifying antirheumatic drugs (DMARDs), other than methotrexate, or other biologics (e.g., TNF antagonists or T cell costimulation modulator) were not permitted in the study.

Part I consisted of a 16-week active ACTEMRA treatment lead-in period (n=188) followed by Part II, a 24-week randomized double-blind placebo-controlled withdrawal period, followed by Part III, a 64-week open-label period. Eligible patients weighing at or above 30 kg received ACTEMRA at 8 mg/kg intravenously once every four weeks. Patients weighing less than 30 kg were randomized 1:1 to receive either ACTEMRA 8 mg/kg or 10 mg/kg intravenously every four weeks. At the conclusion of the open-label Part I, 91% of patients taking background MTX in addition to tocilizumab and 83% of patients on tocilizumab monotherapy achieved an ACR 30 response at week 16 compared to baseline and entered the blinded withdrawal period (Part II) of the study. The proportions of patients with JIA ACR 50/70 responses in Part I were 84.0%, and 64%, respectively for patients taking background MTX in addition to tocilizumab and 80% and 55% respectively for patients on tocilizumab monotherapy.

In Part II, patients (ITT, n=163) were randomized to ACTEMRA (same dose received in Part I) or placebo in a 1:1 ratio that was stratified by concurrent methotrexate use and concurrent corticosteroid use. Each patient continued in Part II of the study until Week 40 or until the patient satisfied JIA ACR 30 flare criteria (relative to Week 16) and qualified for escape.

The primary endpoint was the proportion of patients with a JIA ACR 30 flare at week 40 relative to week 16. JIA ACR 30 flare was defined as 3 or more of the 6 core outcome variables worsening by at least 30% with no more than 1 of the remaining variables improving by more than 30% relative to Week 16.

ACTEMRA treated patients experienced significantly fewer disease flares compared to placebo-treated patients (26% [21/82] versus 48% [39/81]; adjusted difference in proportions -21%, 95% CI: -35%, -8%).

During the withdrawal phase (Part II), more patients treated with ACTEMRA showed JIA ACR 30/50/70 responses at Week 40 compared to patients withdrawn to placebo.

14.7 Polyarticular Juvenile Idiopathic Arthritis – Subcutaneous Administration

Subcutaneously administered ACTEMRA in pediatric patients with polyarticular juvenile idiopathic arthritis (PJIA) was assessed in WA28117 (NCT01904279), a 52-week, open-label, multicenter, PK-PD and safety study to determine the appropriate subcutaneous dose of ACTEMRA that achieved comparable PK/PD profiles to the ACTEMRA-IV regimen. PJIA patients aged 1 to 17 years with an inadequate response or inability to tolerate MTX, including patients with well-controlled disease on treatment with ACTEMRA-IV and ACTEMRA-naïve patients with active disease, were treated with subcutaneous ACTEMRA based on body weight.

Patients weighing at or above 30 kg (n = 25) were treated with 162 mg of ACTEMRA-SC every 2 weeks and patients weighing less than 30 kg (n = 27) received 162 mg of ACTEMRA-SC every 3 weeks for 52 weeks. Of these 52 patients, 37 (71%) were naive to ACTEMRA and 15 (29%) had been receiving ACTEMRA-IV and switched to ACTEMRA-SC at baseline.

The efficacy of subcutaneous ACTEMRA in children 2 to 17 years of age is based on pharmacokinetic exposure and extrapolation of the established efficacy of intravenous ACTEMRA in polyarticular JIA patients and subcutaneous ACTEMRA in patients with RA *[see Clinical Pharmacology (12.3) and Clinical Studies (14.2 and 14.6)]*.

14.8 Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis – Intravenous Administration

The efficacy of ACTEMRA for the treatment of active SJIA was assessed in WA18221 (NCT00642460), a 12-week randomized, double blind, placebo-controlled, parallel group, 2-arm study. Patients treated with or without MTX, were randomized (ACTEMRA:placebo = 2:1) to one of two treatment groups: 75 patients received ACTEMRA infusions every two weeks at either 8 mg per kg for patients at or above 30 kg or 12 mg per kg for patients less than 30 kg and 37 were randomized to receive placebo infusions every two weeks. Corticosteroid tapering could occur from week six for patients who achieved a JIA ACR 70 response. After 12 weeks or at the time of escape, due to disease worsening, patients were treated with ACTEMRA in the open-label extension phase at weight appropriate dosing.

The primary endpoint was the proportion of patients with at least 30% improvement in JIA ACR core set (JIA ACR 30 response) at Week 12 and absence of fever (no temperature at or above 37.5°C in the preceding 7 days). JIA ACR (American College of Rheumatology) responses are defined as the percentage improvement (e.g., 30%, 50%, 70%) in 3 of any 6 core outcome variables compared to baseline, with worsening in no more than 1 of the remaining variables by 30% or more. Core outcome variables consist of physician global assessment, parent per patient global assessment, number of joints with active arthritis, number of joints with limitation of movement, erythrocyte sedimentation rate (ESR), and functional ability (childhood health assessment questionnaire-CHAQ).

Primary endpoint result and JIA ACR response rates at Week 12 are shown in **Table 11**.

Table 11 Efficacy Findings at Week 12

	ACTEMRA N=75	**Placebo N=37**
Primary Endpoint: JIA ACR 30 response + absence of fever		
Responders	**85%**	**24%**
Weighted difference (95% CI)	**62 (45, 78)**	**-**
JIA ACR Response Rates at Week 12		
JIA ACR 30		
Responders	91%	24%
Weighted difference[a] (95% CI)[b]	67 (51, 83)	-
JIA ACR 50		
Responders	85%	11%
Weighted difference[a] (95% CI)[b]	74 (58, 90)	-
JIA ACR 70		
Responders	71%	8%
Weighted difference[a] (95% CI)[b]	63 (46, 80)	-

[a]The weighted difference is the difference between the ACTEMRA and Placebo response rates, adjusted for the stratification factors (weight, disease duration, background oral corticosteroid dose and background methotrexate use).
[b] CI: confidence interval of the weighted difference.

The treatment effect of ACTEMRA was consistent across all components of the JIA ACR response core variables. JIA ACR scores and absence of fever responses in the open label extension were consistent with the controlled portion of the study (data available through 44 weeks).

Systemic Features

Of patients with fever or rash at baseline, those treated with ACTEMRA had fewer systemic features; 35 out of 41 (85%) became fever free (no temperature recording at or above 37.5°C in the preceding 14 days) compared to 5 out of 24 (21%) of placebo-treated patients, and 14 out of 22 (64%) became free of rash compared to 2 out of 18 (11%) of placebo-treated patients. Responses were consistent in the open label extension (data available through 44 weeks).

Corticosteroid Tapering

Of the patients receiving oral corticosteroids at baseline, 8 out of 31 (26%) placebo and 48 out of 70 (69%), ACTEMRA patients achieved a JIA ACR 70 response at week 6 or 8 enabling corticosteroid dose reduction. Seventeen (24%) ACTEMRA patients versus 1 (3%) placebo patient were able to reduce the dose of corticosteroid by at least 20% without experiencing a subsequent JIA ACR 30 flare or occurrence of systemic symptoms to week 12. In the open label portion of the study, by week 44, there were 44 out of 103 (43%) ACTEMRA patients off oral corticosteroids. Of these 44 patients 50% were off corticosteroids 18 weeks or more.

Health Related Outcomes

Physical function and disability were assessed using the Childhood Health Assessment Questionnaire Disability Index (CHAQ-DI). Seventy-seven percent (58 out of 75) of patients in the ACTEMRA treatment group

achieved a minimal clinically important improvement in CHAQ-DI (change from baseline of ≥ 0.13 units) at week 12 compared to 19% (7 out of 37) in the placebo treatment group.

14.9 Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis – Subcutaneous Administration

Subcutaneously administered ACTEMRA in pediatric patients with systemic juvenile idiopathic arthritis (SJIA) was assessed in WA28118 (NCT01904292), a 52-week, open-label, multicenter, PK-PD and safety study to determine the appropriate subcutaneous dose of ACTEMRA that achieved comparable PK/PD profiles to the ACTEMRA-IV regimen.

Eligible patients received ACTEMRA subcutaneously dosed according to body weight, with patients weighing at or above 30 kg (n = 26) dosed with 162 mg of ACTEMRA every week and patients weighing below 30 kg (n = 25) dosed with 162 mg of ACTEMRA every 10 days (n=8) or every 2 weeks (n=17) for 52 weeks. Of these 51 patients, 26 (51%) were naive to subcutaneous ACTEMRA and 25 (49%) had been receiving ACTEMRA intravenously and switched to subcutaneous ACTEMRA at baseline.

The efficacy of subcutaneous ACTEMRA in children 2 to 17 years of age is based on pharmacokinetic exposure and extrapolation of the established efficacy of intravenous ACTEMRA in systemic JIA patients *[see Clinical Pharmacology (12.3) and Clinical Studies (14.8)]*.

14.10 Cytokine Release Syndrome – Intravenous Administration

The efficacy of ACTEMRA for the treatment of CRS was assessed in a retrospective analysis of pooled outcome data from clinical trials of CAR T-cell therapies for hematological malignancies. Evaluable patients had been treated with tocilizumab 8 mg/kg (12 mg/kg for patients < 30 kg) with or without additional high-dose corticosteroids for severe or life-threatening CRS; only the first episode of CRS was included in the analysis. The study population included 24 males and 21 females (total 45 patients) of median age 12 years (range, 3–23 years); 82% were Caucasian. The median time from start of CRS to first dose of tocilizumab was 4 days (range, 0-18 days). Resolution of CRS was defined as lack of fever and off vasopressors for at least 24 hours. Patients were considered responders if CRS resolved within 14 days of the first dose of tocilizumab, if no more than 2 doses of tocilizumab were needed, and if no drugs other than tocilizumab and corticosteroids were used for treatment.

