

INFORMACIÓN IMPORTANTE DE SEGURIDAD DIRIGIDA A LOS PROFESIONALES SANITARIOS

Tocilizumab

Esta guía contiene información sobre seguridad de tocilizumab. Los principales riesgos asociados al tratamiento son los siguientes:

- Infecciones graves.
- Complicaciones de la diverticulitis.
- Alteraciones hematológicas.
- Hepatotoxicidad.
- Elevación de parámetros lipídicos.
- Neoplasias.
- Trastornos desmielinizantes.

Por favor, léala junto con la ficha técnica del medicamento disponible en el Centro de Información Online de Medicamentos de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (CIMA) (<https://cima.aemps.es>).

Información sobre prevención de riesgos acordada con la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) Octubre-2023

Disponible en la página web de la AEMPS www.aemps.gob.es

PRINCIPALES RIESGOS ASOCIADOS A LA ADMINISTRACIÓN DE

Tocilizumab

Infecciones graves

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

No debe iniciarse el tratamiento con tocilizumab en pacientes con infecciones activas. Tocilizumab puede disminuir los signos y síntomas de una infección aguda, retrasando el diagnóstico. Si un paciente desarrolla una infección grave, se debe interrumpir la administración del medicamento hasta que la infección esté controlada.

Se debe advertir a los pacientes y a sus padres o cuidadores que contacten inmediatamente con un médico cuando aparezca cualquier síntoma que sea indicativo de una infección (incluida la tuberculosis), para asegurar una evaluación rápida y un tratamiento adecuado.

Complicaciones de la diverticulitis (incluyendo perforación intestinal)

Se han notificado casos poco frecuentes de perforaciones diverticulares como complicación de una diverticulitis. Informe a los pacientes y a sus padres o cuidadores acerca de esta reacción y sobre la necesidad de **buscar atención médica inmediata** si aparecen signos y/o síntomas como dolor abdominal persistente, hemorragia y/o cambios inexplicables del hábito intestinal con aparición de fiebre, para asegurar una rápida evaluación y un tratamiento apropiado.

Tocilizumab debe utilizarse con precaución en pacientes con antecedentes de ulceración intestinal o diverticulitis.

Alteraciones hematológicas: Neutropenia y/o trombocitopenia y riesgo potencial de sangrado

Se han observado reducciones de los recuentos de neutrófilos y de plaquetas, tras el tratamiento con tocilizumab 8 mg/kg en combinación con metotrexato. El riesgo de neutropenia puede aumentar en pacientes que han sido tratados previamente con un antagonista TNF.

No se recomienda iniciar el tratamiento con tocilizumab en pacientes con un recuento absoluto de neutrófilos (RAN) menor de $2 \times 10^9/l$ que no hayan recibido previamente este tratamiento.

Se debe tener precaución al considerar el inicio del tratamiento con tocilizumab en pacientes que presenten un recuento de plaquetas bajo (es decir, inferior a $100 \times 10^3/\mu\text{l}$). No se recomienda continuar el tratamiento en los pacientes que presenten un RAN $< 0,5 \times 10^9/\text{l}$ o un recuento de plaquetas $< 50 \times 10^3/\mu\text{l}$.

La **neutropenia severa** puede estar asociada a un aumento del riesgo de sufrir infecciones graves, aunque no se ha establecido una asociación clara entre el descenso de neutrófilos y la incidencia de infecciones graves en los ensayos clínicos de tocilizumab realizados hasta la fecha.

Monitorización:

- En pacientes con AR y ACG, se deben comprobar los recuentos de neutrófilos y de plaquetas de 4 a 8 semanas después de iniciar el tratamiento y posteriormente de acuerdo con las recomendaciones de la práctica clínica estándar.
- En pacientes con AIJs y AIJp, se deben comprobar los recuentos de neutrófilos y de plaquetas con la segunda perfusión y posteriormente de acuerdo a las recomendaciones de la práctica clínica.

Pueden encontrarse recomendaciones adicionales sobre neutropenia y trombocitopenia en la Ficha Técnica, al igual que los detalles sobre la modificación de la dosis y monitorización adicional.

Hepatotoxicidad

El tratamiento con tocilizumab puede producir elevaciones de las transaminasas. Se observó un incremento de la frecuencia de estas elevaciones cuando tocilizumab se administró en combinación con medicamentos potencialmente hepatotóxicos (p. ej. MTX). Cuando esté clínicamente indicado, se deben considerar otras pruebas de función hepática incluyendo bilirrubina.

Se han observado casos graves de daño hepático incluyendo fallo hepático agudo, hepatitis e ictericia con tocilizumab. Alguno de los casos requirió trasplante hepático.

