



Tocilizumab es un anticuerpo monoclonal IgG1 recombinante humanizado anti-receptor de interleucina-6 (IL-6) humana, producido en células de ovario de hámster chino mediante tecnología de ADN recombinante. Tocilizumab se une específicamente a los receptores de IL-6 tanto solubles como unidos a membranas (IL-6Rs e IL-6Rm) e inhibe la señalización mediada por los mismos. La IL-6 es una citocina producida por diversos tipos celulares, como células T y B, monocitos y fibroblastos, que participa en numerosos procesos fisiológicos relacionados con la activación del sistema inmunológico y está implicada en la patogenia de enfermedades inflamatorias, osteoporosis y neoplasias.

USO CLÍNICO

- Artritis idiopática juvenil sistémica (AIJS) activa en pacientes ≥ 2 años que no han respondido adecuadamente a terapias anteriores con AINE y corticoides sistémicos. Tocilizumab puede ser administrado como monoterapia (en caso de intolerancia a metotrexato o cuando el tratamiento con metotrexato no es adecuado) o en combinación con metotrexato (**A**).
- Artritis idiopática juvenil poliarticular factor reumatoide positivo o negativo y oligoartritis extendida en pacientes ≥ 2 años, que no han respondido adecuadamente al tratamiento previo con MTX (**A**).
- Síndrome de liberación de citoquinas grave o potencialmente mortal inducido por células T con receptores de antígenos quiméricos (CAR-T) en adultos y pacientes pediátricos ≥ 2 años (**A**).
- Infecciones por SARS-CoV-2: no autorizado (**E: off-label**). Ensayos clínicos con esta molécula pueden ser consultados en: <https://reec.aemps.es/reec/public/web.html>

DOSIS Y PAUTAS DE ADMINISTRACIÓN

Artritis idiopática juvenil sistémica: la dosis recomendada es de 8 mg/kg, 1 vez cada 2 semanas en pacientes con un peso ≥ 30 kg, o 12 mg/kg, 1 vez cada 2 semanas en pacientes cuyo peso sea < 30 kg (máximo: 800 mg/dosis).

Artritis idiopática juvenil poliarticular: la dosis recomendada es de 8 mg/kg, 1 vez cada 4 semanas en pacientes con un peso ≥ 30 kg, o 12 mg/kg, 1 vez cada 4 semanas en pacientes cuyo peso sea < 30 kg.

En pacientes con AIJS se recomienda no iniciar tratamiento con valores de laboratorio de neutrófilos $< 2000/\text{mm}^3$, plaquetas $< 100 \times 10^3$ o ALT o AST $> 1,5$ LSN, e interrumpir la dosis de tocilizumab por ciertos valores de laboratorio anómalos:

- Elevación de enzimas hepáticas:
 - 1 to 3 x LNS: modificar la dosis de la medicación concomitante de metotrexato. Si persisten los aumentos, se debe interrumpir tocilizumab hasta que los valores de ALT/AST se normalicen.
 - 3 x LSN a 5x LSN: modificar la dosis de la medicación concomitante de metotrexato. Debe interrumpirse el tratamiento con tocilizumab hasta que los valores sean < 3 x LSN y seguir las recomendaciones indicadas arriba, para valores > 1 a 3 x LSN.
 - 5 x LSN: interrumpir el tratamiento con tocilizumab. La decisión de suspender tocilizumab por unos valores de laboratorio anómalos debe estar basada en la evaluación individual

del médico para cada paciente.

- Neutropenia (células x 10⁹/l):
 - RAN >1: Mantener la dosis.
 - RAN 0,5 a 1: interrumpir el tratamiento con tocilizumab. Cuando el RAN aumente >1 x 10⁹/l, reestablecer el tratamiento con tocilizumab.
 - RAN <0,5: interrumpir el tratamiento con tocilizumab.
- Bajo recuento de plaquetas:
 - 50 a 100 (células x 10³/μl): interrumpir el tratamiento con tocilizumab. Cuando el recuento de plaquetas >100 x 10³/μl, reestablecer el tratamiento con tocilizumab.
 - <50 (células x 10³/μl): interrumpir el tratamiento con tocilizumab. La decisión de suspender tocilizumab por unos valores de laboratorio anómalos debe estar basada en la evaluación individual del médico para cada paciente.

Los datos disponibles indican que la mejoría clínica se observa a las 6 semanas de iniciar el tratamiento con tocilizumab. Se debe valorar cuidadosamente continuar el tratamiento en pacientes que no hayan mostrado signos de mejora durante ese periodo de tiempo.