Thirty-one patients (69%; 95% CI: 53%–82%) achieved a response. Achievement of resolution of CRS within 14 days was confirmed in a second study using an independent cohort that included 15 patients (range: 9–75 years old) with CAR T cell-induced CRS.

14.11 COVID-19 – Intravenous Administration

The efficacy of ACTEMRA for the treatment of COVID-19 was based on RECOVERY (NCT04381936), a randomized, controlled, open-label, platform study, and supported by the results from EMPACTA (NCT04372186), a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Results of two other randomized, double-blind, placebo-controlled studies, COVACTA (NCT04320615) and REMDACTA (NCT04409262**)**, which evaluated the efficacy of ACTEMRA for the treatment of COVID-19 are also summarized.

RECOVERY (Randomised Evaluation of COVID-19 Therapy) Collaborative Group Study in Hospitalized Adults Diagnosed with COVID-19

RECOVERY was a randomized, controlled, open-label, multicenter platform study conducted in the United Kingdom to evaluate the efficacy and safety of potential treatments in hospitalized adult patients with severe COVID-19 pneumonia. Eligible patients for the ACTEMRA portion of the study had clinically suspected or laboratory-confirmed SARS-CoV-2 infection and no medical contraindications to any of the treatments and had clinical evidence of progressive COVID-19 (defined as oxygen saturation <92% on room air or receiving oxygen therapy, and CRP ≥75 mg/L). Patients were then randomized to receive either standard of care (SoC) or

intravenous ACTEMRA at a weight-tiered dosing comparable to the recommended dosage *[see Clinical Pharmacology (12.3)]* in addition to SoC.

Efficacy analyses were performed in the intent-to-treat (ITT) population comprising 4116 adult patients who were randomized to the ACTEMRA + SoC arm (n=2022) or to the SoC arm (n=2094). The mean age of participants was 64 years (range: 20 to 101), and patients were 67% male, 76% White, 11% Asian, 3% Black or African American, and 1% mixed race. At baseline, 0.2% of patients were not on supplemental oxygen, 45% of patients required low flow oxygen, 41% of patients required non-invasive ventilation or high-flow oxygen, and 14% of patients required invasive mechanical ventilation; 82% of patients were reported to be receiving systemic corticosteroids.

The primary efficacy endpoint was time to death through Day 28. The results for the overall population and the subgroups of patients who were or were not receiving systemic corticosteroids at time of randomization are summarized in Table 12.

Table 12 Mortality through Day 28 in RECOVERY

	ACTEMRA+ SoC N=2022 n (%)[1]	**SoC N=2094 n (%)[1]**	**Hazard Ratio (95% CI)**	**Risk Difference (95% CI)**
Mortality	621 (30.7%)	729 (34.9%)	0.85 (0.76, 0.94) p= 0.0028[1]	-4.1% (-7.0, -1.3)
By baseline receipt of corticosteroid use				
Mortality for patients receiving systemic corticosteroids at randomization[2]	482/1664 (29.0%)	600/1721 (34.9%)	0.79 (0.70, 0.89)	-5.9% (-9.1, -2.8)
Mortality for patients not receiving systemic corticosteroids at randomization[2]	139/357 (39.0%)	127/367 (34.6%)	1.16 (0.91, 1.48)	4.4% (-2.6, 11.5)

[1] P-value reflects that the RECOVERY trial primary analysis results were statistically significant at the two-sided significance level of $\alpha = 0.05$.

[2] Probabilities of dying by Day 28 were estimated by the Kaplan-Meier method.

EMPACTA

EMPACTA was a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study to evaluate intravenous ACTEMRA 8 mg/kg in combination with SoC in hospitalized, non-ventilated adult patients with COVID-19 pneumonia. Eligible patients were at least 18 years of age, had confirmed SARS-CoV-2 infection by a positive reverse-transcriptase polymerase chain reaction (RT-PCR) result, had pneumonia confirmed by radiography, and had SpO2 < 94% on ambient air.

Of the 389 patients randomized, efficacy analyses were performed in the modified intent-to-treat (mITT) population comprising 377 patients who were randomized and received study medication (249 in the ACTEMRA arm; 128 in the placebo arm). The mean age of participants was 56 years (range: 20 to 95); 59% of

patients were male, 56% were of Hispanic or Latino ethnicity, 53% were White, 20% were American Indian/Alaska Native, 15% were Black/African American and 2% were Asian. At baseline, 9% patients were not on supplemental oxygen, 64% patients required low flow oxygen, 27% patients required high-flow oxygen, and 73% were on corticosteroids.

The primary efficacy endpoint evaluated time to progression to mechanical ventilation or death through Day 28. The hazard ratio comparing ACTEMRA to placebo was 0.56 (95% CI, 0.33 to 0.97), a statistically significant result (log-rank, p-value = 0.036). The cumulative proportion of patients who required mechanical ventilation or died by Day 28 was 12.0% (95% CI, 8.5% to 16.9%) in the ACTEMRA arm and 19.3% (95% CI, 13.3% to 27.4%) in the placebo arm.

Mortality at Day 28 was 10.4% in the ACTEMRA arm versus 8.6% in the placebo arm (weighted difference (ACTEMRA arm - placebo arm): 2.0% [95% CI, -5.2% to 7.8%]).

COVACTA

COVACTA was a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study to evaluate intravenous ACTEMRA 8 mg/kg in combination with SoC for the treatment of adult patients hospitalized with severe COVID-19 pneumonia. The study randomized 452 patients who were at least 18 years of age with confirmed SARS-CoV-2 infection by a positive RT-PCR result, had pneumonia confirmed by radiography, and had oxygen saturation of 93% or lower on ambient air or a ratio of arterial oxygen partial pressure to fractional inspired oxygen of 300 mmHg or less. At baseline, 3% of patients were not on supplemental oxygen, 28% were on low flow oxygen, 30% were on non-invasive ventilation or high flow oxygen, 38% were on invasive mechanical ventilation, and 22% were on corticosteroids.

The primary efficacy endpoint was clinical status on Day 28 assessed on a 7-category ordinal scale that ranged from “discharged” to “death.” There were no statistically significant differences observed in the distributions of clinical status on the 7-category ordinal scale at Day 28 when comparing the ACTEMRA arm to the placebo arm.

Mortality at Day 28 was 19.7% in the ACTEMRA arm versus 19.4% in the placebo arm (weighted difference (ACTEMRA arm - placebo arm): 0.3% [95% CI, -7.6 to 8.2]).

REMDACTA

REMDACTA was a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study to evaluate intravenous ACTEMRA 8 mg/kg in combination with intravenous remdesivir (RDV) 200 mg on Day 1 followed by 100 mg once daily for a total of 10 days in hospitalized patients with severe COVID-19 pneumonia. The study randomized 649 adult patients with SARS-CoV-2 infection confirmed by a positive polymerase chain reaction (PCR) result, pneumonia confirmed by radiography, and who required supplemental oxygen > 6 L/min to maintain SpO2 >93%. At baseline, 7% of patients were on low flow oxygen, 80% were on non-invasive ventilation or high flow oxygen, 14% were on invasive mechanical ventilation, and 84% were on corticosteroids.

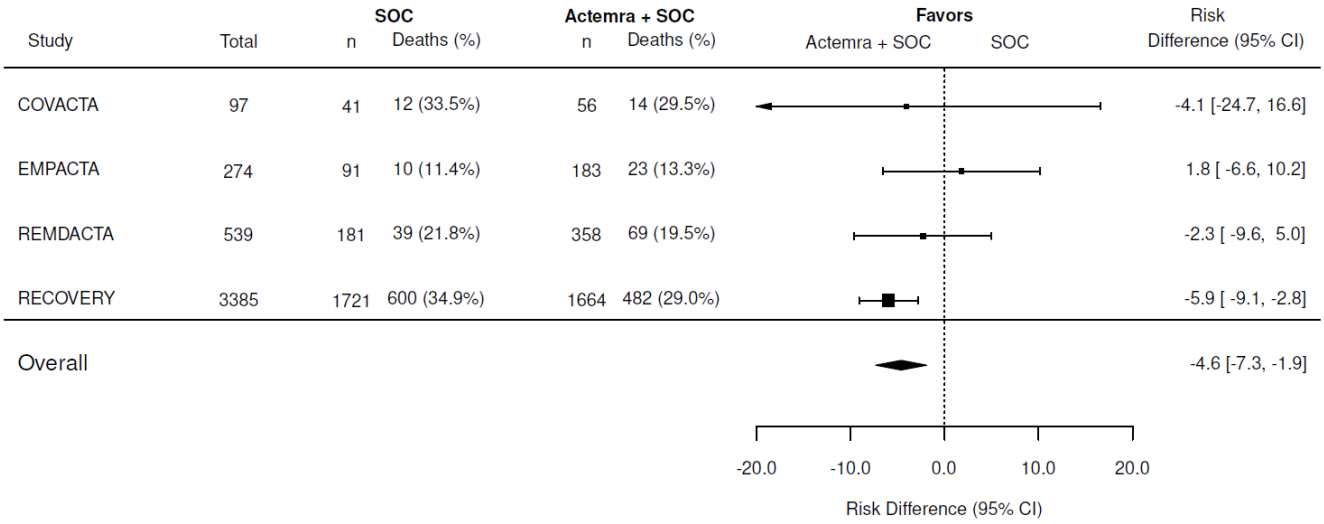
The primary efficacy endpoint was time from randomization to hospital discharge or ‘ready for discharge’ up to Day 28. There was no statistically significant difference between the treatment arms with respect to time to hospital discharge or “ready for discharge” through Day 28.