Se deberá tener precaución si se considera iniciar el tratamiento en pacientes con valores de ALT o AST > 1.5 veces por encima del límite superior de la normalidad (LSN). No se recomienda el tratamiento en pacientes con ALT o AST > 5 veces por encima del LSN.

Monitorización:

- En pacientes con AR, ACG, AIJs y AIJp, los niveles de ALT/AST se deben monitorizar cada 4 a 8 semanas durante los primeros 6 meses de tratamiento y posteriormente cada 12 semanas.
- Las modificaciones de tratamiento recomendadas, incluyendo la discontinuación de tocilizumab, basadas en los niveles de transaminasas, pueden consultarse en la Sección 4.2 de la Ficha Técnica.
- El tratamiento debe ser interrumpido si se observa una elevación de ALT/AST > 3 a 5 veces el LSN confirmado por análisis repetidos. Por favor, lea la Ficha Técnica para mayor información.

Parámetros lipídicos elevados y riesgo potencial de eventos cardiovasculares/cerebrovasculares

En pacientes tratados con tocilizumab, se han observado elevaciones de los parámetros lipídicos, incluyendo colesterol total, lipoproteínas de baja densidad (LDL), lipoproteínas de alta densidad (HDL) y triglicéridos.

Monitorización:

- Los parámetros lipídicos se deben valorar de 4 a 8 semanas después de iniciar el tratamiento.

Los pacientes deben ser tratados de acuerdo con las directrices clínicas locales para el manejo de la hiperlipidemia. Por favor lea la Ficha Técnica para mayor información.

Neoplasias

Los agentes inmunomoduladores pueden aumentar el riesgo de desarrollar neoplasias. Se deberán tomar medidas adecuadas para el diagnóstico y tratamiento precoz de las neoplasias.

Trastornos desmielinizantes

Los médicos prestarán especial atención a la detección de síntomas que sean potencialmente indicativos de trastornos desmielinizantes centrales de nuevo comienzo.

Se deberán adoptar medidas apropiadas para el diagnóstico y tratamiento precoz de trastornos desmielinizantes. Por favor, lea la Ficha Técnica para mayor información.

Diagnóstico de Síndrome de Activación de Macrófagos en AIJs

El síndrome de activación de macrófagos (SAM) es un trastorno grave y potencialmente mortal que puede desarrollarse en pacientes con artritis idiopática juvenil sistémica (AIJs). Actualmente no existen criterios diagnósticos universalmente aceptados, aunque se han publicado criterios preliminares¹.

El diagnóstico diferencial del SAM es amplio por las manifestaciones variables y multisistémicas de la enfermedad, y por la naturaleza inespecífica de las manifestaciones clínicas más llamativas, que incluyen fiebre, hepatoesplenomegalia y citopenia. Como resultado, realizar un diagnóstico clínico rápido es muchas veces difícil. Otras manifestaciones del SAM incluyen alteraciones neurológicas y anomalías de laboratorio como la hipofibrinogenemia. Se ha reportado tratamiento exitoso del SAM con ciclosporina y glucocorticoides.

¹ Ravelli A, y cols. Preliminary diagnostic guidelines for macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis. J Pediatr 2005; 146:598-604.

La gravedad y la naturaleza potencialmente mortal de esta complicación, junto con las frecuentes dificultades para realizar un diagnóstico rápido, hacen necesaria una vigilancia apropiada y un cuidadoso manejo de los pacientes con AIJs activa.

En los ensayos clínicos con tocilizumab no se han estudiado pacientes durante un episodio de activación de SAM.

Dosis y Administración

Consulte la **Guía de preparación y administración** para obtener información acerca del cálculo de dosis. Por favor, lea la sección 4.2 de la Ficha Técnica para una información completa.

Pacientes pediátricos

- No se ha establecido la seguridad y eficacia de la formulación subcutánea de tocilizumab en niños desde el nacimiento hasta menores de 1 año. No hay datos disponibles.
- Un cambio en la dosis solo debe basarse en un cambio consistente en el tiempo del peso corporal del paciente.
- La pluma precargada no debe usarse para tratar pacientes pediátricos <12 años de edad, ya que existe un riesgo potencial de inyección intramuscular debido a una capa más fina de tejido subcutáneo.

Pacientes con AIJs

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

NOTIFICACIÓN DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS

Se recuerda la importancia de notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Centro Autonómico de Farmacovigilancia correspondiente o del formulario electrónico disponible en <https://www.notificaram.es/>

Trazabilidad del medicamento

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