- Síndrome de liberación de citoquinas grave:
 - <30 kg: 12 mg/kg/dosis IV. Repetir dosis cada 8 horas, hasta 3 dosis adicionales, si no presenta mejoría clínica.
 - ≥30 kg: 8 mg/kg/dosis IV. Repetir dosis cada 8 horas, hasta 3 dosis adicionales, si no presenta mejoría clínica, con un máximo por dosis única de 800 mg/dosis.

Administrar solo o con corticoides.

Preparación

Para su correcta administración, retirar del vial la cantidad necesaria de tocilizumab según la dosis del paciente y diluirla en un volumen final de cloruro sódico (0,9%) igual a 100 ml para pacientes >30 kg y a 50 ml para pacientes <30 kg. Para mezclar la solución, invierta suavemente la bolsa de perfusión, para evitar la formación de espuma.

Administración

La solución debe ser administrada en 1 hora por vía intravenosa.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes, e infecciones graves y activas.

PRECAUCIONES

- Infecciones. Se han notificado infecciones graves y en algunos casos mortales en pacientes con tocilizumab. Se recomienda realizar a los pacientes un cribado de infección latente de tuberculosis antes de comenzar el tratamiento con tocilizumab. No debe iniciarse el tratamiento con tocilizumab en pacientes con infecciones activas.
- Reacciones de hipersensibilidad. Se han notificado reacciones de hipersensibilidades graves y potencialmente mortales.

- Enfermedad hepática activa e insuficiencia hepática. El tratamiento con tocilizumab, especialmente cuando se administra simultáneamente con MTX, puede estar asociado a elevaciones de las transaminasas hepáticas, por tanto, debe tenerse precaución al valorar el tratamiento de pacientes con enfermedad hepática activa o insuficiencia hepática.
- Efectos hematológicos. Se han producido descensos de los recuentos de neutrófilos y plaquetas después del tratamiento con tocilizumab 8 mg/kg en combinación con metotrexato. El riesgo de neutropenia puede aumentar en pacientes que han sido previamente tratados con antagonistas del TNF.
- Parámetros lipídicos. En los pacientes tratados con tocilizumab se han observado aumentos de parámetros lipídicos, incluido colesterol total, lipoproteínas de baja densidad (LDL), lipoproteínas de alta densidad (HDL) y triglicéridos. Debe realizarse un seguimiento de los parámetros lipídicos y los pacientes serán tratados de acuerdo con las directrices clínicas locales para el manejo de la hiperlipidemia.
- Trastornos neurológicos. Los médicos deben estar atentos a síntomas potencialmente indicativos de trastornos desmielinizantes centrales de nueva aparición. Actualmente, se desconocen las posibilidades de que se produzca una desmielinización central con tocilizumab.
- Tumores malignos. El riesgo de tumores malignos se incrementa en pacientes con artritis reumatoide. Los fármacos inmunomoduladores pueden aumentar el riesgo de tumores malignos.
- Vacunación. No deben administrarse vacunas vivas o vivas atenuadas simultáneamente con tocilizumab. El intervalo entre la iniciación del tratamiento con tocilizumab y la administración de vacunas vivas debe estar de acuerdo con las guías actuales de vacunación de agentes inmunosupresores.
- Combinación con agentes antagonistas del TNF. No se recomienda el uso de tocilizumab con otros agentes biológicos.
- Sodio. Este medicamento contiene 1,17 mmol (o 26,55 mg) de sodio en una dosis máxima de 1200 mg, lo que deberá tenerse en cuenta en el tratamiento de pacientes con dietas pobres en sodio. Dosis por debajo de 1025 mg de este producto contienen menos de 1 mmol de sodio (23 mg), por lo que se considera esencialmente exento de sodio.
- Pacientes con AIJS. El síndrome de activación de macrófagos (SAM) es un trastorno grave y potencialmente mortal que puede desarrollarse en pacientes con AIJS. En los ensayos clínicos con tocilizumab no se han estudiado pacientes durante un episodio de activación de SAM.

EFFECTOS SECUNDARIOS

- En los pacientes con ARIJS las reacciones adversas fueron similares a las observadas en pacientes adultos con artritis reumatoide.
- Reacción local en el lugar de administración (15-44%).
- Como reacciones más frecuentes destacan: infección de vías respiratorias superiores, varicela y otitis media, trastornos digestivos, reacciones transfusionales de tipo urticaria o *rash*, cefaleas, formación de anticuerpos antitocilizumab, neutropenia, plaquetopenia, elevación de transaminasas, elevación de parámetros lipídicos, infecciones graves, complicaciones de la diverticulitis, reacciones graves de hipersensibilidad, neutropenia, trombocitopenia y riesgo potencial de sangrado, incremento de enzimas hepáticas y riesgo potencial de hepatotoxicidad (poco frecuente), riesgo potencial de eventos cardiovasculares y cerebrovasculares, tumores, trastornos desmielinizantes.
- Se han notificado reactivaciones de tuberculosis en pacientes pediátricos en tratamiento con

terapias biológicas (infiximab y etanercept).