Mortality at Day 28 was 18.1% in the ACTEMRA+ RDV arm versus 19.5% in the placebo +RDV arm (weighted difference (ACTEMRA arm - placebo arm): -1.3% [95% CI, -7.8% to 5.2%]).

Mortality Across Studies in Patients Receiving Baseline Corticosteroids

A study-level meta-analysis was conducted on EMPACTA, COVACTA, REMDACTA and RECOVERY studies. For each of the four studies, the risk difference through Day 28 was estimated by the Kaplan-Meier method in the subgroup of patients receiving baseline corticosteroids, summarized in Figure 3. Patients from the RECOVERY trial represent 78.8% of the total sample size in this meta-analysis. The combined risk difference showed that ACTEMRA treatment (n=2261) resulted in a 4.61% absolute reduction in the risk of death at Day 28 (risk difference=-4.6%; 95% CI: -7.3% to -1.9%) compared to SoC (n=2034).

Figure 3 Risk Differences Through Day 28 for Baseline Corticosteroid Use Subpopulation in RECOVERY, EMPACTA, COVACTA and REMDACTA studies



16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

For Intravenous Infusion

ACTEMRA (tocilizumab) injection is a preservative-free, sterile clear, colorless to pale yellow solution. ACTEMRA is supplied as 80 mg/4 mL (NDC 50242-135-01), 200 mg/10 mL (NDC 50242-136-01), and 400 mg/20 mL (NDC 50242-137-01) individually packaged 20 mg/mL single-dose vials for further dilution prior to intravenous infusion.

For Subcutaneous Injection

ACTEMRA (tocilizumab) injection is supplied as a preservative-free, sterile, clear, colorless to slightly yellowish solution for subcutaneous administration. The following packaging configurations are available:

- Each single-dose prefilled syringe delivers 162 mg/0.9 mL (NDC 50242-138-01).
- Each single-dose ACTPen® autoinjector delivers 162 mg/0.9 mL (NDC 50242-143-01).

Storage and Handling: Do not use beyond expiration date on the container, package, prefilled syringe, or autoinjector. ACTEMRA must be refrigerated at 36°F to 46°F (2ºC to 8ºC). Do not freeze. Protect the vials, syringes, and autoinjectors from light by storage in the original package until time of use, and keep syringes and autoinjectors dry. Once removed from the refrigerator, the prefilled syringe and autoinjector can be stored up to 2 weeks at or below 86°F (30°C). The prefilled syringe and autoinjector must always be kept in the carton.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Advise the patient to read the FDA-approved patient labeling (Medication Guide and Instructions for Use).

Serious Infections

Inform patients that ACTEMRA may lower their resistance to infections *[see Warnings and Precautions (5.1)]*. Instruct the patient of the importance of contacting their doctor immediately when symptoms suggesting infection appear in order to assure rapid evaluation and appropriate treatment.

Gastrointestinal Perforation

Inform patients that some patients who have been treated with ACTEMRA have had serious side effects in the stomach and intestines *[see Warnings and Precautions (5.2)]*. Instruct the patient of the importance of contacting their doctor immediately when symptoms of fever, severe, persistent abdominal pain, and change in bowel habits appear to assure rapid evaluation and appropriate treatment.

Hypersensitivity and Serious Allergic Reactions

Inform patients that some patients who have been treated with ACTEMRA have developed serious allergic reactions, including anaphylaxis, as well as serious skin reactions [see Warnings and Precautions (5.6)]. Advise patients to stop taking ACTEMRA and seek immediate medical attention if they experience any symptom of serious allergic reactions (including rash, hives, and swelling of the face, lips, tongue, and throat that may cause difficulty in breathing or swallowing).

Instruction on Injection Technique

Assess patient suitability for home use for subcutaneous injection. Perform the first injection under the supervision of a qualified healthcare professional. If a patient or caregiver is to administer subcutaneous ACTEMRA, instruct him/her in injection techniques and assess his/her ability to inject subcutaneously to ensure proper administration of subcutaneous ACTEMRA and the suitability for home use *[see Instructions for Use]*.

Prior to use, remove the prefilled syringe (PFS) or autoinjector from the refrigerator and allow to sit at room temperature outside of the carton for 30 minutes (PFS) or 45 minutes (autoinjector), out of the reach of children. Do not warm ACTEMRA in any other way.

Advise patients to consult their healthcare provider if the full dose is not received.

A puncture-resistant container for disposal of needles, syringes and autoinjectors should be used and should be kept out of the reach of children. Instruct patients or caregivers in the technique as well as proper needle, syringe and autoinjector disposal, and caution against reuse of these items.

Pregnancy

Inform female patients of reproductive potential that ACTEMRA may cause fetal harm and to inform their prescriber of a known or suspected pregnancy *[see Use in Specific Populations (8.1)]*.

ACTEMRA® (tocilizumab)

Manufactured by:
Genentech, Inc.
A Member of the Roche Group
1 DNA Way
South San Francisco, CA 94080-4990

U.S. License No.: 1048

ACTEMRA is a registered trademark of Chugai Seiyaku Kabushiki Kaisha Corp., a member of the Roche Group
© 2024 Genentech, Inc.

Medication Guide

ACTEMRA® (AC-TEM-RA)
(tocilizumab) injection
for intravenous use

ACTEMRA® (AC-TEM-RA)
(tocilizumab) injection
for subcutaneous use

What is the most important information I should know about ACTEMRA?

ACTEMRA can cause serious side effects including:

1. **Serious Infections**. ACTEMRA is a medicine that affects your immune system. ACTEMRA can lower the ability of your immune system to fight infections. Some people have serious infections while taking ACTEMRA, including tuberculosis (TB), and infections caused by bacteria, fungi, or viruses that can spread throughout the body. Some people have died from these infections. Your healthcare provider should assess you for TB before starting ACTEMRA (except if you have COVID-19).

   If you have COVID-19, your healthcare provider should monitor you for signs and symptoms of new infections during and after treatment with ACTEMRA.

   Your healthcare provider should monitor you closely for signs and symptoms of TB during and after treatment with ACTEMRA.

   - You should not start taking ACTEMRA if you have any kind of infection unless your healthcare provider says it is okay.

   Before starting ACTEMRA, tell your healthcare provider if you:

   - think you have an infection or have symptoms of an infection, with or without a fever, such as:
     - sweating or chills
     - shortness of breath
     - warm, red, or painful skin or sores on your body
     - feel very tired
     - muscle aches
     - blood in phlegm
     - diarrhea or stomach pain
     - cough
     - weight loss
     - burning when you urinate or urinating more often than normal
   - are being treated for an infection.
   - get a lot of infections or have infections that keep coming back.
   - have diabetes, HIV, or a weak immune system. People with these conditions have a higher chance for infections.
   - have TB, or have been in close contact with someone with TB.
   - live or have lived, or have traveled to certain parts of the country (such as the Ohio and Mississippi River valleys and the Southwest) where there is an increased chance for getting certain kinds of fungal infections (histoplasmosis, coccidiomycosis, or blastomycosis). These infections may happen or become more severe if you use ACTEMRA. Ask your healthcare provider, if you do not know if you have lived in an area where these infections are common.
   - have or have had hepatitis B.

   After starting ACTEMRA, call your healthcare provider right away if you have any symptoms of an infection. ACTEMRA can make you more likely to get infections or make worse any infection that you have.

2. **Tears (perforation) of the stomach or intestines.**
   - Tell your healthcare provider if you have had diverticulitis (inflammation in parts of the large intestine) or ulcers in your stomach or intestines. Some people taking ACTEMRA get tears in their stomach or intestine. This happens most often in people who also take nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), corticosteroids, or methotrexate.
   - Tell your healthcare provider right away if you have fever and new onset stomach-area pain that does not go away, and a change in your bowel habits.

3. **Liver problems (Hepatotoxicity):** Some people have experienced serious life-threatening liver problems, which required a liver transplant or led to death. Your healthcare provider may tell you to stop taking ACTEMRA if you develop new or worse liver problems during treatment with ACTEMRA. Tell your healthcare provider right away if you have any of the following symptoms:
   - feeling tired (fatigue)
   - weakness

- lack of appetite for several days or longer (anorexia)
- yellowing of your skin or the whites of your eyes (jaundice)
- abdominal swelling and pain on the right side of your stomach-area
- light colored stools
- nausea and vomiting
- confusion
- dark “tea-colored” urine

4. **Changes in certain laboratory test results**. Your healthcare provider should do blood tests before you start receiving ACTEMRA. If you have rheumatoid arthritis (RA), giant cell arteritis (GCA), or systemic sclerosis-interstitial lung disease (SSc-ILD) your healthcare provider should do blood tests every 4 to 8 weeks after you start receiving ACTEMRA for the first 6 months and then every 3 months after that. If you have polyarticular juvenile idiopathic arthritis (PJIA) you will have blood tests done every 4 to 8 weeks during treatment. If you have systemic juvenile idiopathic arthritis (SJIA) you will have blood tests done every 2 to 4 weeks during treatment. These blood tests are to check for the following side effects of ACTEMRA:
   - low neutrophil count. Neutrophils are white blood cells that help the body fight off bacterial infections.
   - low platelet count. Platelets are blood cells that help with blood clotting and stop bleeding.
   - increase in certain liver function tests.
   - increase in blood cholesterol levels. You may also have changes in other laboratory tests, such as your blood cholesterol levels. Your healthcare provider should do blood tests to check your cholesterol levels 4 to 8 weeks after you start receiving ACTEMRA.

   Your healthcare provider will determine how often you will have follow-up blood tests. Make sure you get all your follow-up blood tests done as ordered by your healthcare provider.
   You should not receive ACTEMRA if your neutrophil or platelet counts are too low or your liver function tests are too high.

   Your healthcare provider may stop your ACTEMRA treatment for a period of time or change your dose of medicine if needed because of changes in these blood test results.
5. **Cancer.** ACTEMRA may increase your risk of certain cancers by changing the way your immune system works. Tell your healthcare provider if you have ever had any type of cancer.

See **“What are the possible side effects with ACTEMRA?”** for more information about side effects.

What is ACTEMRA?

ACTEMRA is a prescription medicine called an Interleukin-6 (IL-6) receptor antagonist. ACTEMRA is used:

- To treat adults with moderately to severely active rheumatoid arthritis (RA), after at least one other medicine called a Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drug (DMARD) has been used and did not work well.
- To treat adults with giant cell arteritis (GCA).
- For slowing the rate of decline in lung function in adults with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease (SSc-ILD) (also known as scleroderma associated ILD).
- To treat people with active PJIA ages 2 and above.
- To treat people with active SJIA ages 2 and above.
- To treat people age 2 years and above who experience severe or life-threatening Cytokine Release Syndrome (CRS) following chimeric antigen receptor (CAR) T cell treatment.
- To treat hospitalized adults with coronavirus disease 2019 (COVID-19) receiving systemic corticosteroids and requiring supplemental oxygen or mechanical ventilation.
- ACTEMRA is not approved for subcutaneous use in people with CRS or COVID-19.

It is not known if ACTEMRA is safe and effective in children with PJIA, SJIA, or CRS under 2 years of age or in children with conditions other than PJIA, SJIA or CRS.

Do not take ACTEMRA: if you are allergic to tocilizumab, or any of the ingredients in ACTEMRA. See the end of this Medication Guide for a complete list of ingredients in ACTEMRA.

Before you receive ACTEMRA, tell your healthcare provider about all of your medical conditions, including if you:

- have an infection. **See “What is the most important information I should know about ACTEMRA?”**
- have liver problems.

- have any stomach-area (abdominal) pain or been diagnosed with diverticulitis or ulcers in your stomach or intestines.
- have had a reaction to tocilizumab or any of the ingredients in ACTEMRA before.
- have or had a condition that affects your nervous system, such as multiple sclerosis.
- have recently received or are scheduled to receive a vaccine:
  - All vaccines should be brought up-to-date before starting ACTEMRA, unless urgent treatment initiation is required.
  - People who take ACTEMRA should not receive live vaccines.
  - People taking ACTEMRA can receive non-live vaccines.
- plan to have surgery or a medical procedure.
- are pregnant or plan to become pregnant. ACTEMRA may harm your unborn baby. Tell your healthcare provider if you become pregnant or think you may be pregnant during treatment with ACTEMRA.
- are breastfeeding or plan to breastfeed. It is not known if ACTEMRA passes into your breast milk. Talk to your healthcare provider about the best way to feed your baby if you take ACTEMRA.

Tell your healthcare provider about all of the medicines you take, including prescription, over-the-counter medicines, vitamins and herbal supplements. ACTEMRA and other medicines may affect each other causing side effects.

Especially tell your healthcare provider if you take:

- any other medicines to treat your RA. Taking ACTEMRA with these medicines may increase your risk of infection.
- medicines that affect the way certain liver enzymes work. Ask your healthcare provider if you are not sure if your medicine is one of these.

Know the medicines you take. Keep a list of them to show to your healthcare provider and pharmacist when you get a new medicine.

How will I receive ACTEMRA?

Into a vein (IV or intravenous infusion) for Rheumatoid Arthritis, Giant Cell Arteritis, PJIA, SJIA, CRS or COVID-19:

- If your healthcare provider prescribes ACTEMRA as an IV infusion, you will receive ACTEMRA from a healthcare provider through a needle placed in a vein in your arm. The infusion will take about 1 hour to give you the full dose of medicine.
- For rheumatoid arthritis, giant cell arteritis or PJIA you will receive a dose of ACTEMRA about every 4 weeks.
- For SJIA you will receive a dose of ACTEMRA about every 2 weeks.
- For CRS you will receive a single dose of ACTEMRA, and if needed, additional doses.
- For COVID-19, you will receive a single dose of ACTEMRA, and if needed one additional dose.
- While taking ACTEMRA, you may continue to use other medicines that help treat your rheumatoid arthritis, PJIA, SJIA or COVID-19 such as methotrexate, non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and prescription steroids, as instructed by your healthcare provider.
- Keep all of your follow-up appointments and get your blood tests as ordered by your healthcare provider.

Under the skin (SC or subcutaneous injection) for Rheumatoid Arthritis, Giant Cell Arteritis, SSc-ILD, PJIA or SJIA:

- **See the Instructions for Use at the end of this Medication Guide for instructions about the right way to prepare and give your ACTEMRA injections at home.**
- ACTEMRA is available as a single-dose Prefilled Syringe or single-dose prefilled ACTPen® autoinjector.
- You may also receive ACTEMRA as an injection under your skin (subcutaneous). If your healthcare provider decides that you or a caregiver can give your injections of ACTEMRA at home, you or your caregiver should receive training on the right way to prepare and inject ACTEMRA. Do not try to inject ACTEMRA until you have been shown the right way to give the injections by your healthcare provider.
- For PJIA or SJIA, you may self-inject with the Prefilled Syringe or prefilled ACTPen® autoinjector, or your caregiver can give you ACTEMRA, if both your healthcare provider and parent/legal guardian find it appropriate.
- Your healthcare provider will tell you how much ACTEMRA to use and when to use it.

What are the possible side effects with ACTEMRA?

ACTEMRA can cause serious side effects, including:

- See **"What is the most important information I should know about ACTEMRA?"**
- **Hepatitis B infection** in people who carry the virus in their blood. If you are a carrier of the hepatitis B virus (a virus that affects the liver), the virus may become active while you use ACTEMRA. Your healthcare provider may

do blood tests before you start treatment with ACTEMRA and while you are using ACTEMRA. Tell your healthcare provider if you have any of the following symptoms of a possible hepatitis B infection:

- feel very tired
- vomiting
- chills
- dark urine
- skin or eyes look yellow
- clay-colored bowel movements
- stomach discomfort
- skin rash
- little or no appetite
- fevers
- muscle aches

- **Serious Allergic Reactions.** Serious allergic reactions, including death, can happen with ACTEMRA. These reactions can happen with any infusion or injection of ACTEMRA, even if they did not occur with an earlier infusion or injection. Stop taking ACTEMRA, contact your healthcare provider, and get emergency help right away if you have any of the following signs of a serious allergic reaction:
  - swelling of your face, lips, mouth, or tongue
  - trouble breathing
  - wheezing
  - severe itching
  - skin rash, hives, redness, or swelling outside of the injection site area
  - dizziness or fainting
  - fast heartbeat or pounding in your chest (tachycardia)
  - sweating
- **Nervous system problems**. While rare, Multiple Sclerosis has been diagnosed in people who take ACTEMRA. It is not known what effect ACTEMRA may have on some nervous system disorders.

The most common side effects of ACTEMRA include:

- upper respiratory tract infections (common cold, sinus infections)
- headache
- increased blood pressure (hypertension)
- injection site reactions

Tell your healthcare provider about any side effect that bothers you or does not go away. These are not all the possible side effects of ACTEMRA. For more information, ask your healthcare provider or pharmacist.

Call your doctor for medical advice about side effects. You may report side effects to FDA at 1-800-FDA-1088.

You may also report side effects to Genentech at 1-888-835-2555.

General information about the safe and effective use of ACTEMRA.

Medicines are sometimes prescribed for purposes other than those listed in a Medication Guide. Do not give ACTEMRA to other people, even if they have the same symptoms that you have. It may harm them. You can ask your pharmacist or healthcare provider for information about ACTEMRA that is written for health professionals.

What are the ingredients in ACTEMRA?

Active ingredient: tocilizumab.
Inactive ingredients of Intravenous ACTEMRA: disodium phosphate dodecahydrate/sodium dihydrogen phosphate dihydrate buffered solution, polysorbate 80, sucrose, and water for Injection.
Inactive ingredients of Subcutaneous ACTEMRA: L-arginine hydrochloride, L-histidine, L-histidine hydrochloride monohydrate, L-methionine, polysorbate 80, and water for Injection.

ACTEMRA is a registered trademark of Chugai Seiyaku Kabushiki Kaisha Corp., a member of the Roche Group.
ACTPen is a registered trademark of Chugai Seiyaku Kabushiki Kaisha Corp., a member of the Roche Group.

Genentech, Inc., A Member of the Roche Group, 1 DNA Way, South San Francisco, CA 94080-4990 U.S. License No.: 1048
© 2024 Genentech, Inc. All rights reserved.
For more information, go to www.ACTEMRA.com or call 1-800-ACTEMRA.

Medication Guide has been approved by the U.S. Food and Drug Administration Revised: 09/2024

Instructions for Use
ACTEMRA® (AC-TEM-RA)
(tocilizumab)
Injection, For Subcutaneous Use
Single-dose Prefilled Syringe

Read and follow the Instructions for Use that come with your ACTEMRA prefilled syringe before you start using it and each time you get a prescription refill. Before you use ACTEMRA prefilled syringe for the first time, make sure your healthcare provider shows you the right way to use it.