- Reactivación de VHB. Se debe realizar cribado de VHB (HBsAg y anticuerpos anti-HBc) antes de iniciar el tratamiento con tocilizumab, recomendando seguir las recomendaciones de tratamiento de la Asociación Europea para el Estudio del Hígado (EASL, por sus siglas en inglés).
- Hipofibrinogenemia.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

- No se han documentado interacciones clínicamente relevantes en la administración concomitante de tocilizumab y metotrexato o tocilizumab y AINE o corticoides.
- Puede ser necesario un aumento de la dosis de ciertos fármacos, tales como estatinas, antagonistas del calcio, teofilina, fenitoína, ciclosporina o benzodiazepinas, cuando se administran de forma concomitante con tocilizumab.
- Pueden aumentar la toxicidad de leflunomida o natalizumab, e incrementar el efecto inmunosupresivo de roflumilast, tacrolimus, etc.

DATOS FARMACÉUTICOS

Excipientes: sacarosa, polisorbato 80, fosfato disódico dodecahidrato, fosfato dihidrógeno sódico dihidrato, agua para preparaciones inyectables.

Periodo de validez

Viales: conservar en nevera (2-8 °C) y en el embalaje exterior, para protegerlo de la luz. No congelar.

Producto diluido: estable a temperatura ambiente durante 24 horas en solución de cloruro sódico (0,9%).

Desde un punto de vista microbiológico, los tiempos de conservación en uso no deberían superar las 24 horas en nevera, a menos que la dilución haya tenido lugar en condiciones asépticas controladas y validadas.

Presentaciones comerciales: las presentaciones disponibles en España pueden consultarse *online* en el Centro de Información de Medicamentos de la AEMPS (CIMA), <http://www.aemps.gob.es/cima>, y en <https://www.aeped.es/comite-medicamentos/pediamecum> en el enlace "Presentaciones" correspondiente a cada ficha.

BIBLIOGRAFÍA

- Fichas técnicas del Centro de Información *online* de Medicamentos de la AEMPS-CIMA [base de datos en Internet]. Madrid, España: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) [consultado el 10/02/2021]. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/lista.html>
- Imagawa T. Safety and efficacy of tocilizumab, an anti-IL-6-receptor monoclonal antibody, in patients with polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis. *Mod Rheumatol.* 2012;22(1):109-115.
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Nota de la AEMPS.

Reactivación de la hepatitis B secundaria a tratamiento inmunosupresor. Julio 2014. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2014/docs/NI-MUH_FV_11-2014-inmunosupresores.pdf?x98091

- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Boletín mensual de la AEMPS sobre medicamentos de uso humano del mes de junio de 2018. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/informa/boletines-aemps/boletinMensual/2018/junio/boletin-junio-3/>
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Información importante de seguridad dirigida a los profesionales sanitarios RoActemra® (tocilizumab). Actualización septiembre 2020. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/DocsPub/15/2077>
- Roche Pharma. Comunicación dirigida a profesionales sanitarios. RoActemra® (tocilizumab): Riesgo (poco frecuente) de daño hepático grave incluyendo fallo hepático agudo que requiere trasplante. Junio 2019. Disponible en: https://sinaem.agemed.es/CartasFarmacovigilanciaDoc/2019/DHPC_Tocilizumab_27062019.pdf
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Boletín mensual de la AEMPS sobre medicamentos de uso humano del mes de octubre de 2020. Material para el paciente y el profesional sanitario sobre tocilizumab (RoActemra®). Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/informa/boletines-aemps/boletinMensual/2020-3/boletin-mensual-de-la-aemps-sobre-medicamentos-de-uso-humano-del-mes-de-octubre-de-2020/>
- Tocilizumab. Pediatrics Lexi-Drugs Online [base de datos de internet]. Hudson (OH): Lexi-Comp [consultado el 10/02//2021]. Disponible en: <https://online.lexi.com/lco/action/home>

Fecha de actualización: enero de 2021.

La información disponible en cada una de las fichas del Pediamécum ha sido revisada por el Comité de Medicamentos de la Asociación Española de Pediatría y se sustenta en la bibliografía citada. Estas fichas no deben sustituir en ningún caso a las aprobadas para cada medicamento por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) o la Agencia Europea del Medicamento (EMA).