- **Do not remove the needle cap until you are ready to inject ACTEMRA.**
- **Do not try to take apart the syringe at any time.**
- **Do not reuse the same syringe.**

Parts of your ACTEMRA Prefilled Syringe **(See Figure A).**

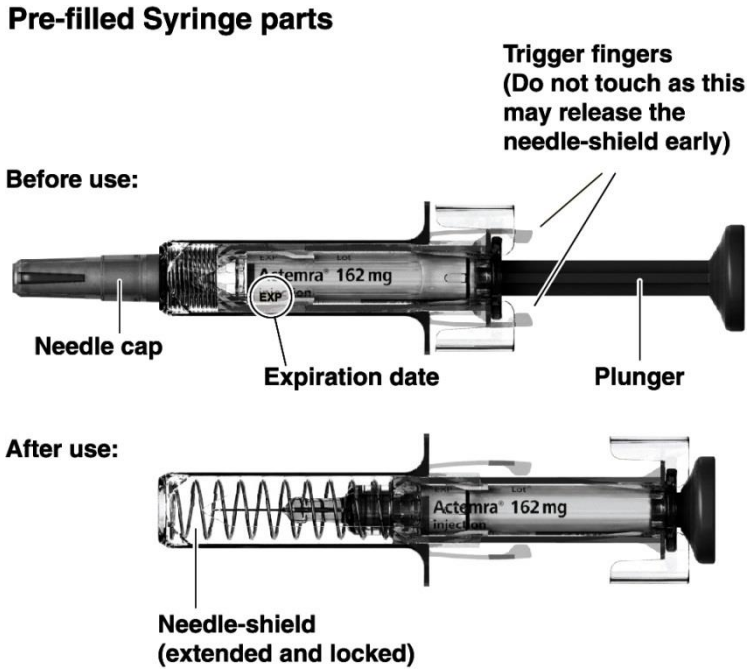


Figure A

Supplies needed for your ACTEMRA Prefilled Syringe Injection (See Figure B):

- ACTEMRA prefilled syringe
- alcohol pad
- sterile cotton ball or gauze
- puncture-resistant container or sharps container for safe disposal of needle cap and used syringe **(See Step 4 "Dispose of the syringe")**

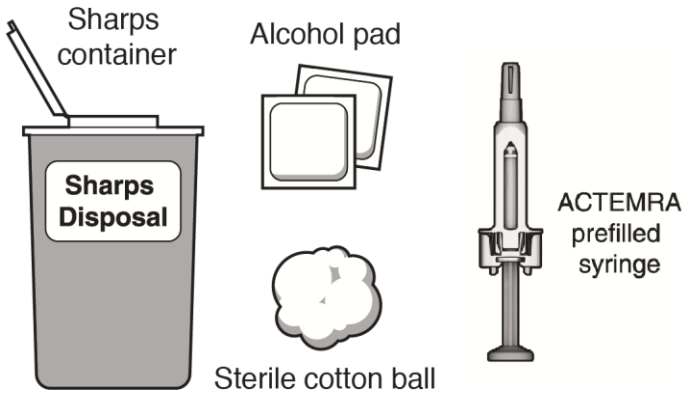


Figure B

Step 1. Preparing for an ACTEMRA Injection

Find a comfortable space with a clean, flat, working surface.

- Take the box containing the syringe out of the refrigerator and open the box. **Do not** touch the trigger fingers on the syringe as this may damage the syringe.
- Remove 1 single-use ACTEMRA prefilled syringe from the box and let it warm up for 30 minutes to allow it to reach room temperature. If the syringe does not reach room temperature, this could cause your injection to feel uncomfortable and make it difficult to push the plunger in.
- **Do not** speed up the warming process in any way, such as using the microwave or placing the syringe in warm water.
- Check the expiration date on the ACTEMRA prefilled syringe **(See Figure A). Do not** use it if the expiration date has passed because it may not be safe to use. If the expiration date has passed safely dispose of the syringe in a sharps container and get a new one.

Do not remove the needle cap while allowing your ACTEMRA prefilled syringe to reach room temperature.

- Keep your unused syringes in the original carton and keep in the refrigerator at 36˚F to 46˚F (2˚C to 8˚C). **Do not** freeze.
- Once removed from the refrigerator, your prefilled syringe can be stored up to 2 weeks at or below 86°F (30°C). Your prefilled syringe must always be kept in the original carton in order to protect from light and moisture. Hold your ACTEMRA prefilled syringe with the covered needle pointing down **(See Figure C).**

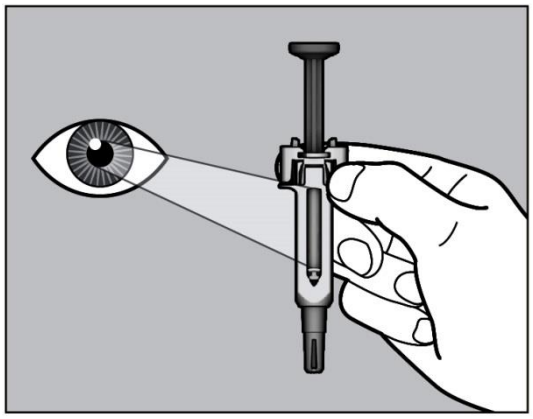


Figure C

- Check the liquid in the ACTEMRA prefilled syringe. It should be clear and colorless to pale yellow. Do not inject ACTEMRA if the liquid is cloudy, discolored, or has lumps or particles in it because it may not be safe to use. Safely dispose of the syringe in a sharps container and get a new one.
- Wash your hands well with soap and water.

Step 2. Choose and Prepare an Injection Site

Choose an Injection Site

- The front of your thigh and your abdomen except for the 2-inch area around your navel are the recommended injection sites **(See Figure D).**
- The outer area of the upper arms may also be used only if the injection is being given by a caregiver. Do not attempt to use the upper arm area by yourself **(See Figure D).**

Rotate Injection Site

- Choose a different injection site for each new injection at least 1-inch from the last area you injected.
- Do not inject into moles, scars, bruises, or areas where the skin is tender, red, hard or not intact.

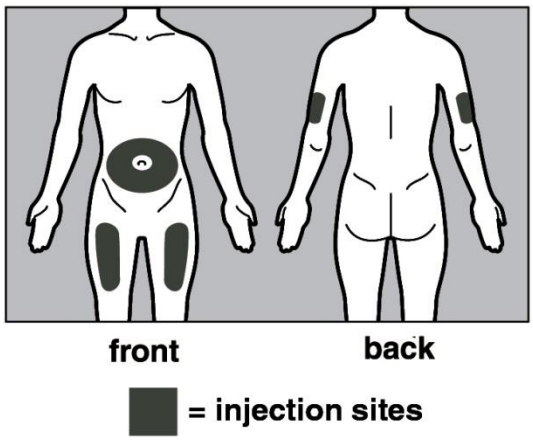


Figure D

Prepare the Injection Site

- Wipe the injection site with an alcohol pad in a circular motion and let it air dry to reduce the chance of getting an infection. **Do not** touch the injection site again before giving the injection.
- **Do not** fan or blow on the clean area.

Step 3. Inject ACTEMRA

- Hold the ACTEMRA prefilled syringe with 1 hand and pull the needle cap straight off with your other hand **(See Figure E). Do not** hold the plunger while you remove the needle cap. If you cannot remove the needle cap you should ask a caregiver for help or contact your healthcare provider.

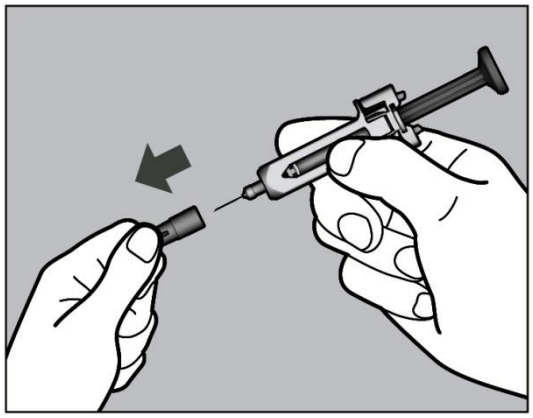


Figure E

- Throw away the needle cap in a sharps container.
- There may be a small air bubble in the ACTEMRA prefilled syringe. You do not need to remove it.
- You may see a drop of liquid at the end of the needle. This is normal and will not affect your dose.
- **Do not** touch the needle or let it touch any surfaces.
- **Do not** use the prefilled syringe if it is dropped.
- If it is not used within 5 minutes of needle cap removal, the syringe should be disposed of in the puncture resistant container or sharps container and a new syringe should be used.
- Never reattach the needle cap after removal.
- Hold the ACTEMRA prefilled syringe in 1 hand between the thumb and index finger **(See Figure F).**

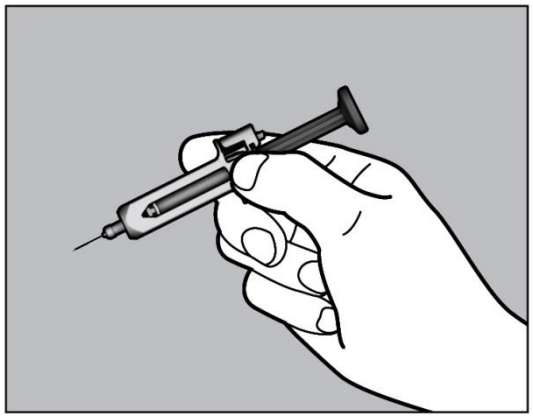


Figure F

- **Do not** pull back on the plunger of the syringe.
- Use your other hand and gently pinch the area of skin you cleaned. Hold the pinched skin firmly. Pinching the skin is important to make sure that you inject under the skin (into fatty tissue) but not any deeper (into muscle). Injection into muscle could cause the injection to feel uncomfortable.
- **Do not** hold or push on the plunger while inserting the needle into the skin.
- Use a quick, dart-like motion to insert the needle all the way into the pinched skin at an angle between 45° to 90° **(See Figure G).** It is important to use the correct angle to make sure the medicine is delivered under the skin (into fatty tissue), or the injection could be painful and the medicine may not work.

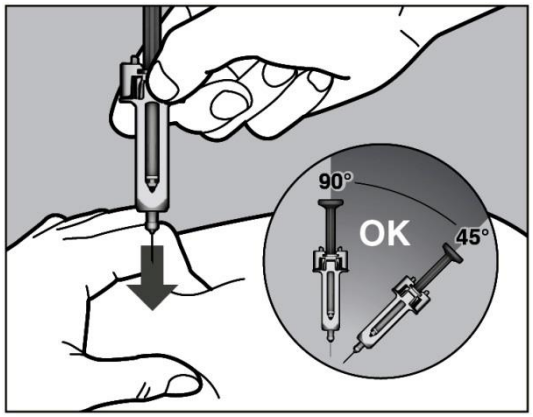


Figure G

- Keep the syringe in position and let go of the pinch of skin.
- Slowly inject all of the medicine by gently pushing the plunger all the way down **(See Figure H).** You must press the plunger all the way down to get the full dose of medicine and to ensure the trigger fingers are completely pushed to the side. If the plunger is not fully depressed the needle shield will not extend to cover the needle when it is removed. If the needle is not covered, carefully place the syringe into the puncture resistant container to avoid injury with the needle.

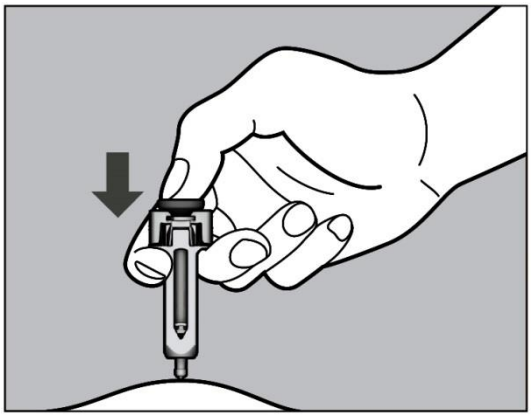


Figure H

- After the plunger is pushed all the way down, keep pressing down on the plunger to be sure all of the medicine is injected before taking the needle out of the skin.
- Keep pressing down on the plunger while you take the needle out of the skin at the same angle as inserted **(See Figure I).**

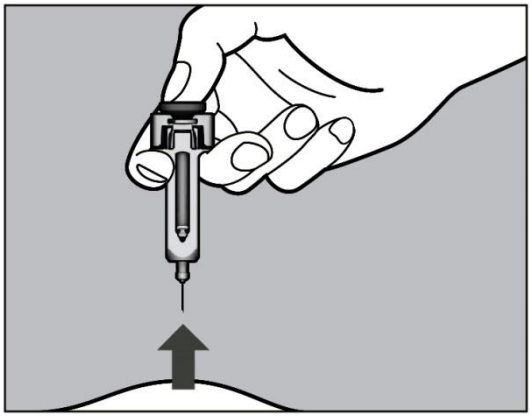


Figure I

- After the needle is removed completely from the skin, release the plunger, allowing the needle-shield to protect the needle **(See Figure J).**

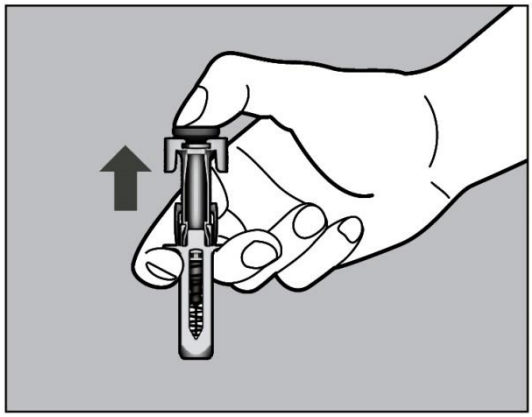


Figure J

After the Injection

- There may be a little bleeding at the injection site. You can press a cotton ball or gauze over the injection site.
- **Do not** rub the injection site.
- If needed, you may cover the injection site with a small bandage.

Step 4. Dispose of the syringe

- The ACTEMRA prefilled syringe should not be reused.
- Put the used syringe into your puncture resistant container **(See "How do I throw away used syringes?")**
- **Do not** put the needle cap back on the needle.
- **If your injection is given by another person, this person must also be careful when removing the syringe and disposing of the syringe to prevent accidental needle stick injury and passing infection.**

How do I throw away used syringes?

- Put your used needles and syringes including ACTEMRA in a FDA-cleared sharps disposal container right away after use **(See Figure K). Do not throw away (dispose of) loose needles and syringes in your household trash.**

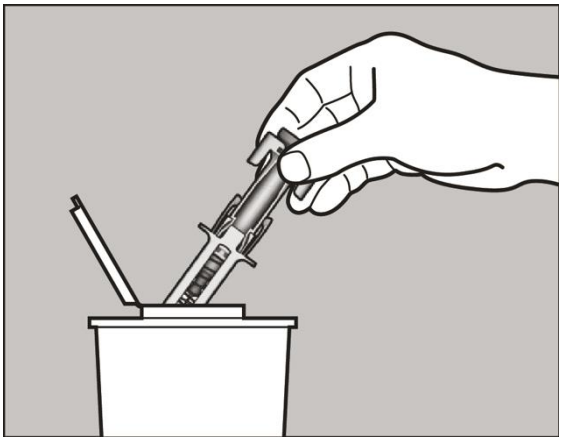


Figure K

- If you do not have a FDA-cleared sharps disposal container, you may use a household container that is:
    - made of a heavy-duty plastic

- can be closed with a tight-fitting, puncture-resistant lid, without sharps being able to come out
- upright stable during use
- leak-resistant
- properly labeled to warn of hazardous waste inside the container
    - When your sharps disposal container is almost full, you will need to follow your community guidelines for the right way to dispose of your sharps disposal container. There may be state or local laws about how you should throw away used needles and syringes. For more information about the safe sharps disposal, and for specific information about sharps disposal in the state that you live in, go to the FDA's website at: http://www.fda.gov/safesharpsdisposal.
    - Do not dispose of your used sharps disposal container in your household trash unless your community guidelines permit this. Do not recycle your used sharps disposal container.

- **Keep ACTEMRA prefilled syringes and the disposal container out of the reach of children.**

Record your Injection

- Write the date, time, and specific part of your body where you injected yourself. It may also be helpful to write any questions or concerns about the injection so you can ask your healthcare provider.

If you have questions or concerns about your ACTEMRA prefilled syringe, please contact your healthcare provider familiar with ACTEMRA or call 1-800-ACTEMRA.

This Medication Guide and Instructions for Use has been approved by the U.S. Food and Drug Administration.
Medication Guide Revised: 09/2024
ACTEMRA is a registered trademark of Chugai Seiyaku Kabushiki Kaisha Corp., a member of the Roche Group.

Genentech, Inc.
A Member of the Roche Group
1 DNA Way
South San Francisco, CA 94080-4990

U.S. License No.: 1048

© 2024 Genentech, Inc. All rights reserved.

Instructions for Use
ACTEMRA® (AC-TEM-RA)
(tocilizumab)
Injection, For Subcutaneous Use
Single-dose Prefilled ACTPen® (AKT-PEN) Autoinjector

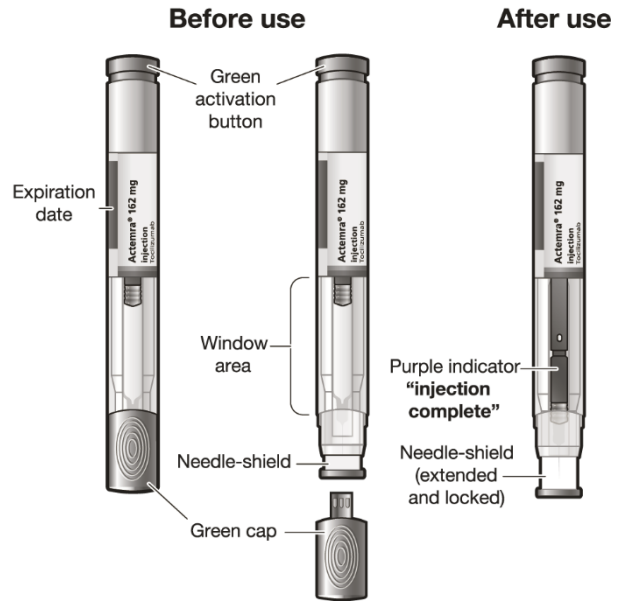
Read and follow the Instructions for Use that come with your ACTEMRA ACTPen autoinjector before you start using it and each time you get a prescription refill. Before you use the ACTEMRA ACTPen autoinjector for the first time, make sure your healthcare provider shows you the right way to use it.

Important: Keep your unused Autoinjectors in the original carton and keep in the refrigerator at 36˚F to 46˚F (2˚C to 8˚C). **Do not** freeze. Once removed from the refrigerator, your Autoinjector can be stored up to 2 weeks at or below 86°F (30°C). Your Autoinjector must always be kept in the original carton in order to protect from light and moisture.

- **Do not** remove the Autoinjector cap until you are ready to inject ACTEMRA.
- **Do not** try to take apart the Autoinjector at any time.
- **Do not** reuse the same Autoinjector.
- **Do not** use the Autoinjector through clothing.
- **Do not** leave the Autoinjector unattended.
- **Do not** use the Autoinjector if it appears to be damaged or if you have accidentally dropped the Autoinjector.
- Keep out of the reach of children.

Parts of your ACTEMRA ACTPen autoinjector **(See Figure A).**

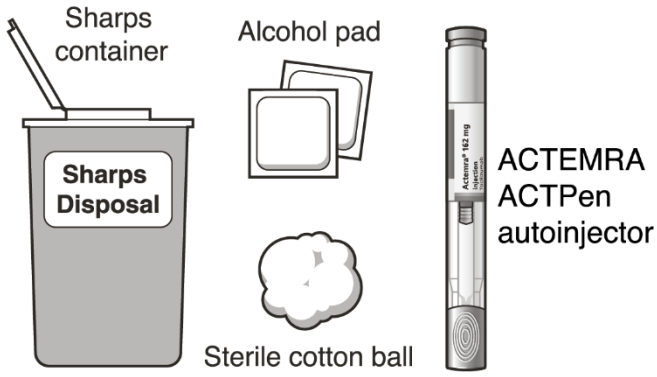
Figure A



Supplies needed for an injection using your ACTEMRA ACTPen autoinjector (See Figure B):

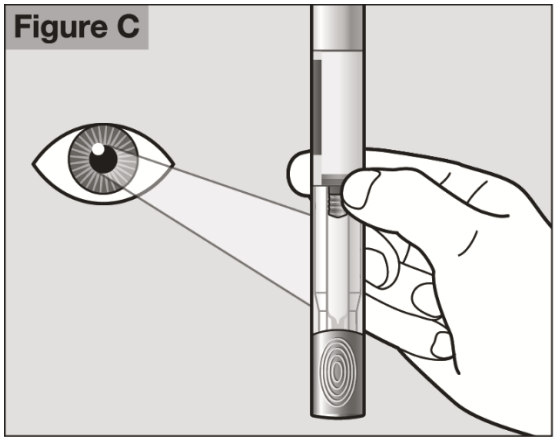
- 1 ACTEMRA ACTPen autoinjector
- 1 Alcohol pad
- 1 Sterile cotton ball or gauze
- 1 Puncture-resistant container or sharps container for safe disposal of Autoinjector cap and used Autoinjector **(See Step 4 "Dispose of the Autoinjector")**

Figure B



Step 1. Preparing for an ACTEMRA Injection
Find a comfortable space with a clean, flat, working surface.

- Take the box containing the Autoinjector out of the refrigerator.
- If you are opening the box for the first time, check to make sure that it is properly sealed. **Do not** use the Autoinjector if the box looks like it has already been opened.
- Check that the Autoinjector box is not damaged. **Do not** use ACTEMRA ACTPen autoinjector if the box looks damaged.
- **Check the expiration date on the Autoinjector box**. **Do not** use the Autoinjector if the expiration date has passed because it may not be safe to use.
- Open the box, and remove 1 single-use ACTEMRA ACTPen autoinjector from the box.
- Return any remaining autoinjectors in the box to the refrigerator.
- **Check the expiration date on the ACTEMRA ACTPen autoinjector (See Figure A). Do not** use it if the expiration date has passed because it may not be safe to use. If the expiration date has passed, safely dispose of the Autoinjector in a sharps container and get a new one.
- **Check the Autoinjector to make sure it is not damaged. Do not** use the Autoinjector if it appears to be damaged or if you have accidentally dropped the Autoinjector.
- Place the Autoinjector on a clean, flat surface and let the Autoinjector warm up for 45 minutes to allow it to reach room temperature. If the Autoinjector does not reach room temperature, this could cause your injection to feel uncomfortable and it could take longer to inject.
    - **Do not** speed up the warming process in any way, such as using the microwave or placing the Autoinjector in warm water.
    - **Do not** leave the Autoinjector to warm up in direct sunlight.
    - **Do not** remove the green cap while allowing your ACTEMRA ACTPen autoinjector to reach room temperature.
- Hold your ACTEMRA ACTPen autoinjector with the green cap pointing down **(See Figure C).**
- Look in the clear Window area. Check the liquid in the ACTEMRA ACTPen autoinjector **(See Figure C)**. It should be clear and colorless to pale yellow. **Do not** inject ACTEMRA if the liquid is cloudy, discolored, or has lumps or particles in it because it may not be safe to use. Safely dispose of the Autoinjector in a sharps container and get a new one.



- Wash your hands well with soap and water.

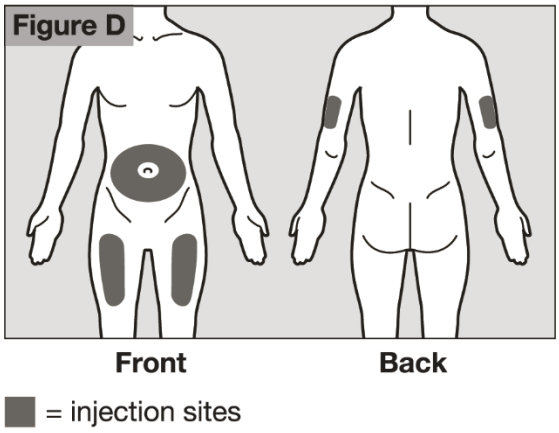
Step 2. Choose and Prepare an Injection Site

Choose an Injection Site

- The front of your thigh or your abdomen except for the 2-inch (5cm) area around your navel are the recommended injection sites **(See Figure D).**
- The outer area of the upper arms may also be used only if the injection is being given by a caregiver. **Do not** attempt to use the upper arm area by yourself **(See Figure D).**

Rotate Injection Site

- Choose a different injection site for each new injection at least 1 inch (2.5cm) from the last area you injected.
- **Do not** inject into moles, scars, bruises, or areas where the skin is tender, red, hard or not intact.

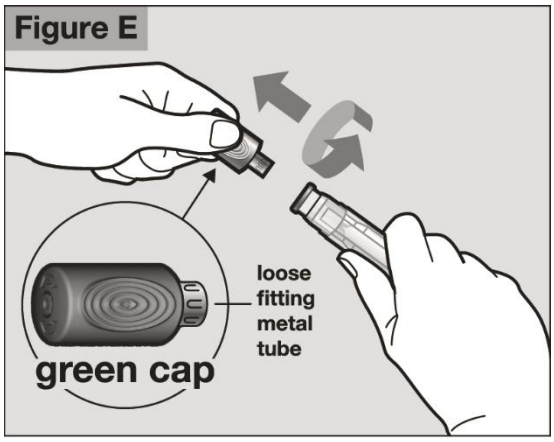


Prepare the Injection Site

- Wipe the injection site with an alcohol pad in a circular motion and let it air dry to reduce the chance of getting an infection. **Do not** touch the injection site again before giving the injection.
- **Do not** fan or blow on the clean area.

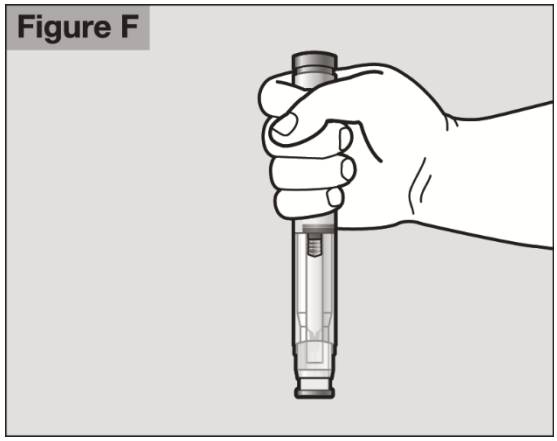
Step 3. Inject ACTEMRA

- Hold the ACTEMRA ACTPen autoinjector firmly with one hand. Twist and pull off the green cap with the other hand **(See Figure E).** The green cap contains a loose fitting metal tube.
- If you cannot remove the green cap you should ask a caregiver for help or contact your healthcare provider.

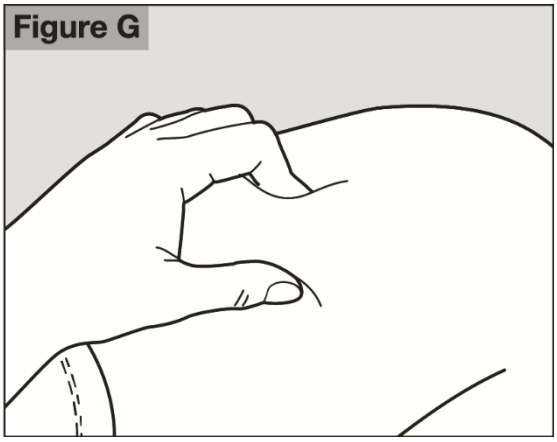


Important: Do not touch the needle shield which is located at the tip of the Autoinjector below the Window area (See Figure A), to avoid accidental needle stick injury.

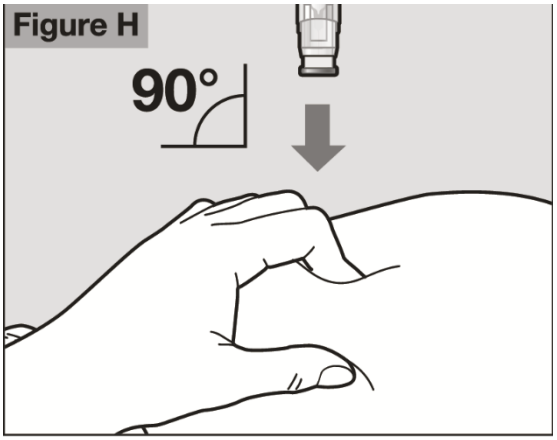
- Throw away the green cap in a sharps container.
- After you remove the green cap, the Autoinjector is ready for use. **If the Autoinjector is not used within 3 minutes of the cap removal, the Autoinjector should be disposed of in the sharps container and a new Autoinjector should be used.**
- Never reattach the green cap after removal.
- Hold the Autoinjector comfortably in 1 hand by the upper part, so that you can see the Window area of the Autoinjector **(See Figure F)**.



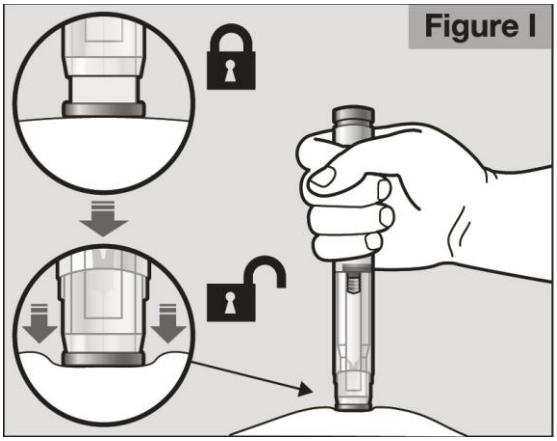
- Use your other hand to gently pinch the area of skin you cleaned, to prepare a firm injection site **(See Figure G)**. The Autoinjector requires a firm injection site to properly activate. Pinching the skin is important to make sure that you inject under the skin (into fatty tissue) but not any deeper (into muscle). Injection into muscle could cause the injection to feel uncomfortable.



- **Do not** press the green Activation button yet.
  Place the needle-shield of the Autoinjector against your pinched skin at a 90° angle **(See Figure H)**.
- It is important to use the correct angle to make sure the medicine is delivered under the skin (into fatty tissue), or the injection could be painful and the medicine may not work.
- **Continue to gently pinch throughout the injection procedure**.

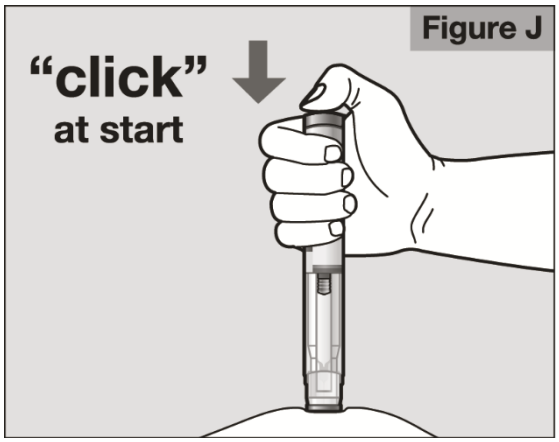


- To use the Autoinjector, you first have to unlock the green Activation button. To unlock it, press the Autoinjector firmly against your pinched skin until the needle-shield is completely pushed in **(See Figure I)**.

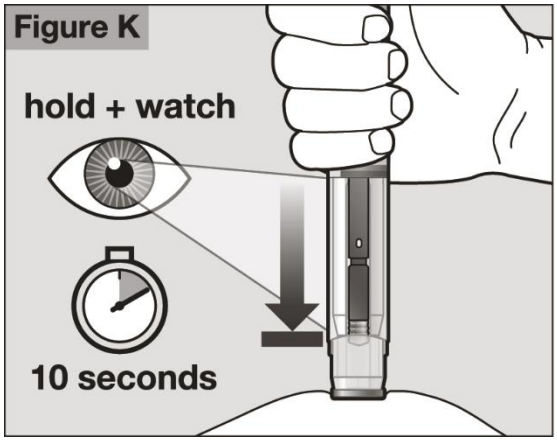


- Continue to keep the needle-shield pushed in. If you do not keep the needle-shield completely pushed against the skin, the green Activation button will not work. Continue to pinch the skin while you keep the Autoinjector in place.

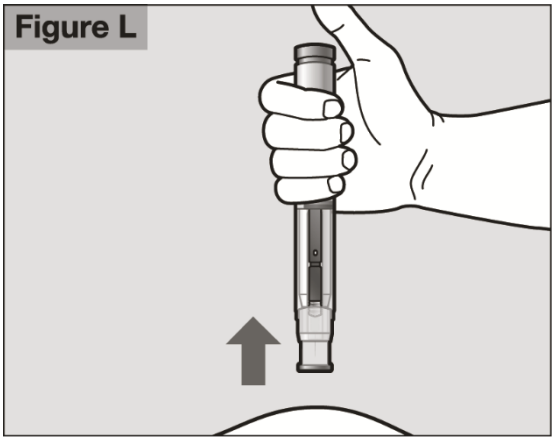
- Press the green Activation button to start the injection. A “click” sound indicates the **start** of the injection. Keep the green button pressed in and continue holding the Autoinjector pressed firmly against your skin **(See Figure J)**. If you cannot start the injection you should ask for help from a caregiver or contact your healthcare provider.



- The purple indicator will move along the Window area during the injection **(See Figure K)**.
- **Watch the purple indicator until it stops moving** to be sure the full dose of medicine is injected. This may take up to **10 seconds**.



- You may hear a second “click” during the injection but you should continue to hold the Autoinjector firmly against your skin until the purple indicator stops moving.
- When the purple indicator has stopped moving, release the green button. Lift the Autoinjector straight off of the injection site at a 90° angle to remove the needle from the skin. The needle-shield will then move out and lock into place covering the needle **(See Figure L)**.



- Check the Window area to see that it is filled with the purple indicator **(See Figure L).**
- If the Window area is not filled by the purple indicator then:
  - The needle-shield may not have locked. **Do not** touch the needle-shield of the Autoinjector, because you may stick yourself with the needle. If the needle is not covered, carefully place the Autoinjector into the sharps container to avoid any injury with the needle.
  - You may not have received your full dose of ACTEMRA. **Do not** try to re-use the Autoinjector. **Do not** repeat the injection with another Autoinjector. Call your healthcare provider for help.

After the Injection

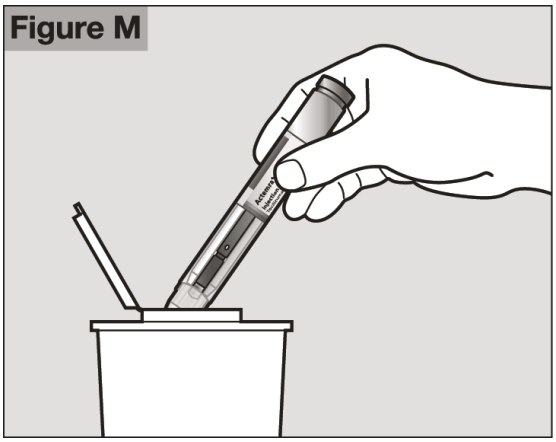
- There may be a little bleeding at the injection site. You can press a cotton ball or gauze over the injection site.
- **Do not** rub the injection site.
- If needed, you may cover the injection site with a small bandage.

Step 4. Dispose of the Autoinjector

- The ACTEMRA ACTPen autoinjector should not be reused.
- Put the used Autoinjector into your sharps container **(See "How do I dispose of used Autoinjectors?").**
- **Do not** put the cap back on the Autoinjector.
- **If your injection is given by another person, this person must also be careful when removing the Autoinjector and disposing of it to prevent accidental needle stick injury and passing infection.**

How do I dispose of used Autoinjectors?

- Put your used ACTEMRA ACTPen autoinjector and green cap in a FDA-cleared sharps disposal container right away after use **(See Figure M)**.
- **Do not** throw away (dispose of) the Autoinjector and the green cap in your household trash.



- If you do not have a FDA-cleared sharps disposal container, you may use a household container that is:
    - made of a heavy-duty plastic
    - can be closed with a tight-fitting, puncture-resistant lid, without sharps being able to come out
    - upright stable during use
    - leak-resistant
    - properly labeled to warn of hazardous waste inside the container
        - When your sharps disposal container is almost full, you will need to follow your community guidelines for the right way to dispose of your sharps disposal container. There may be state or local laws about how you should dispose of used Autoinjectors. For more information about the safe sharps disposal, and for specific information about sharps disposal in the state that you live in, go to the FDA's website at: http://www.fda.gov/safesharpsdisposal.
        - **Do not** dispose of your used sharps disposal container in your household trash unless your community guidelines permit this. **Do not** recycle your used sharps disposal container.

Keep the ACTEMRA ACTPen autoinjector and disposal container out of the reach of children.

Record your Injection

- Write the date, time, and specific part of your body where you injected yourself. It may also be helpful to write any questions or concerns about the injection so you can ask your healthcare provider.

If you have any questions or concerns about your ACTEMRA ACTPen autoinjector, talk to your healthcare provider familiar with ACTEMRA or call 1-800-ACTEMRA.

This Medication Guide and Instructions for Use has been approved by the U.S. Food and Drug Administration.
Medication Guide Revised: 09/2024
ACTEMRA is a registered trademark of Chugai Seiyaku Kabushiki Kaisha Corp., a member of the Roche Group.
ACTPen is a registered trademark of Chugai Seiyaku Kabushiki Kaisha Corp., a member of the Roche Group.

Genentech, Inc.
A Member of the Roche Group
1 DNA Way
South San Francisco, CA 94080-4990

U.S. License No.: 1048

© 2024 Genentech, Inc. All rights reserved.